

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования
РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ДРУЖБЫ НАРОДОВ
(ФГАОУ «РУДН»)

Федеральное государственное бюджетное учреждение
РОССИЙСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР РЕНТГЕНРАДИОЛОГИИ
(ФГБУ «РНЦРР» МИНЗДРАВА РОССИИ)

На правах рукописи

Гвоздикова Евгения Николаевна

**ОСОБЕННОСТИ ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ ОРАЛЬНЫХ МУКОЗИТОВ У
ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ НА ФОНЕ ЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ
ИЛИ ХИМИОТЕРАПИИ**

14.01.12 – онкология

14.01.14 – стоматология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
профессор А.М.Аванесов

Научный консультант:
доктор медицинских наук
профессор В.А.Титова

Москва 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ, ПАТОГЕНЕЗА, ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ОРАЛЬНЫХ МУКОЗИТОВ У ПАЦИЕНТОВ ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ОРОФАРИНГЕАЛЬНОЙ ОБЛАСТИ И У ПАЦИЕНТОВ ГЕМОБЛАСТОЗАМИ НА ФОНЕ ПРОВОДИМОГО ЛЕЧЕНИЯ (Обзор литературы).....	12
1.1. Современные подходы к лечению онкологических заболеваний. Частота и распространенность побочных эффектов.....	12
1.2. Современные представления об этиологии и патогенезе развития оральных мукозитов.....	21
1.3. Современные подходы к лечению оральных мукозитов у онкологических пациентов	31
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.....	39
2.1. Общая характеристика работы.....	39
2.2. Определение стоматологического статуса у онкологических больных при первичном осмотре и на этапах противоопухолевого лечения.....	45
2.3. Определение степени тяжести оральных мукозитов у пациентов, получающих противоопухолевое лечение на фоне применения различных препаратов местного действия.....	48
2.4. Определение качества жизни у пациентов, получающих противоопухолевое лечение на фоне применения различных препаратов местного действия	50
2.5. Характеристика применяемых схем профилактики и лечения мукозита	50
2.6. Определение эффективности предлагаемых схем профилактики и лечения мукозитов у онкологических пациентов	52

2.6.1. Микробиологическое исследование посева изо рта пациентов, получающих противоопухолевое лечение на фоне применения различных препаратов местного действия.....	52
2.6.2. Определение параметров гемомикроциркуляции в тканях слизистой оболочки рта у пациентов, получающих противоопухолевое лечение на фоне применения различных препаратов местного действия	53
2.7. Определение полиморфизма и мутаций в генах, кодирующих ферменты биотрансформации и детоксикации и иммунного ответа.....	55
ГЛАВА 3. ОЦЕНКА СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЕ ЛЕЧЕНИЕ	58
3.1. Оценка стоматологического статуса у онкологических больных при первичном осмотре и на этапах противоопухолевого лечения.....	58
3.2. Группы стоматологического риска развития мукозитов.....	66
ГЛАВА 4. ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕДЛАГАЕМЫХ СХЕМ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ОРАЛЬНЫХ МУКОЗИТОВ.....	73
4.1. Оценка степени тяжести мукозита у пациентов, получающих противоопухолевое лечение на фоне применения различных препаратов местного действия.....	73
4.2. Качество жизни у пациентов, получающих противоопухолевое лечение на фоне применения различных препаратов местного действия.....	85
ГЛАВА 5. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕДЛАГАЕМЫХ СХЕМ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ОРАЛЬНЫХ МУКОЗИТОВ С ПОМОЩЬЮ ЛАБОРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	88
5.1. Результаты микробиологического исследования посева изо рта пациентов, получающих противоопухолевое лечение на фоне применения различных препаратов местного действия.....	93

5.2. Результаты определения параметров гемомикроциркуляции в тканях слизистой оболочки рта у пациентов, получающих противоопухолевое лечение на фоне применения различных препаратов местного действия	96
5.3. Результаты определения частоты полиморфизма и мутаций в генах, кодирующих ферменты биотрансформации и детоксикации и иммунного ответа у онкологических пациентов с проявлениями оральных мукозитов разной степени тяжести.....	100
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	104
ВЫВОДЫ.....	114
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	116
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	118
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	120
ПРИЛОЖЕНИЕ 1.....	150

ВВЕДЕНИЕ

Онкологическая заболеваемость населения России продолжает неуклонно возрастать. На конец 2015 года прирост ее показателей за 2005-2015 гг. по «грубому» показателю на 100 000 населения составил 20,4 % (аналогичный показатель за 2004-2014 гг. составил 18 %). Среди них прирост злокачественных заболеваний во рту составил 34,5 % (аналогичный показатель за 2004-2014 гг. составил 30,9%), при этом у 60,7 % из 8184 пациентов с опухолями рта и у 80,6 % из 4940 пациентов с поражениями глотки первично выявлены III-IV стадии процесса. Прирост онкологических заболеваний кроветворной и лимфатической ткани составил 17,28 % (аналогичный показатель за 2004-2014 гг. составил 16,9%)[71,72].

Опухоли головы и шеи представляют собой значительную группу злокачественных новообразований, характеризующуюся прогрессирующим ростом заболеваемости. Согласно международным статистическим данным [255], в мире за 2013 год было зарегистрировано более 600 тыс. новых случаев заболевания раком головы и шеи, в то время как смертность только при поражении органов и тканей рта и глотки превысила 250 тыс. человек.

По данным МАИР [70, 98, 64], в структуре заболеваемости злокачественными опухолями неходжкинские лимфомы занимают 9 место, лейкозы – 11 место, а в структуре смертности – соответственно 11 и 10 место [170].

Отчетливая тенденция роста заболеваемости, высокие уровни смертности от гемобластозов и опухолей головы и шеи и высокая степень инвалидности среди больных [70, 244, 72] обуславливают значительный социально-экономический ущерб, который наносится обществу этими тяжелыми заболеваниями, и вызывают необходимость поиска методов повышения качества медицинской помощи при данной патологии.

Рост медианы выживаемости онкологических и онкогематологических пациентов подтверждает снижение частоты рецидивов и увеличение средней продолжительности их жизни, что обуславливается появлением новых подходов и методов лечения, оптимизацией программ химиотерапии и применением конформной лучевой терапии. Однако, несмотря на успехи, достигнутые в области ранней диагностики и лечения онкологических заболеваний, наметившаяся тенденция к усилению агрессивности противоопухолевого лечения, в частности, одновременная ХЛТ неизбежно сопровождается «временными или постоянными» изменениями окружающих нормальных тканей. Частота возникновения сопутствующих осложнений, таких как инфекционные, геморрагические, деструктивные, эрозивно-язвенные и некротические изменения слизистых оболочек (мукозитов), в том числе и во рту, остается на достаточно высоком уровне, достигающем 100 % случаев [146].

Оральный мукозит продолжает оставаться одним из самых тяжелых и часто регистрируемых осложнений противоопухолевого лечения, существенно снижающим качество жизни онкологических пациентов. Развитие мукозита приводит к прерыванию курсов проводимого противоопухолевого лечения и тем самым снижению его эффективности, что неблагоприятно сказывается на прогнозе заболевания. Кроме этого мукозит существенно повышает расходы на лечение онкологических пациентов и увеличивает сроки госпитализации.

В связи с этим возникает необходимость в поиске и разработке высокоэффективных средств профилактики и лечения различных форм орального мукозита с целью повышения эффективности противоопухолевого лечения онкологических заболеваний [203].

На сегодняшний день, существующие методы профилактики и лечения оральных мукозитов оказываются не эффективными. Описанные в литературе методы часто являются сложными, многокомпонентными, требующими использования дорогостоящего оборудования [100] и длительной подготовки

специалистов по их применению. Зачастую рекомендуемые группы препаратов производятся за рубежом и, как следствие, являются дорогостоящими.

Таким образом, несмотря на многообразие существующих средств и методов профилактики и лечения мукозитов, поиск более эффективных и доступных методов продолжает оставаться актуальным.

Цель работы

Повышение эффективности методов профилактики и лечения оральных мукозитов у онкологических пациентов путем использования препаратов на растительной основе пролонгированного действия.

Задачи исследования

1. Оценить стоматологический статус онкологических пациентов на основании стоматологических индексов и определить группы риска развития орального мукозита.
2. Определить клиническую эффективность схем профилактики и лечения оральных мукозитов с использованием растительных препаратов «Тонзинал», пластин «ЦМ-1», «Фармадонт».
3. Оценить влияние предложенных методов профилактики и лечения мукозитов на качество жизни онкологических пациентов, получающих противоопухолевое лечение.
4. Оценить состояние микрофлоры рта у онкологических пациентов на разных этапах противоопухолевого лечения на фоне применения различных схем лечения оральных мукозитов.
5. Определить влияние применяемых методов лечения мукозита на состояние гемомикроциркуляции в тканях слизистой оболочки рта у онкологических пациентов, получающих лучевое и\или химиотерапевтическое лечение.

6. Определить прогностическое значение частоты полиморфизма и мутации в генах, кодирующих ферменты биотрансформации и детоксикации и генах иммунного ответа, у онкологических пациентов с проявлениями орального мукозита.

Научная новизна работы

Впервые определены группы стоматологического риска, как фактор прогноза развития мукозитов, определяющий дальнейшую тактику их профилактики и лечения.

Предложены схемы профилактики и лечения мукозитов, основанные на применении препаратов на растительной основе пролонгированного действия.

Проведено изучение состояния гемомикроциркуляции в тканях слизистой оболочки рта у пациентов с плоскоклеточным раком орфарингеальной области на этапах проведения лучевого и/или химиотерапевтического лечения.

Проведено исследование частоты полиморфизма и мутаций в генах биотрансформации и детоксикации и генах иммунного ответа, как фактора, определяющего степень тяжести мукозитов.

Практическая значимость

На основании полученных данных выявлены и определены стоматологические группы риска, позволяющие определить схему профилактики и лечения мукозита.

Научно обоснована система мер по стоматологической профилактике и лечению мукозитов у онкологических пациентов путем использования растительных препаратов пролонгированного действия, а также методика стоматологического сопровождения пациентов со злокачественными опухолями слизистой оболочки рта на всех этапах специализированного лечения.

Показана ценность изучения гемомикроциркуляции тканей слизистой оболочки рта, как фактора определяющего эффективность профилактики и лечения побочных эффектов химиолучевой терапии.

Показана значимость и необходимость проведения исследований по изучению генетических факторов риска развития мукозитов.

Положения, выносимые на защиту

1. Определение групп стоматологического риска на основании стоматологических индексов способствует оптимизации схем профилактики и лечения оральных мукозитов у онкологических пациентов.

2. Применение препаратов на растительной основе пролонгированного действия в качестве средств профилактики и лечения мукозитов более эффективно по отношению к другим распространенным методам и препаратам.

Внедрение в практику

Предложенные методы профилактики и лечения оральных мукозитов внедрены в клиническую практику ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии».

Методика использования препаратов на растительной основе пролонгированного действия внедрена в учебный процесс кафедры общей и клинической стоматологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов».

Апробация работы

Результаты диссертации доложены на Всероссийской межвузовской научно-практической конференции «Современные отечественные технологии лечения поражений полости рта и челюстно-лицевой области, возникающих у онкологических больных на фоне комбинированного лечения», Москва 2015;

круглом столе «Роль врача-стоматолога в решении общеклинических задач на примере онкологической заболеваемости», Москва, 2016; Всероссийской межвузовской научно-практической конференции с международным участием «Профилактика и подходы к лечению поражений слизистой оболочки рта у больных, получающих лучевую и химиотерапию», Москва 2016; Всероссийской межвузовской научно-практической конференции «Значение междисциплинарной подготовки врача-стоматолога в ранней диагностике общесоматической патологии», Москва 2016; III конгрессе Российского общества специалистов по опухолям головы и шеи «Инновационные решения в лечении опухолей головы и шеи», Москва, 2017; V междисциплинарном конгрессе по заболеваниям органов головы и шеи, Москва 2017. Материалы диссертационного исследования обсуждены на совместном заседании кафедр терапевтической стоматологии и кафедры общей и клинической стоматологии медицинского института Российского университета дружбы народов.

Апробация диссертационной работы состоялась 19.06.2017г. на совместном заседании научно-практической конференции, совета по обсуждению кандидатских диссертаций ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России и кафедры общей и клинической стоматологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов».

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 25 работ, среди них 5 статей, 2 из которых в журнале, рекомендованном ВАК.

Структура и объем работы

Диссертация изложена на 152 страницах машинописи и состоит из введения, обзора литературы, 4 глав собственных исследований, выводов, практических рекомендаций и приложения. Список литературы включает 266

источников, из них 146 отечественных и 120 иностранных. Текст иллюстрирован 22 таблицами и 19 рисунками.

ГЛАВА 1. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ, ПАТОГЕНЕЗА, ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ОРАЛЬНЫХ МУКОЗИТОВ У ПАЦИЕНТОВ ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ОРОФАРИНГЕАЛЬНОЙ ОБЛАСТИ И У ПАЦИЕНТОВ ГЕМОБЛАСТОЗАМИ НА ФОНЕ ПРОВОДИМОГО ЛЕЧЕНИЯ (обзор литературы)

1.1. Современные подходы к лечению онкологических заболеваний. Частота и распространенность побочных эффектов

Тактика лечения плоскоклеточного рака орофарингеальной области

Несмотря на появление новых методик лечения рака орофарингеальной области, его терапия в каждом конкретном случае остается достаточно трудной задачей. Это связано с анатомо-физиологическими особенностями челюстно-лицевой области, частым ранним метастазированием и в большей степени с поздним обращением за медицинской помощью больных, из которых почти 2/3 (60 %) к моменту начала лечения уже имеют опухоли, на стадиях T3 и T4 [24, 80, 30, 72, 29, 110, 126, 198, 149].

Согласно статистическим данным, наилучшие результаты в лечении злокачественных новообразований челюстно-лицевой области удается достичь благодаря комбинированному воздействию на опухоль – рациональному сочетанию хирургического метода лечения с лучевой и химиотерапией [30].

При использовании только дистанционного облучения у больных со злокачественными опухолями слизистой оболочки полости рта, пятилетняя выживаемость у этой категории больных не превышает 15-50% [8, 193, 208] и только при I и II стадиях данный метод позволяет добиться излечения соответственно у 70-85% и 38-61% больных [39, 30, 129, 177,1].

Для повышения эффективности дистанционной гамма-терапии применяют расщепленные курсы облучения, различные режимы фракционирования дозы и т. д. [216].

Ряд авторов [1,134] указывают на преимущества внутритканевой лучевой терапии, как одного из наиболее перспективного среди контактных методов лечения, что связано с созданием высокой локальной дозы непосредственно в тканях опухоли. При этом удается достичь полной ремиссии у 69-100% пациентов [195] при II-III стадиях заболевания.

Последние 20 лет проведено большое число исследований, показавших возможность усиления повреждающего действия ионизирующего излучения на опухолевую ткань в условиях гипертермии [30, 239, 195, 164]. Трехлетняя выживаемость этой группы больных достигала 20%.

Химиотерапия рака слизистых оболочек полости рта до недавнего времени в качестве самостоятельного метода лечения предлагалась только с паллиативной целью, когда все другие виды специального лечения были исчерпаны [23, 8, 10].

В течение последнего времени значительно расширились показания к проведению химиотерапии с внедрением в клиническую практику цисплатина [11, 232].

Многими авторами [23, 9, 38, 8, 176] была отмечена эффективность сочетания цисплатина и 5-фторурацила и получены результаты более успешного лечения. Авторы [23, 9, 38, 8, 176] приводят данные о том, что полная резорбция опухоли отмечена в 54% - 98% наблюдений, хотя эту комбинацию препаратов они использовали у пациентов с опухолями головы и шеи всех локализаций. Сочетание карбоплатина с 5-фторурацилом не дало существенного эффекта. Только в 33% наблюдений отмечена полная ремиссия [200].

Поиск новых подходов и методов лечения пациентов со злокачественными новообразованиями полости рта и орофарингеальной области заставляет ученых разрабатывать комбинированные и расширенные операции [123, 5, 114, 66, 104], которые являются травматичными, приводят к

выраженным функциональным и косметическим нарушением и требуют дополнительных многочисленных реконструктивных мероприятий.

При попытке определить оптимальный терапевтический подход ведения пациентов плоскоклеточным раком органов головы и шеи становится ясно, что каждый из методов имеет определенные ограничения и не предполагает лучший результат по сравнению с другими. Существующее многообразие различных методов комбинированного воздействия диктует необходимость постоянного поиска наиболее рационального подхода к лечению.

Комбинация ионизирующего излучения с лекарственной радиомодификацией на сегодняшний день считается стандартом лечения местно-распространенных опухолей головы и шеи, поскольку позволяет обеспечить хорошие показатели локорегионального контроля, общей и безрецидивной выживаемости пациентов [214]. Кроме того, не уступая хирургическому методу в эффективности, лучевой метод является по сравнению с ним функционально и косметически щадящим. При значительной распространенности опухолевого процесса облучение применяется как один из ключевых этапов комбинированного и комплексного лечения [194].

Основными причинами неудач химиолучевого лечения являются локо-регионарные рецидивы, а факторами, лимитирующими его радикальность, служит тяжелый (3-4 степени) мукозит, частота развития которого достигает 70% и более [100]. Определенные надежды связывают с использованием конформной лучевой терапии, основная задача которой заключается в подведении к опухоли радикальной туморицидной дозы при минимально возможной лучевой нагрузке на органы риска и прилежащие здоровые ткани.

Однако в работе [131] показано, что использование в рамках одновременного химиолучевого лечения конформной лучевой терапии по сравнению со стандартным облучением не имеет существенных клинических преимуществ у больных орофарингеальным раком с обширным регионарным метастазированием: частота развития мукозита 3-4 степени составила 51,2%

против 55,6% ($p>0,05$), эпителиита 2 степени 77,8% против 65,1% ($p<0,05$) при сопоставимых показателях 2-летней общей выживаемости: 55,6% против 62,8% ($p>0,05$).

В связи с этим, несмотря на многолетний опыт химиолучевого лечения, дискуссии в отношении приоритетов последовательности лучевого и лекарственного воздействия, а также рационального выбора химиопрепаратов продолжают. Оптимальные лечебные комбинации, с точки зрения «эффективность-токсичность», до настоящего времени окончательно не определены.

Частота и распространенность побочных эффектов противоопухолевой терапии плоскоклеточного рака oroфарингеальной области

При проведении лучевой или химиолучевой терапии у больных, имеющих злокачественные опухоли, потенциально возможны две проблемы: неполная регрессия опухоли и повреждение окружающих здоровых тканей.

Лучевые повреждения слизистой оболочки полости рта нередко нивелируют достигнутые результаты лечения основного заболевания. Они отдалают возможность проведения дальнейшего этапа хирургического лечения, усугубляют психическое состояние пациентов и снижают качество их жизни [247].

Хотя заболеваемость оральным мукозитом среди пациентов с раком головы и шеи, получающих различные схемы химиолучевого лечения, описана как практически 100 %-ная, существуют четкие различия в частоте и тяжести его проявлений [242].

По данным Европейского общества медицинской онкологии [100] частота развития мукозитов 3-4 степеней по шкале ВОЗ достигает 85% среди больных, получающих лучевую терапию на область головы и шеи, однако все получившие лечение больные имеют ту или иную степень выраженности мукозита. Для всех типов опухолей химиотерапия с включением 5-

фторурацила, тегафура или капецитабина ведет к высокому риску (20-30%) мукозитов пищеварительного тракта.

Как отметила Раджапова М.У. [121] оральный мукозит III и IV степени в 70-80% случаев встречается у больных раком головы и шеи, получающих химиолучевую терапию, и в 40 - 90% случаев у больных онкогематологического профиля, перенесших высокодозную химиотерапию и трансплантацию гемопоэтических клеток.

По данным [236,169] при проведении стандартного режима фракционирования лучевой мукозит (эпителиит) возникает более чем в 60 % случаев, при нетрадиционных режимах или химиолучевой терапии - в 100 % случаев.

При проведении облучения с лекарственной модификацией зарубежные радиотерапевты [214,241,180,152,259] более чем в 40 % случаев отмечают, развитие побочных эффектов III-IV степени, в отечественных работах частота мукозитов III-IV степени тяжести, как правило, не превышает 10-20 % [49,13].

В связи с этим возникает необходимость в поиске и разработке высокоэффективных средств профилактики и лечения различных форм орального мукозита с целью повышения качества химио- и химиолучевой терапии рака головы и шеи [203] и улучшения качества жизни онкологических пациентов.

Тактика лечения гемобластозов

Успехи молекулярной биологии, позволившие установить механизмы регуляции деления и гибели клеток, и развитие на их основе передовых биотехнологий открыли перспективы создания противоопухолевых препаратов молекулярно-направленного действия, получивших название таргетных (от англ. target – мишень). Внедрение этих препаратов в клиническую практику принципиально изменило возможности терапии гемобластозов и некоторых солидных опухолей.

Основным клиническим критерием эффективности таргетных препаратов является время до прогрессирования и выживаемость пациентов. По принципу действия таргетные препараты делятся на две группы: 1) действующие на пути передачи сигнала; 2) нацеленные на индивидуальный фенотип опухолевой клетки.

К препаратам первой группы относятся мультитаргетные ингибиторы киназ: иматиниб, дазатиниб, нилотиниб, а также ингибиторы тирозинкиназ, показавшие эффективность при хроническом миелолейкозе и миелодиспластическом синдроме [1], а также при агрессивных В-неходжскинских лимфомах [117, 167], лимфоме мантийной зоны [117], остром лимфобластном лейкозе с Ph+[17, 1], хроническом лимфолейкозе, особенно в случае резистентной формы, характеризующейся аномальной функцией белка p53 с точечными мутациями или делециями хромосомы 17p13 [108], и рефрактерном остром миелолейкозе [1, 17, 106].

Механизмы действия второй группы таргетных препаратов, нацеленных на индивидуальный фенотип опухолевой клетки (моноклональные антитела), многообразны и не до конца изучены[20].

К препаратам первой группы относится ритуксимаб (мабтера) – антитело к антигену CD20 В-клеток и алектумаб – антитело против гликопротеида CD52 на поверхности В и Т-клеток, естественных киллерных клеток, моноцитов и макрофагов. В настоящее время ритуксимаб с успехом применяется для лечения CD- позитивных неходжскинских лимфом и хронического лимфолейкоза [107].

Применение новых лекарственных препаратов направленного действия привело к существенному повышению эффективности лечения. Выживаемость больных хронического миелолейкоза увеличилась с 3-4 лет до 15 лет и более [138].

Включение в режимы лечения молодых пациентов с хроническим лимфолейкозом ритуксимаба (FCR: флударабин, циклофосфан, ритуксимаб) в

течение 5 лет снизило летальность в 2,5 раза по сравнению с пациентами, получавшими алкилирующие препараты в первой линии терапии [107]. По данным Anderson Cancer Center, применение моноклональных антител колониестимулирующих факторов за период 2000-2008 гг. позволило достичь выживаемости более 14 лет у 82,9% пациентов с ХЛЛ, а в предыдущее десятилетие 1990-1999 гг. – только у 32,2% пациентов [197].

Трехлетняя выживаемость больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой увеличилась с 58% на программе СНОР-21 (циклофосфан, гидроксидаунорубицин, онковин, преднизолон) до 80% на R-СНОР-14 (с ритуксимабом) [230].

При анализе выживаемости пациентов с хроническими лимфопролиферативными заболеваниями медиана общей выживаемости составила 81,1 мес. Вероятность 5-летней выживаемости всей группы пациентов от момента диагностики составила 62 %, а вероятность 10-летней выживаемости – 37 %. Самая короткая медиана общей выживаемости была у больных множественной миеломой – 39 мес., а самая продолжительная – у пациентов с хроническим лимфолейкозом – 117,8 мес. При неходжскинских лимфомах медиана составила 68,1 мес., а при ЛХ – 99,3 мес. Сравнение выживаемости за 2 временных интервала (2003–2009 гг. и 2009–2014 гг.) выявило тенденцию в увеличении выживаемости для отдельных групп больных хроническими лимфопролиферативными заболеваниями, что могло быть связано с применением таргетных препаратов и новых лечебных подходов [117].

Таким образом, с развитием онкологии, радиологии и химиотерапии, увеличивается продолжительность жизни онкологических и онкогематологических больных, что приводит к увеличению востребованности программ сопроводительной терапии, в том числе и к оказанию качественной специализированной стоматологической помощи.

Частота и распространенность побочных эффектов противоопухолевого лечения у больных гемобластозами

Академик РАМН А.И.Воробьев еще в 1972 [37] году ввел термин цитостатическая болезнь, обозначающее полисиндромное заболевание, проявляющееся, в том числе и в полости рта в виде поражений слизистой оболочки различной степени тяжести.

По данным В.М. Уварова, 1975 г., [137] ведущим симптомом в полости рта у больных лейкозом является кровоточивость слизистой оболочки. Опасность кровотечения настолько велика, что еще в 1989 г. Ф.Кон среди прочих причин геморрагического диатеза в полости рта (скорбут, гемофилия, болезнь Верльгофа) рассматривает и лейкемию.

Таким образом, любые хирургические вмешательства у данной категории больных на данном этапе развития гематологии ставились под сомнение из-за отсутствия возможности провести соответствующую трансфузионную подготовку.

Но уже в 1986 г. А.М. Аванесов [4] показал, что показаниями к хирургическому лечению у больных лейкозами являются все виды одонтогенных воспалительных процессов и их осложнений. Периодонтит у больных лейкозами следует рассматривать как неотложное состояние, требующее экстренной хирургической стоматологической помощи. Противопоказаниями к операции является терминальная стадия лейкозов.

Т.е. начиная с 80-х годов, деструктивные поражения слизистой оболочки полости рта начинают занимать первое место по частоте после геморрагических. Хотя, безусловно, геморрагический синдром представляет большую опасность при выполнении хирургических вмешательств и в настоящее время.

В последние годы многокомпонентные схемы полихимиотерапии прочно вошли в практику не только онкогематологии, но и онкологии в целом. Как отмечает [64] дальнейшее улучшение результатов лечения за счет

интенсификации схем полихимиотерапии лимитируется переносимостью противоопухолевых препаратов, поскольку порог лечебной и токсической доз этой группы веществ невелик.

Чрезвычайно чувствительна к разрушающему действию цитостатических препаратов слизистая оболочка рта. Эпителий слизистой оболочки рта относится к системе быстро обновляющихся тканей, имеющих высокий митотический индекс, что делает его мишенью для неселективного действия противоопухолевых препаратов[15].

Одним из основных методов лечения лимфом является применение современных схем полихимиотерапии (ПХТ), позволяющих достичь высокого числа ремиссий и длительной выживаемости данных больных. Цитостатические препараты не обладают строго избирательным действием на опухолевые клетки, применение их сопровождается развитием различных побочных проявлений во многих органах и системах[111]. Осложнения в полости рта могут проявляться в результате как прямого повреждающего действия цитостатических препаратов на слизистую оболочку полости рта, так и непрямого токсического действия опосредованно через клетки иммунной системы и защитные функции слюны[21].

У больных онкогематологического профиля оральный мукозит III и IV степени встречается в 40 - 90% случаев у, перенесших высокодозную химиотерапию и трансплантацию гемопоэтических клеток[121].

По данным Луцкой И.К., 2014 г.[17] при лечении гемобластозов стоматиты различной степени тяжести были зарегистрированы в 52,5 %. Такие субъективные ощущения, как чувство жжения, утолщение слизистой оболочки, изменений вкусовых восприятий, дискомфорт в полости рта были выявлены в 76,9 % случаев.

Таким образом, мукозиты полости рта (стоматиты) составляют серьезную проблему в онкогематологии, значительно снижая качество жизни пациентов за

счет болевого синдрома, приводящего к нарушению питания, потере веса, изменению сроков лечения.

1.2. Современные представления об этиологии и патогенезе развития оральных мукозитов

Этиологические факторы развития орального мукозита

Химиотерапия и лучевая терапия являются преобладающими вариантами лечения больных онкологического и онкогематологического профиля.

Применение же двух этих противоопухолевых агентов увеличивает частоту и тяжесть побочных эффектов, которые могут приводить к тяжелому мукозиту с вовлечением в этот процесс всех составных компонентов ротовой полости: самой слизистой, малых и больших слюнных желез, костных структур с обязательными изменениями в зубах [60, 28, 173, 182, 262].

Учитывая, что лучевому воздействию подвергается эпителий и подслизистая основа, для обозначения лучевых реакций со стороны слизистой оболочки полости рта также используется термин «радиоэпителиит» [18].

По данным [6] важнейшими факторами развития осложнений в полости рта являются суммарная доза ионизирующего излучения и противоопухолевые препараты, пути, и, главное, режимы их введения.

По данным Геворкова А.Р., 2016 г. [45] возможность успешного проведения противоопухолевого лечения во многом зависит от исходного состояния пациента.

Разными авторами выделяются несколько групп факторов, способствующих развитию осложнений противоопухолевого лечения.

К первой группе факторов риска раннего возникновения и развития тяжелых побочных эффектов можно отнести истощение и тяжелое психологическое состояние больного, пожилой возраст, сопутствующие заболевания, травмы слизистой полости рта и глотки, наличие кариозных

зубов, выраженный болевой синдром, курение и прием алкоголя [157,169, 189, 236].

Другую группу факторов высокого риска возникновения побочных эффектов формируют характеристики опухолевого процесса. Локализация в полости рта и глотке, а также значительное местное распространенное злокачественного новообразования позволяют говорить о высокой вероятности выраженного появления побочных эффектов химиолучевой терапии [220,259].

Третья группа факторов объединяет параметры противоопухолевого лечения. Следует ожидать появления выраженных побочных эффектов при подведении высоких суммарных доз ионизирующего излучения (суммарная очаговая доза 50 Гр), применении нетрадиционных режимов фракционирования с интенсивным подведением доз, одновременным химиолучевом лечении, предшествующей индукционной химиотерапии, большом объеме облучаемых тканей [45].

Как отмечает Д. Ю. Семин и др. [128], в этиологии развития патологических изменений в полости рта основным являются три группы факторов: а) Состояние и продукты обмена в зубной бляшке и зубном налете; б) Факторы полости рта, способные усиливать или ослаблять патогенетический потенциал микроорганизмов и продуктов их обмена; в) Общие факторы, регулирующие метаболизм тканей полости рта, от которых зависит ответная реакция на патогенные воздействия.

В работе Ивановой О.В. ,2016 г. [74], четко показана зависимость частоты развития и степени тяжести мукозита от состояния полости рта. Для профилактики и лечения мукозита разработана и внедрена в практику система создающая гипотермию в полости рта. Анализ зависимости развития деструктивных осложнений позволил выявить достоверную зависимость их от уровня лактоферрина слюны. При этом проводилось сравнение двух групп пациентов с санированной ротовой полостью и с не санированной ротовой полостью.

Но, как показывает клиническая практика, на этапах предшествующих госпитализации онкологических пациентов, которых мы наблюдали и оказывали специализированную помощь, ни одному пациенту не проводилась санация ротовой полости с целью подготовки к предстоящему лечению [2,3]. В связи с чем, возникает необходимость определения стоматологического статуса у онкологических пациентов и в соответствии с этим определения групп стоматологического риска развития мукозитов, с целью дальнейшей оптимизации методов профилактики и лечения мукозитов.

Современные представления о патогенезе развития мукозитов

Изучению механизмов развития радиационных и химиотерапевтических поражений слизистой оболочки полости рта при лечении онкологических и онкогематологических больных уделяется большое внимание [205, 206, 245, 246, 247, 248-251].

Радиорезистентность злокачественных опухолей определяет необходимость применения высоких суммарных доз облучения. Вместе с тем, толерантность слизистых барьеров в 2 раза ниже толерантности кожи и составляет в среднем 30 Гр [248, 249]. Поэтому, на фоне лучевого лечения часто развиваются повреждения эпителия слизистых оболочек – радиомукозиты различной степени тяжести, которые являются частой причиной перерыва в курсе лучевой терапии.

Исторически мукозит рассматривался исключительно как местный процесс, который был результатом токсических эффектов химио или лучевой терапии на делящиеся эпителиальные клетки. Полагалось, что прямое повреждение эпителиоцитов приводит к потере способности восстановления эпителия, что ведёт к атрофии, и последовательному изъязвлению. В настоящее время S. Sonis [248-251] выделил пять фаз развития поражений слизистой оболочки полости рта, возникающие на фоне лучевой терапии:

I. Инициирование: в результате прямого воздействия цитостатиков или лучевой терапии на эпителиоциты и клетки подслизистого слоя происходит

высвобождение свободных кислородных радикалов (ROS), которые непосредственно повреждают клетки, ткани, и кровеносные сосуды.

II. Первичное повреждение: ROS, воздействуя на клетки, вызывают повреждение нитей ДНК, приводящее к гибели клеток. Активация ядерного фактора транскрипции (NFkB) в ответ на повреждение приводит к запуску целого каскада реакций, сопровождающихся выбросом провоспалительных цитокинов, а именно TNF α , IL1 β ,

IL6. Одновременно активируются и другие гены, приводя к синтезу молекул адгезии, COX2 и последующему ангиогенезу. В этой фазе снижается скорость обновления эпителия, что ведёт к атрофии слизистой оболочки и подслизистого слоя.

III. Выработка и передача сигналов: активация фактора транскрипции – не единственный путь, ведущий клетки к апоптозу, параллельно или последовательно с ним ROS активирует керамидный путь за счёт ферментов сфингомиелиназы и керамид синтетазы, непосредственно вызывающих апоптоз. Кроме того, распад фибронектина активирует макрофаги и последующую выработку матричной металлопротеиназы (MMP), которая ещё более активирует TNF α и ведёт к повреждению тканей. Эта фаза приводит к существенным биологическим изменениям в слизистой оболочке и подслизистом слое, хотя визуально ткань может выглядеть неповреждённой.

IV. Изъязвление: фаза, наиболее богатая клиническими проявлениями. Повреждение эпителиальных стволовых клеток приводит к эрозивным изменениям слизистой оболочки. Язва служит центром для бактериальной колонизации, особенно в окружающей среде, столь богатой микроорганизмами. Развивается вторичная инфекция. Продукты распада бактерий проникают через подслизистую оболочку и стимулируют макрофаги, приводят к новому выбросу провоспалительных цитокинов. Как правило, эта фаза совпадает с глубокой нейтропенией, при этом целые бактерии могут вторгаться в подслизистую оболочку, вызывая развитие бактериемии или сепсиса.

V. Заживление: данная фаза характеризуется восстановлением скорости эпителиального обновления (пролиферации и дифференцировки клеток), нормализацией состава микрофлоры окружающих тканей. Как правило, фаза заживления совпадает с периодом восстановления показателей периферической крови и завершается к 15-16 дню от начала химиотерапии.

1.2.1 Изменение микроциркуляции в тканях слизистой оболочки полости рта на фоне проводимого лучевого и\или химиолучевого лечения

Изучение вопросов регуляции системы микроциркуляции в тканях слизистой оболочки рта позволяет оценить роль функциональных изменений, разработать терапевтические мероприятия и оценить их эффективность [83]. Впервые научно обоснованные данные о роли сосудистых механизмов поражения пародонта были представлены М.С. Шварцем в 1935 г. а становление сосудистой теории относится к 1939—1940 гг. Основоположником этой теории явился А.И. Евдокимов [61].

Расстройство капиллярного кровотока, начинающееся со снижения его интенсивности, а заканчивающееся развитием капиллярного стаза, можно рассматривать как центральное звено в развитии микроциркуляторных нарушений. Дефицит капиллярного кровотока обусловлен механизмами, регулирующими изменения гемодинамики гидростатического давления в капиллярах, что отражается на транскапиллярном обмене, микроциркуляции и гемореологии [86, 61, 82].

Представление об однородной и непрерывной транспортной сосудистой сети уступает место понятию микроциркуляторно-тканевых систем, обеспечивающих трофику, адаптацию, регуляцию отдельных микрорегионов в органах и тканях. Благодаря многообразию регуляторных влияний микроциркуляторно-тканевые системы первыми вовлекаются в патологический процесс. Большое значение отводится сосудистому тону, который обусловлен сократительной деятельностью гладкомышечных клеток и связан с их

способностью сохранять активное тоническое напряжение на протяжении длительного времени [87].

Структурно-функциональные изменения в микрососудах пародонта могут служить ранним диагностическим критерием трофических расстройств в тканях пародонта. Нарушения в системе микроциркуляции при гингивите, пародонтите легкой и средней степени носят очаговый характер. По мере развития степени тяжести пародонтита признаки нарушения микроциркуляции нарастают, а изменения в микрососудах приобретают генерализованный характер [99].

Различают ранние и поздние лучевые повреждения слизистой оболочки. К ранним лучевым повреждениям относят сухой и влажный эпителиит, а к поздним – атрофический эпителиит, лучевой фиброз и язвы слизистой оболочки. [40,84,115,263]. В язве слизистой оболочки преобладают процессы альтерации. Некротизированная корочка покрывает склерозированную строму, в которой выявляются редкие очаги круглоклеточной инфильтрации, расширенные мелкие сосуды, более крупные сосуды с утолщенными стенками и облитерированным или суженным просветом. Представляется, что на первый план в поражении слизистой оболочки выходит сосудистый фактор, то есть изменение проницаемости сосудов ведет к гипоксии и нарушению трофики облученных тканей с последующей структурной деградацией слизистой оболочки [40,84,115,263].

В механизме развития поздних лучевых изменений основное значение имеет повреждение сосудов, что вызывает нарушение их проницаемости и микроциркуляции. Это приводит к плазматическому пропитыванию и фибриноидному некрозу стенок сосудов, обтурации их просветов и развитию гипоксии. Подобные изменения сопровождаются нарушением трофики, развитием дистрофических и деструктивных процессов в тканях с исходом в фиброз или лучевую язву в облученных участках. Причиной лучевого повреждения сосудов является не только гибель эндотелиальных клеток, но и

низкая пролиферативная активность клеток, сохранивших жизнеспособность, и большая продолжительность периода их обновления (8 недель) [52]. Важно отметить, что, при лучевом воздействии на слизистую оболочку полости рта, наряду с кровеносными сосудами страдают и лимфатические, в которых после облучения развивается обструкция с нарушением лимфотока.

В литературе мы не встретили данных по состоянию микроциркуляции в тканях слизистой оболочки рта у онкологических пациентов, в том числе и на фоне проводимого лечения мукозита, т.е. данный вопрос практически не изучен.

В связи, с чем определение параметров микроциркуляции крови в тканях слизистой оболочки рта, у пациентов, получающих лучевую и\или химиолучевую терапию представляет большой научный и практический интерес.

1.2.2. Значение микрофлоры ротовой полости в патогенезе мукозитов

Фундаментальные механизмы патогенеза воспаления слизистой оболочки являются гораздо более сложными, чем прямое повреждение только эпителия слизистой оболочки полости рта [256]. Исследования [227, 213, 215, 253, 254, 148] подтверждают сложность патогенеза орального мукозита: с вовлечением сосудистого фактора [227], противовоспалительных цитокинов [213, 215], нарушения микробиоценоза полости рта хозяина [369, 370] и изменения внеклеточной матрицы [148].

Особую роль в развитии и течении мукозита отводят определенным видам микроорганизмов. Нормальная микрофлора, как отмечают [119], является источником продуктов клеточной стенки, которые усиливают и расширяют локальное повреждение слизистой оболочки.

В норме в полости рта присутствует резидентная аэробная и анаэробная флора, представляющая собой относительную «константу» конкретных микроорганизмов. Увеличение микробной обсеменённости, изменение

ассоциативных взаимоотношений, усиление размножения несвойственных для здоровой ротовой полости бактерий приводит к развитию патологического состояния в полости рта. Это особенно актуально для онкологических заболеваний, поскольку развитие дисбактериоза слизистой оболочки полости рта часто ограничивает возможности проведения химиолучевой терапии [119].

Химиотерапия приводит к уничтожению естественной микрофлоры мочевыделительных, пищеварительных путей и других отделов организма и замещению собственных микроорганизмов госпитальными штаммами. Подсчитано, что за один день пребывания в больнице меняется приблизительно половина эндогенной флоры кожи и кишечника больного, находящегося в состоянии нейтропении, при этом обычные грамположительные аэробы и анаэробные бактерии замещаются аэробными грамотрицательными микроорганизмами [32, 58, 113, 31, 162]. Агрессивное химиолучевое лечение практически в 100 % приводит к развитию дисбактериозов кишечника [58, 105]. У пациентов с выраженной иммуносупрессией, с длительной глубокой нейтропенией возможна инвазия патогенов в кровь с развитием бактериемии, фунгемии, вирусемии [113].

Существуют изменения в составе бактериальной флоры у больных с миелодепрессией, которая способствует модификации орального бактериального микробиоценоза [253]. При этом не доказано, что эффективным сдерживающим фактором воспаления слизистой оболочки является нормализация микробиоценоза. По данным ряда авторов, применение антибактериальных средств оказалось недостаточно эффективным в профилактике и лечении орального мукозита [73, 192].

Эрозии и язвы являются входными воротами инфекции. На этом фоне на слизистой могут появляться потенциальные патогены, например, α -гемолитический стрептококк, грамотрицательная флора, различные грибы. Роль грибов рода *Candida* в развитии осложнений у онкологических больных известна достаточно давно [205, 226, 263].

Инфекционные осложнения являются причиной гибели трети онкологических больных [58, 158,257]

Наиболее частыми возбудителями инфекций у таких больных являются внутриклеточно развивающиеся микроорганизмы, способные сохраняться и размножаться в макрофагах при дефиците или дисфункции Т-лимфоцитов. К этим патогенам относятся бактерии (*M tuberculosis* и атипичные микобактерии, *Legionella spp.*, *Nocardia asteroides* и *Salmonella spp.*), грибы (*C neoformans*, *H. capsulatum*, *C. immitis*, *P. carinii*) [32, 58].

Полухина О.В.[116] показала, что микробный пейзаж возбудителей инфекционных осложнений иммунокомпрометированных пациентов специализированного онкологического стационара федерального уровня включает представителей 54 родов и 139 видов бактерий и микромицетов и в 45,8 % случаев формируется за счет уропатогенов, в том числе *E. coli* (17,8 %), *K. pneumoniae* (9,9 %), *E. faecalis* (9,9 %), *P. aeruginosa* (7,8 %), *C. albicans* (6,1 %). Удельный вес *E. coli* и *E. faecalis* был более высоким у пациентов хирургических отделений, чем терапевтических, *P. aeruginosa* и *K. pneumoniae* чаще встречались в спектре возбудителей инфекционных осложнений пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии.

Установлено, что микроорганизмы полости рта играют важную роль в развитии орального химиолучевого мукозита, при этом особое значение в патогенезе данного осложнения отводят грибковой микрофлоре [62,63,235, 248, 249, 251].

Типичным представителем грибковой флоры является *C. albicans*, но могут высеваться и другие представители вида. Инфицирование ими слизистых происходит в ситуации, когда нарушен баланс между механизмами очищения и колонизации и иммунная система человека оказывается не в состоянии сдерживать атаку кандид [151, 240, 243].

В связи с чем контроль состояния микрофлоры ротовой полости на фоне проводимого противоопухолевого лечения является крайне важным

диагностическим и прогностическим фактором развития мукозитов. А применение средств для профилактики и лечения мукозитов, способствующих восстановлению микрофлоры ротовой полости является крайне необходимым направлением.

1.2.3. Роль генетических факторов в возникновении мукозитов

В качестве факторов риска могут рассматриваться генетические особенности (полиморфизм), которые могут изменять ответ на химиотерапию или лучевую терапию. Например, метаболизм метотрексата связан с геном MTHFR, который в свою очередь имеет 3 варианта полиморфизма (СС, СТ и ТТ). Ulrich и соавт. в своей работе показали, что при проведении профилактики РТПХ после аллогенной трансплантации костного мозга метотрексатом у 220 пациентов с хроническим миелолейкозом риск развития мукозита значительно выше при наличии варианта ТТ гена MTHFR [258].

Известно, что возникновение карцином головы и шеи во многом связано с увеличением канцерогенной нагрузки на организм при курении и

алкоголизме. Особую роль в реализации онкогенных рисков играют ферменты цитохрома P450, поскольку метаболизируют канцерогены, переводя их в неактивное состояние. Однако эти ферменты в силу индивидуальных особенностей функционирования системы детоксикации могут увеличивать канцерогенный потенциал некоторых химических веществ. Поэтому исследование генетических вариантов ферментов цитохрома P450 актуально в аспекте развития различных видов рака [147,163,222,265]. Кроме того, распространенность курящих людей среди населения России колеблется около 40%, однако не у всех курильщиков развиваются онкологические заболевания головы и шеи, в то время как эти заболевания возникают и у некурящих, что позволяет думать о других факторах, влияющих на неопластическую трансформацию эпителиальной ткани верхних дыхательных путей. Таким образом, механизмы, лежащие в основе развития карцином, включающие

сложные взаимодействия иммунной системы, различных супрессоров опухолевого процесса, факторов роста, детоксикационных систем [155,160,218,168,224,188,212], требуют детального изучения.

Среди литературных данных мы не встретили ни одной работы, указывающей на возможность наличия зависимости между генетическими факторами и степенью тяжести оральных мукозитов. Роль и значение генетических факторов в возникновении лучевых и химиотерапевтических мукозитов практически не изучена. В связи, с чем является, безусловно, актуальной научной проблемой.

1.3. Современные подходы к лечению оральных мукозитов у онкологических пациентов

В настоящее время не существует общепринятых протоколов профилактики и лечения орального мукозита. Коррекция данного осложнения включает как локальное воздействие на слизистую, так и системные лекарственные и нефармакологические методы лечения [146].

Лечение орального мукозита на сегодняшний день, в значительной степени паллиативное, хотя в настоящее время разрабатываются средства его коррекции [206]. Среди симптоматических средств важную роль играют анальгетики, так как мукозит III-IV степени тяжести обычно сопровождается выраженным болевым синдромом, который существенно влияет на режим питания, уход за полостью рта и качество жизни. Поэтому профилактика мукозитной боли является основным компонентом любой стратегии уменьшения воспаления слизистой оболочки. При этом в зависимости от интенсивности болевого синдрома должны назначаться, согласно рекомендациям ВОЗ, как системные обезболивающие, так и местные анестетики [154].

Исследовательская группа «Мукозит» Многонациональной ассоциации терапии рака (MASCC) и Международное общество по исследованию

онкологических заболеваний полости рта (ISOO) на основе всестороннего систематического обзора литературы, разработали клинические практические руководства по лечению орального мукозита [237, 201]. Лечение орального мукозита делится на следующие разделы: обеспечение питания, контроль над болью, оральная антисептика, паллиативное лечение ксеростомии, профилактика орального кровотечения.

В настоящее время авторами [78,79,74,252,264] рассматриваются несколько групп средств профилактики мукозита и лечения оральных мукозитов: противовоспалительные препараты, антимикробные средства, модификаторы биологического ответа, антиоксиданты, нефармакологические воздействия.

1.3.1. Роль санации полости рта и индивидуальной гигиены в профилактике и лечении мукозита

Лечение орального мукозита является патогенетическим и симптоматическим [78,79, 93, 242]. Тщательное выполнение рекомендаций врача по соблюдению гигиены полости рта рассматривается как одно из наиболее важных направлений профилактики оральных мукозитов. Во время проведения химиотерапии и облучения пациентам необходимо исключить прием горячей, острой, твердой пищи и алкоголя, прекратить курение, свести к минимуму пользование съемными зубными протезами [75, 237].

Профилактика мукозитов, в основном, сводится к санации полости рта перед проведением химиотерапии, посещением стоматолога (при наличии кариозных зубов и проявлений периодонтита), рассасывание кусочков льда непосредственно перед и во время введения цитостатиков или лучевой терапии, использование только мягкой зубной щетки, систематический осмотр слизистой оболочки полости рта [231].

Иванова О.В. [74] для профилактики и лечения разработала ряд профилактических и лечебных мероприятий: профессиональная гигиена

полости рта, проведенная за 10-12 дней до начала химиолучевой терапии; научно обоснован алгоритм стоматологической подготовки и сопровождения больных в процессе химиолучевого лечения местно-распространенного рака слизистой оболочки полости рта, позволяющий не только улучшить качество жизни больных, но избежать вынужденных перерывов в лечении, повышая тем самым эффективность противоопухолевой терапии.

Таким образом, научно доказана роль стоматологической санации для профилактики развития химиотерапевтического и лучевого мукозита, но как показывает практика 100 % пациентов, поступающих для лечения в онкологические и онкогематологические стационары имеют не санированную полость рта и крайне низкий уровень индивидуальной гигиены полости рта [2,3]. В связи с чем, поиск методов и средств позволяющих минимизировать воздействие не санированной ротовой полости и эффективно осуществлять профилактику мукозитов продолжает оставаться актуальным. К тому же научный интерес представляет динамическое определение стоматологического статуса на этапах проведения лучевой и химиотерапии и выявление зависимости между изменениями стоматологического статуса и изменениями слизистой полости рта.

1.3.2. Использование методов физического воздействия для профилактики и лечения оральных мукозитов

Автором [74] описаны, запатентованы и используются для профилактики мукозита следующие методики: применение гипотермии с использованием устройства для профилактики токсического воздействия ионизирующего излучения и цитостатиков на слизистые и пародонт ротовой полости снижает процент возникновения лучевого кариеса с 88% до 13%, очагов деминерализации с 74% до 55% и оголения корней зубов с 68% до 3%; вакуумтерапия паравертебральных областей шеи при комплексном лечении

местно-распространенного рака слизистой оболочки полости рта снижает показатели ксеростомии с 57,3% до 50,0%

Согласно минимальным клиническим рекомендациям ESMO по лечению и профилактике развития химиолучевых мукозитов ,2010 г.[100] , для уменьшения степени стоматитов, вызванных химио - и/или лучевой терапией, предлагается разработка мультидисциплинарных рекомендаций по уходу за полостью рта, ознакомление персонала и больных с этими рекомендациями, в рекомендациях полезно дать указание об использовании мягкой зубной щетки, что уже вошло в рутинную практику; 30-минутная криотерапия слизистой полости рта рекомендована для предотвращения стоматитов у больных, получающих 5-фторурацил в болюсном режиме; у больных с гематологическими заболеваниями, получающих высокодозную химиотерапию и облучение всего тела с аутологичной трансплантацией стволовых клеток, для предотвращения стоматитов рекомендовано применение палифермина в дозе 60 мкг/кг/день 3 дня до лечения и 3 дня после трансплантации; низкодозовая лазерная терапия эффективно снижает частоту стоматитов и вызванных ими болей у больных, получающих высокодозную химиотерапию или химиолучевую терапию до трансплантации стволовых клеток.

Использование подобных методов, безусловно, может быть эффективно, но требует изготовления специальных индивидуальных устройств или использования дорогостоящего оборудования и работы специально обученного персонала, что не всегда возможно в условиях онкологических учреждений, а также в жестком регламенте нахождения в стационаре.

1.3.3. Профилактика инфекционных и воспалительных осложнений, как механизм профилактики и лечения оральных мукозитов

Эффективное лечение мукозитов, должно быть этиопатогенетически направленным. В случае развития мукозита проводится лечение, направленное на купирование субъективных симптомов, уменьшение признаков воспаления и

боли, воздействия вторичной микробной флоры, предотвращение кровотечения, активацию репаративных процессов [100].

В период лечения больной тщательно должен полоскать ротовую полость. С этой целью используют один из указанных растворов (0,9% физиологический раствор натрия, 2,5% раствор натрия бикарбоната, слабые солевые растворы, 0,1, 0,2% раствор хлоргексидина, 3% раствор пероксида водорода, разбавленный 1:1 с водой, готовые растворы и спреи (гексорал, тантум-верде) [133].

В другой литературе [201] больным с развившимся оральным мукозитом не рекомендуются полоскания растворами, содержащими хлоргексидин, поскольку они могут подавлять восстановление слизистой оболочки.

Существует довольно успешный опыт применения фосфата кальция у больных после высокодозной полихимиотерапии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток [34], но стоимость данного препарата на сегодняшний день очень высока.

Восстановление микробиоценоза полости рта может уменьшить риск системного сепсиса от резидентных и/или условно-патогенных микроорганизмов [73, 364]. Это особенно важно для пациентов с ослабленным химиотерапией иммунитетом.

В рамках рандомизированного исследования было изучено влияние антибактериальных препаратов, применяемых местно, на частоту и тяжесть ранних лучевых реакций [252]. Пациентам основной группы в течение всего курса облучения проводили обработку полости рта раствором, содержащим полимиксин Е, тобрамицин и амфотерицин В. Хотя между двумя группами не было отмечено достоверных различий в частоте мукозитов тяжелой степени, в основной группе было достоверно меньше пациентов, нуждающихся в зондовом питании, в процессе лучевой терапии отмечалась существенно меньшая потеря веса.

Таким образом, использование местных и общих антимикробных препаратов для профилактики и лечения мукозитов показало свою эффективность. Но, как известно, все антимикробные препараты имеют ряд побочных цитотоксических действий, которые нежелательны у онкологических и онкогематологических пациентов, и без того получающих большие дозы лечебных препаратов, оказывающих иммуносупрессивное действие на организм пациента в целом. Поэтому поиск средств и методов, не оказывающих токсического действия на слизистую оболочку ротовой полости и организм больного в целом, безусловно, представляет научный интерес.

1.3.4 Использование местных и общих средств стимулирующих эпителизацию слизистой оболочки ротовой полости

По данным [191] в систему консервативного лечения мукозита также входит использование обволакивающих и заживляющих средств, антиоксидантов (витамин Е), раствора аллопуринола, 2% раствора метиллурацила, масло облепихи, раствор прополиса в молоке, витамин В12, белок куриного яйца, разведённый в одном стакане воды, отвары трав (кора дуба, подорожник, календула), болтушки на основе водного раствора фурацилина, маалокс и др.

Одним из основных направлений в лечении химиолучевого орального мукозита является применение противовоспалительных средств. В рамках многоцентрового, рандомизированного, двойного слепого исследования было показано, что профилактическое применение бензидамина – эффективного противовоспалительного средства существенно снижает частоту и тяжесть местных лучевых осложнений [183]. Авторы [81] также рекомендуют применение бензидамина (Тантум верде) для лечения мукозитов, развившихся на фоне облучения и/или химиотерапии.

Хорошо известно, что при различных воспалительных заболеваниях, которые приводят к травме слизистой оболочки, противовоспалительные

цитокины, такие как IL-4, IL-10 и IL-11, имеют функциональное значение [254]. Однако, учитывая сложность мукозита, было бы наивно не учитывать потенциальную роль этих молекул в общем патогенезе заболевания. Исходя из этого выдвинуто предположение, что фармакологические препараты, которые изменяют экспрессию цитокинов или их уровни, представляют собой потенциальные средства терапии орального мукозита [201].

Так, подкожные инъекции противовоспалительного цитокина IL-11 выгодно изменило течение орального мукозита у лабораторных животных, вызванных радиацией либо химиотерапией [201].

Внимание многих исследователей обращено на возможность применения медикаментозных средств, ускоряющих процессы пролиферации и дифференцировки в условиях лучевой травмы для лечения оральных мукозитов [91].

Наблюдаемое при острой лучевой болезни снижение иммунной реакции организма и ослабление компенсаторно-адаптивных возможностей дает основание сделать вывод о высокой эффективности применения иммуномодуляторов [53].

По мнению [51, 54], влияние ионизирующих излучений на неспецифическую резистентность организма осуществляется за счет модификации ряда биохимических и иммунохимических реакций и, в частности, тех, которые имеют прямое или косвенное отношение к функционированию антиоксидантной системы.

В настоящее время активно исследуются препараты, воздействующие на специфические механизмы повреждения слизистой оболочки. Среди них наиболее многообещающим представляется рекомбинантный человеческий фактор роста кератиноцитов [217]. Палифермин (Palifermin, фактор роста кератиноцитов 1) способен уменьшать радиационно-индуцированные повреждения слизистой оболочки, вероятно, за счет его влияния на метаболизм глутатиона [161]. Можно предположить, исходя из его фундаментальной

активности, как фактора роста, что палифермин способствует восстановлению целостности поврежденного эпителия в условиях орального мукозита тяжелой степени [210].

Безусловно данная группа препаратов на сегодняшний день самая перспективная. Но в литературе нет данных подтверждающих, что данные препараты не оказывают при своем общем системном действии влияния на сам опухолевый процесс. Эти опасения беспокоят сегодня врачей всех специальностей, работающих над данной проблемой

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

2.1. Общая характеристика работы

В данную работу включены 120 пациентов, получающие лучевую или химиолучевую терапию по поводу плоскоклеточного рака орофарингеальной области в ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России и получающие химиотерапию по поводу гемобластозов: диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВКЛ) и острого миелобластного лейкоза (ОМЛ), в Гематологическом научном центре Минздрава России с 2009 по 2017 год. Среди них 69 больных (I группа) плоскоклеточным раком орофарингеальной области I-IV стадии и 51 пациент (II группа) гемобластозами: ДВКЛ и ОМЛ.

Характеристика I группы пациентов

Все больные I группы получали лучевую или химиолучевую терапию.

Средний возраст больных составил 54 года. Распределение мужчин и женщин: мужчин 68 % (47 пациентов) и женщин 48 % (21 пациент).

Все больные имели морфологически подтвержденный диагноз плоскоклеточный рак орофарингеальной области. Высокодифференцированный рак (I степень злокачественности) выявлен у 15% больных, умереннодифференцированный (II степень злокачественности) – у 59%, слабодифференцированный (III степень злокачественности) – у 25% пациентов и у 1% - низкодифференцированный рак. У 6 больных не удалось четко установить степень злокачественности опухолей.

По локализации преобладали поражения языка (32 %), дна рта (20 %) и ротоглотки (24 %). Опухоли других локализаций (поражения губы, щеки, и альвеолярного отростка нижней челюсти) составили 24 %.

У большинства больных была установлена стадия заболевания T2N0M0 (39 %), T3N0M0 (16 %) либо T3 N1M0 (20%).

Таблица 1. Характеристика пациентов с плоскоклеточным раком
орофарингеальной области (I группы)

Параметры	Число больных (n=69)		
	Ia (n=30) n, %	Iб (n=22) n, %	Iв (n=17) n, %
Мужчины	21(70)	13(59)	13(76)
Женщины	9(30)	9 (41)	4(24)
Средний возраст	46 ±3,4	54±2.4	64±3,7
Локализация			
Слизистая оболочка рта	21 (70)	17 (77)	14 (82)
Язык	8(27)	6 (27)	8 (47)
Дно рта	5 (17)	5 (22)	4 (23)
Губа	4 (14)	2 (9)	1 (6)
Щека	2 (6)	3 (14)	1 (6)
Альвеолярный отросток верхней и нижней челюсти	2 (6)	2 (9)	0 (0)
Ротоглотка	9 (30)	5 (23)	3 (17)
Стадия			
T1	4(13)	4(18)	4(23)
T2	10(33)	8(36)	9 (53)
T3	14(46)	7(31)	4 (23)
T4	2 (8)	3 (15)	0 (0)
Метастазирование в регионарные лимфоузлы	5 (16)	4 (18)	1 (5)
Предшествующее хирургическое лечение	4 (13)	9 (41)	0 (0)
Сопутствующая химиотерапия	4 (13)	4 (18)	1 (5)

Часть больных (19 %) были после перенесенного хирургического лечения.

Больные I группы были разделены на 3 подгруппы. Основанием для распределения в подгруппы являлось добровольное согласие пациентов выполнять рекомендации врача - стоматолога и использовать для профилактики и лечения мукозитов назначенные схемы лечения. С целью определения возможности оптимизации терапии мукозита на основании групп стоматологического риска его развития были выделены подгруппы Ia и Ib, которые использовали для профилактики и лечения орального мукозита

препараты на растительной основе и были сформированы на основании групп стоматологического риска: Ia - пациенты с высоким и средним стоматологическим риском развития мукозитов, Ib - пациенты с низким стоматологическим риском развития мукозитов (Таблица 2). Для определения эффективности предлагаемых схем профилактики и лечения мукозитов была сформирована группа Ic, пациенты которой использовали распространенные орошения рта отваром цветков ромашки и олеотерапию. Данные Таблицы 1 свидетельствуют о том, что больные 3-х подгрупп I группы практически не различались между собой и тем самым могли быть сравнимы.

Таблица 2. Группы стоматологического риска развития орального мукозита

Группа стоматологического риска развития мукозита	Индекса КПУ, у.е.	Индекс Green Vermilion, у.е.	Наличие металлических конструкций, Да\нет	Наличие разрушенных зубов(кариозных, пульпитных, периодонтитных) Да\нет
Высокий риск	6-10 и более	2.5 и более	да	да
Средний риск	6-10	1.7-2.5	нет	нет
Низкий риск	Менее 6	Менее 1.7	нет	нет

Таблица 3. Характеристика соматического статуса у больных плоскоклеточным раком орофарингеальной области (I группа)

Сопутствующий диагноз	Число больных (n=69)		
	Ia (n=30) n,%	Iб (n=22) n, %	Iв (n=17) n,%
Ишемическая болезнь сердца	5 (16)	3(14)	2 (12)
Хронический бронхит	16 (53)	9 (41)	7 (41)
Хронический гастрит	6 (20)	5 (23)	5 (30)
Сахарный диабет II типа	4 (13)	2 (9)	4 (24)

Отягощенный соматический анамнез наблюдался почти у всех пациентов старше 50 лет. У 32 пациентов (64,0%) отмечали сопутствующие хронические

заболевания. Большинство (78%) больных имели не одну патологию. Чаще встречались болезни системы кровообращения, органов дыхания, патология органов пищеварения, сахарный диабет (Таблица 3).

Комбинированное и комплексное лечение больных раком слизистой оболочки рта осуществляли согласно стандартам лечения злокачественных новообразований. Применялись дистанционная лучевая терапия в самостоятельном варианте, последовательная химиолучевая терапия.

Всем пациентам лучевая терапия была проведена на линейных ускорителях Clinac C2100 (Varian) в режиме тормозного излучения с энергией фотонов 6 MV. Был использован обычный режим фракционирования дозы (РОД - 2Гр, 5 фракций в неделю). Предлучевая подготовка включала КТ-разметку на компьютерном томографе GE BrightSpeed Elite (16-срезовый), определение объемов облучения и ввод контуров анатомических структур: контуры тела, кости и т.д., критических органов: спинной мозг, нижняя челюсть, слюнные железы, глаза, контуров первичной опухоли.

Дозиметрическое планирование выполняли на планирующей системе Eclipse (Vnan) с использованием алгоритма расчета доз по изоцентрической методике с учетом кривизны поверхности и гетерогенности тканей. Конечным результатом планирования было создание изодозных контуров и протокола с параметрами облучения (мониторные единицы, углы наклона гэнтри, диафрагмы, формирующие приспособления). При нормировании дозы обязательным условием был охват первичного очага 95% изодозой.

В объем облучения входила зона первичной опухоли, выявляемая до начала лечения, и регионарные лимфатические узлы.

Первичную опухоль и лимфатические узлы первого регионарного барьера (I, II уровни) облучали через противоположные боковые поля с экранированием головного мозга до СОД 44-46 Гр. Среднюю и нижнюю группы лимфатических узлов (III, IV, V уровни) облучали через переднее прямое поле с экранированием хрящей гортани до СОД 44-46 Гр.

В случае радикальной лучевой терапии после достижения СОД 44-46 Гр размеры полей уменьшали, ограничиваясь объемом первичной опухоли, выявляемой до начала лечения, учитывая предельно допустимое облучение спинного мозга и, по возможности, других критических органов. Локальное облучение (boost) продолжали до СОД 66-70 Гр.

Для проведения химиотерапии злокачественных новообразований органов и тканей рта используется ряд химиотерапевтических препаратов и их комбинации. К ним относятся блеомицин, цисплатин, карбоплатин, фторурацил, паклитаксел, доцетаксел. Наиболее значимым противоопухолевым препаратом в лечении данной локализации является цисплатин. У 13% пациентов I группы применялась следующая схема химиотерапии: цисплатин — 100мг/м² в 7 дней.

Характеристика II группы пациентов

Больные II группы получали химиотерапевтическое лечение по поводу гемобластозов: Диффузной В крупноклеточной лимфомы и острого миелобластного лейкоза. Средний возраст больных составил 59 лет.

С целью определения эффективности предлагаемых схем профилактики и лечения мукозитов больные II группы были разделены на 2 подгруппы. В каждой подгруппе исследуемых соотношение больных с перечисленными диагнозами одинаково. Основанием для определения пациента в подгруппы являлось добровольное согласие на выполнение рекомендаций врача - стоматолога и использование предложенных схем лечения. Пациенты, использующие для профилактики и лечения орального мукозита препараты на растительной основе пролонгированного действия определены в подгруппу IIa, использующие распространенные орошения растворами «Гексорала» и «Тантум верде» - в подгруппу IIб. Больные 2-х подгрупп II группы практически не различались между собой и тем самым могли быть сравнимы (Таблица 4).

Таблица 4. Характеристика больных гемобластозами (II группа)

Параметры	Число больных (n=51)	
	II а (n=23) n, %	II б (n=28) n, %
Мужчины	7 (30)	9 (32)
Женщины	16 (70)	19 (68)
Средний возраст	58 ± 4,4	60 ± 4,8
Диагноз		
Диффузная В крупноклеточная лимфома:	16 (70)	19 (69)
Локальные I-II стадии	10 (43)	14 (50)
Распространенные III-IV стадии	6 (26)	5 (18)
Острый миелобластный лейкоз	4 (17)	5 (18)

Таблица 5. Характеристика соматического статуса у больных гемобластозами (II группа)

Сопутствующий диагноз	Число больных (n=51)	
	II а (n=23) n, %	II б (n=28) n, %
Ишемическая болезнь сердца	7(30)	9 (32)
Хронический бронхит	9 (39)	7 (25)
Хронический гастрит	10 (43)	14 (50)
Сахарный диабет II типа	2 (8)	1 (3,5)

Отягощенный соматический анамнез прослеживался, как и в I группе почти у всех пациентов старше 50 лет. У 27 пациентов (61,0%) отмечали сопутствующие хронические заболевания. Чаще также встречались болезни системы кровообращения, органов дыхания и пищеварения (Таблица 5).

Всем больным проводилась химиотерапия согласно возрасту, соматическому статусу, распространенности заболевания и индивидуального риска прогрессирования, определяемого в соответствии с критериями IP1 или aaIP1. Больным с локальными стадиями диффузной ДВКЛ проводилось 6

циклов иммунохимиотерапии по схеме R-СНОР-21. Больным с распространенными стадиями ДВКЛ проводилось 6-8 циклов химиотерапии в режиме R-СНОР.

Больным ОМЛ проводились высокодозные курсы консолидации ВДЦ от 1 до 3.

Этапом индукции принято считать для ОМЛ 2 курса или 2 фазы лечения (2-3 мес.). Консолидация для ОМЛ также представляла собой 2 курса (2-3 мес.) терапии, за которыми следовали 1-2 года поддерживающего лечения.

Для больных ДВКЛ индукционный период был несколько длиннее (2-4 курса до достижения полной ремиссии). Если не было достигнуто полного противоопухолевого ответа после 2-го курса индукционной терапии, то агрессивность химиотерапии увеличивали и этап индукции, соответственно, увеличивался до 4 курсов. Консолидирующая терапия у этих больных представляла собой аналогичные индукции курсы химиотерапии, выполняемые после достижения полной или очень хорошей частичной ремиссии 2 - 4 курса в общей сложности. Поддерживающее лечение не проводилось. Если на фоне лечения у больного наблюдалось прогрессирование основного заболевания, то дальнейшую терапию считали сдерживающей.

2.2. Определение стоматологического статуса у онкологических больных при первичном осмотре и на этапах противоопухолевого лечения

Всем больным при первичном осмотре определялся стоматологический статус: внешний осмотр (кожные покровы, пальпация регионарных лимфоузлов, осмотр ВНЧС), осмотр рта, определялся уровень распространенности (%) и интенсивности кариеса (индекс КПУ), уровень индивидуальной гигиены рта (индекс Green Vermilion 1964г.), состояние пародонта (индекс СРITN и РМА в модификации Parma С., 1960 г.).

Всем больным давались рекомендации по использованию средств индивидуальной гигиены рта и технике чистки зубов. Учитывая, что осмотр

пациентов проводился незадолго (1-2 дня) до начала лучевого или химиотерапевтического лечения, применение инвазивных способов лечения и профилактики стоматологических заболеваний были ограничены ввиду развития возможных осложнений. При наличии острых краев зубов проводилось избирательное пришлифовывание, лечение кариеса и его осложнений консервативными методами.

2.2.1. Определение распространенности и интенсивности кариеса

Распространенность и интенсивность кариеса и его осложнений определяли при первичном осмотре на стоматологическом приеме и после окончания лечения по стандартной методике:

- распространенность: отношение суммы кариозных, пломбированных и отсутствующих зубов к сумме здоровых зубов.

- интенсивность с помощью индекса КПУ: сумма кариозных (компонент «К»), пломбированных (компонент «П») и удаленных (компонент «У») зубов у одного обследованного.

2.2.2. Определение уровня индивидуальной гигиены рта

Уровень индивидуальной гигиены оценивали с помощью индекса Green Vermilion при первичном осмотре и через 3,7,14 и 21 день. Данный индекс позволяет одновременно оценить количество зубного налета и зубного камня у взрослого пациента, что крайне важно для объективной оценки уровня гигиены, как при первичном осмотре, так и для отслеживания динамических изменений.

Критерии оценки этого индекса представлены в Таблице 6.

Для каждого компонента индекса (зубного налета или зубного камня) складывают коды, полученные для каждой обследованной поверхности, и делят на количество зубов. Затем суммируют значения компонентов зубного налета и зубного камня, полученные значения интерпретируют (Таблица 7).

Таблица 6. Критерии оценки определения индекса Green V.

Балл	Зубной налет (DI)	Зубной камень (СИ)
0	Отсутствует	не обнаружен
1	Мягкий зубной налет покрывает 1/3 поверхности коронки зуба	Наддесневой камень покрывает не более 1/3 коронки зуба.
2	Мягкий зубной налет покрывает 2/3 поверхности зуба	Наддесневой камень покрывает более 1/3 коронки зуба, но менее 2/3 коронки зуба, поддесневой камень в виде отдельных конгломератов.
3	Мягкий зубной налет покрывает больше чем 2/3 поверхности зуба	Наддесневой камень укрывает более 2/3 коронки зуба и (или) поддесневой зубной камень покрывает пришеечную часть зуба

Таблица 7. Значения показателей зубного налета или зубного камня

Значение индекса	Интерпретация
0,0-0,6	хороший
0,7-1,8	удовлетворительный
1,9-3,0	плохой

2.2.3. Определение распространенности и интенсивности болезней пародонта

С целью определения распространенности и интенсивности болезней пародонта проводили определение индексов CRITN и PMA по стандартным методикам при первичном стоматологическом осмотре и после окончания лечения. Степень воспаления в тканях десны определяли при первичном стоматологическом осмотре, после окончания лучевого или химиолучевого лечения, а также на протяжении всего этапа лучевой терапии через 7, 14, 28 и 56 дней, а у онкогематологических больных до и после каждого курса химиотерапии.

Оценка индекса CPITN осуществляется в области группы зубов 17\16,26\27, 36\37,46\47 по следующим кодам:

- 0 - нет признаков заболевания;
- 1 - кровоточивость десны после зондирования;
- 2 - наличие над- и поддесневого «зубного камня»;
- 3 - клинический карман глубиной 4-5 мм;
- 4 - клинический карман глубиной 6 мм и более.

С целью определения степени воспаления в тканях десны определялся индекс РМА в модификации Parma. Значения индекса при ограниченной распространенности патологического процесса достигают 25%; при выраженных распространенности и интенсивности патологического процесса показатели приближаются к 50%, а при дальнейшем распространении патологического процесса и увеличении его тяжести - от 51 % и более.

2.3. Определение степени тяжести оральных мукозитов у пациентов, получающих противоопухолевое лечение на фоне применения различных препаратов местного действия

Диагностику и выраженность мукозитов у пациентов I группы оценивали по шкале, разработанной Американской онкологической группой по радиационной терапии (Radiation Therapy Oncology Group - RTOG) для изменений слизистой оболочки. (Таблица 8, примечание: перечисленные критерии используются только для оценки острых реакций лучевой терапии (с первого дня начала лучевой терапии до 90 дня). При оценке острых лучевых реакций не учитываются симптомы самой болезни. Любая лучевая реакция, которая вызвала смерть, оценивается как Grade“5”).

У пациентов I группы степень тяжести мукозита определялась и регистрировалась каждые 2-3 дня при СОД 0 Гр (до начала лучевой терапии), 6 Гр, 10 Гр, 16 Гр, 20 Гр, 26 Гр, 30 Гр, 36 Гр, 40 Гр, 46 Гр, 50 Гр.

Таблица 8. Определение степени тяжести орального муозита по RTOG

Степень реакции (Grade)				
0	1	2	3	4
Нет изменений по сравнению с исходным состоянием.	Гиперемия слабые боли (нет необходимости и в применении анальгетиков).	Очаговый мукозит, с возможной продукцией серозно-геморрагического отделяемого, отек, могут быть умеренные боли (требуется анальгетики).	Выраженный фибринозный мукозит, может быть сильная боль (требуется наркотические анальгетики).	Язва, некроз, кровотечения.

У пациентов II группы для определения степени тяжести муозита использовали шкалу токсичности CTCAE v.4.03 - Common Terminology Criteria for Adverse Events, выпущенную в 2010 году Национальным институтом рака. Эта версия представляет собой обширный документ, в котором приведены объективные и субъективные проявления различных видов токсичности по 5 градациям:

0 — нет токсичности, бессимптомное течение или легкие проявления, назначения не требуются;

1 — слабая токсичность, умеренно выраженный болевой синдром, пероральное питание может быть продолжено, показана щадящая диета;

2 — умеренная токсичность, выраженный болевой синдром, пероральное питание затруднено;

3 — сильная токсичность, жизнеугрожающее состояние, показана срочная медицинская помощь;

4 — угрожающая жизни токсичность, смерть.

У пациентов II группы (больные гемобластозами) степень тяжести муозита определялась и регистрировалась до и после каждого курса химиотерапии.

2.4. Определение качества жизни у пациентов, получающих противоопухолевое лечение на фоне применения различных препаратов местного действия

Оценка качества жизни онкологических пациентов проводилась с помощью опросника EORTC - QLQ - C30 (version 3.0)- опросник Европейской организации исследований в лечении рака, содержащий 30 вопросов, 5 параметров + параметры общего качества жизни (Приложение 1).

Оценка качества жизни проводилась у пациентов I группы каждые 7 дней при СОД 0 Гр (до начала лучевой терапии), 10 Гр, 20 Гр, 30 Гр, 40 Гр, 50 Гр. У пациентов II группы показателем для анкетирования являлся каждый курс проводимой химиотерапии, изменения субъективных ощущений пациентов фиксировались до и после проведения курса химиотерапии.

2.5. Характеристика применяемых схем профилактики и лечения мукозита

У всех пациентов Ia, Ib и IIa подгрупп применялись препараты на растительной основе. Схемы лечения включали их использование не только самостоятельно по назначению и рекомендациям, но и ежедневный уход за ртом в условиях стоматологического кабинета, а именно спринцевание слизистой оболочки под давлением, аппликации растительных препаратов пролонгированного действия.

У пациентов Ia подгруппы (30 пациентов) для профилактики и лечения мукозита использовался препарат Тонзинал (орошение рта раствором Тонзинал (1 порошок на 300 мл воды) с добавлением 1 чайной ложки оливкового масла 4-6 раз в день и аппликации пластин ЦМ-1 или пластин Фармадонт (в зависимости от выраженности ксеростомии и количества фибринового налета) на слизистую оболочку щек с правой и с левой стороны - 2 раза в день на 3-4 часа - в итоге суммарное количество часов непосредственного воздействия на слизистую оболочку рта составляло 7-8

часов. Пациенты Ia подгруппы начинали получать препарат до начала лучевой терапии.

Пациенты Ib подгруппы (22 пациента) получали препарат Тонзинал и пластины ЦМ-1 или пластин Фармадонт (в зависимости от выраженности ксеростомии и количества фибринового налета) по той же схеме, что и больные подгруппы Ia, но начинали получать препарат до первых клинических проявлений мукозита, но уже на этапах лучевого лечения начиная с СОД 10 Гр.

Пациенты Iv подгруппы для профилактики и лечения мукозитов использовали орошение полости рта отваром ромашки и аппликации растительных масел. Стоматологический кабинет пациенты данной подгруппы посещали только для определения стоматологического статуса.

Пациенты IIa подгруппы для профилактики и лечения мукозита получали 2 схемы лечения в зависимости от выраженности геморрагического синдрома: при наличии геморрагического синдрома Тонзинал (орошение рта раствором Тонзинал (1 порошок на 300 мл воды) 6-8 раз в день и аппликации пластин Фармадонт на слизистую оболочку десен верхней и нижней челюсти, 5-6 раз в день; при отсутствии геморрагического синдрома, для профилактики и лечения орального мукозита использовался препарат Тонзинал (орошение рта раствором (1 порошок на 300 мл воды) с добавлением 1 чайной ложки оливкового масла 6-8 раз в день) и аппликации пластин ЦМ-1 на слизистую оболочку щек с правой и с левой стороны-2 раза в день на 3-4 часа). Пациенты IIa подгруппы начинали получать препарат до начала курса химиотерапии.

Пациенты IIb подгруппы не применяли рекомендованные врачом-стоматологом препараты, не чистили зубы или делали это крайне редко, использовали препараты Гексорал, Тантум Верде, гель метрогил дента 4-5 раз в день.

2.6. Определение эффективности предлагаемых схем профилактики и лечения мукозитов у онкологических пациентов

С целью подтверждения эффективности предлагаемых схем профилактики и лечения мукозитов у пациентов I группы проводилось:

- микробиологическое исследование посева изо рта
- определение трех параметров микроциркуляции крови (изменение перфузии ткани кровью, динамика изменения кислородной сатурации (оксигенации) крови (SO₂), общий уровень кровенаполнения микроциркуляторного русла (Vr)
- определение полиморфизма генов, кодирующих ферменты отвечающие за биотрансформацию лекарственных средств, механизмы детоксикации (TPMT, Гены цитохромов P450)

С целью подтверждения эффективности предлагаемых схем профилактики и лечения мукозитов у пациентов II группы проводилось:

- микробиологическое исследование посева изо рта
- иммунологическое исследование слюны

2.6.1. Микробиологическое исследование посева изо рта у пациентов, получающих противоопухолевое лечение на фоне применения различных препаратов местного действия

Посев изо рта на определение микрофлоры и чувствительности к антибактериальным препаратам проводили у 23 пациентов I группы (у 14 пациентов Ia подгруппы и 9 пациентов Ib подгруппы) и 17 пациентов II группы (у 11 пациентов IIa подгруппы и 6 пациентов IIb подгруппы)

Забор материала проводили до начала лучевой терапии, на этапе лучевой терапии при СОД 20-30 Гр и после нее, натошак, до проведения чистки зубов и обработки рта, с помощью тупферов со стерильной транспортной средой Amies (РУ № ФСЗ 2011/10406 от 24.08.2011г).

Микробиологическое исследование выполнялось в микробиологической лаборатории Федерального научно-клинического центра детской гематологии и

иммунологии им. Дмитрия Рогачева. Посев осуществляли на следующие среды:

- 1) Кровяной агар
- 2) Шоколадный агар
- 3) среду Сабуро для выявления грибов и дрожжей
- 4) селективную среду для выявления сальмонелл, шигелл – МакКонки
- 5) Маннитно-солевой агар
- 6) Хромогенный агар для определения

метициллинрезистентных штаммов *S. aureus* (MRSA)

В случае роста культуры микроорганизма, производится его идентификация с помощью масс-спектрометра MALDI-TOF microflex LT.

После выявления микроорганизма следует определение его антибиотико-чувствительности, одним из перечисленных ниже методом:

- 1) диско-диффузионным методом с дальнейшей идентификацией на анализаторе BIOMIC V3
- 2) планшетами Sinsistitre с прочтением результатов на аппарате Sensititre OptiRead
- 3) аппаратом ВИТЕК 2 производится быстрое определение чувствительности к грибам, определяются клинически значимые грамотрицательные палочки и определяются клинически значимые грамположительные кокки (*Staphylococcus* spp., *Enterococcus* spp и др.)
- 4) количественным методом определения МИК (минимальная ингибирующая концентрация) с помощью E-тестов.

2.6.2 Определение параметров гемомикроциркуляции в тканях слизистой оболочки рта у пациентов, получающих противоопухолевое лечение на фоне применения различных препаратов местного действия

Определение параметров микроциркуляции проводилось у 23 пациентов I группы (у 14 пациентов Ia подгруппы и 9 пациентов Ib подгруппы), а также у 18 пациентов контрольной группы (соматически и стоматологически здоровых) до

и после проведения лучевой терапии, а также на ее этапах при СОД 10 Гр, 20 Гр, 30 Гр, 40 Гр с помощью аппарата ЛАКК М (2-е исполнение) в стоматологическом кабинете ФГБУ РНЦРР.

Методом ЛДФ (Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови/Под ред. А.И.Крупаткина, В.В.Сидорова: Руководство для врачей, 2005г.) определяется показатель микроциркуляции крови в соответствии со следующим выражением:

$$ПМ = K \times N_{эр} \times V_{ср},$$

где: K-коэффициент пропорциональности,

$N_{эр}$ -число эритроцитов в объеме зондирования ткани,

$V_{ср}$ -средняя скорость движения эритроцитов.

Параметр ПМ определяет динамическую характеристику микроциркуляции крови - изменение потока крови (перфузии ткани кровью) в единицу времени в исследуемом объеме ткани около 1мм³ в относительных перфузионных единицах (пф). ЛДФ-сигнал имеет постоянную и переменную от времени составляющие, связанные с тонусом микрососудов. Стационарный компонент тонуса обусловлен постоянной составляющей ПМ, переменный компонент - активными факторами контроля: эндотелиальный, нейрогенный и миогенный механизмы регуляции просвета сосудов.

Методом оптической тканевой оксиметрии оценивается сатурация S_{O2} крови в микроциркуляторном русле, содержащем артериолы с оксигемоглобином и вены с дезоксигемоглобином, т.е. определяется сатурация смешенной крови. Этим методом оценивается также относительный объем фракции эритроцитов V_r в области исследования около 4-5 мм³.

Определение указанных медико-биологических параметров осуществляется в соответствии со следующими формулами:

$$S_{O2} = \frac{DO2Hb}{DO2Hb + DHb}$$

$$Vr = \frac{D_{кр}}{D_{кр} + D_{др}}$$

Где: DO_2Hb и DHb – доли света, поглощаемые оксигенированной и дезоксигенированной фракциям гемоглобина, соответственно; $D_{кр} = DO_2Hb + DHb$ - доля света, поглощаемого кровью при освещении тестируемого объема биоткани; $D_{др}$ - доля света, поглощаемого всеми остальными (другими, т.е. сторонними) оптическими поглотителями в ткани.

Параметры SO_2 и Vr определяются в процентах.

2.8. Определение полиморфизма и мутаций в генах, кодирующих ферменты биотрансформации и детоксикации и иммунного ответа

Установление молекулярных механизмов действия различных ферментов, структуры генома человека, животных и растений оказывает решающее влияние на развитие медицины 21 века. Открываются тысячи генов, устанавливается их функциональное значение и их роль при различных заболеваниях, появляются уникальные возможности для выяснения причин многих наследственных и онкологических заболеваний, ожидается стремительное развитие фармакогенетики и прогностической медицины.

Одной из технологий обеспечивающей данные возможности является технология создания биологических микрочипов (биочипов), которые, подобно электронным микрочипам, обрабатывающим огромные массивы цифровой информации, предназначены для молекулярного считывания и обработки больших объемов биологической информации. Данная технология Биочипов® разработана в Институте молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН (ИМБ РАН) в 2009 году.

Определение полиморфизма и мутаций в генах, кодирующих ферменты биотрансформации и детоксикации и генах иммунного ответа проводились у 23 пациентов Ia подгруппы, у которых на фоне проводимой лучевой терапии развивался мукозит разной степени тяжести.

Пациенты были разделены на две подгруппы: пациенты с 0-2 степенью мукозита и пациенты с 3-4 степенью мукозита.

Материалом для исследования служил соскоб буккального эпителия пациентов.

Забор материала осуществлялся с помощью щеточек для цитологического забора материала и стерильных пробирок, после чего материал замораживался при температуре 18-20 градусов по Цельсию ниже нуля.

Молекулярно-генетическое исследование было выполнено на базе Института молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН. ДНК выделяли набором QIamp DNA Mini kit (Qiagen, США) по протоколу разработчика. Концентрацию измеряли на флуориметре Qubit[®] набором Quant-iT[™] (Invitrogen, США).

Генотипирование проводили с использованием Набора реагентов для анализа полиморфизма генов системы биотрансформации «ПФ-Биочип», который позволяет выявлять 17 аллельных вариантов в следующих генах: CYP1A1, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, ABCB1 (MDR1), NAT2, MTHFR, TPMT

Для наработки фрагментов ДНК использовали двух этапную мультиплексную полимеразную цепную реакцию (ПЦР). Первый этап ПЦР проводили для получения ПЦР-продукта с геномной ДНК. На втором этапе проводили асимметричную ПЦР с добавлением флуоресцентно меченного дезоксинуклеотидтрифосфата Су5-дУТФ, встраивающегося в de novo синтезируемую цепь ДНК. Полученные флуоресцентно меченые продукты использовали для гибридизации на биологическом микрочипе согласно инструкции по применению.

Идентификация полиморфных вариантов в генах иммунного ответа осуществлялась с использованием тест-системы «Иммуно-Биочип», которая позволяет выявлять 14 аллельных вариантов в следующих генах: RTPN22, TLR1, TLR2, TLR4, IL-4, IL-10, IL-12b, IL7R, NOD2, Dectin-1. В основе методики идентификации лежит одноэтапная ПЦР с получением

флуоресцентно меченых копий фрагментов ДНК и последующая гибридизация на биологическом микрочипе.

Результаты гибридизации регистрируют с помощью универсального аппаратно-программного комплекса (УАПК) для анализа изображений диагностических микрочипов (ТУ 9443-004-02699501-2006). О генотипе анализируемого образца судят по комбинации ячеек, имеющих положительный флуоресцентный сигнал.

ГЛАВА 3. ОЦЕНКА СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЕ ЛЕЧЕНИЕ

3.1. Оценка стоматологического статуса у онкологических больных при первичном осмотре и на этапах противоопухолевого лечения

Оценка стоматологического статуса у онкологических пациентов проводилась при первичном осмотре, на этапах противоопухолевого лечения, а также после его окончания с помощью стоматологических индексов по стандартным методикам.

3.1.1. Оценка исходного стоматологического статуса у пациентов всех групп проводилась с помощью стоматологических индексов КПУ, Green V., CPITN, РМА при первичном осмотре

Таблица 9. Исходный стоматологический статус у пациентов плоскоклеточным раком орофарингеальной области (I группа) и у больных гемобластозами (II группа)

Стоматологический индекс	Показатели индексов		
	I и II группы (n=120) M, δ	I группа (n=69) M, δ	II группа (n=51) M, δ
КПУ	14,15±0,96	13,99±0,90	14,37±0,99
CPITN	2,29±0,65	2,36±0,66	2,20±0,63
Green V	1,98±0,26	2,01±2,26	1,96±0,27
РМА	43,5±7,56	44,36±7,95	42,33±6,82
Наличие металлических коронок (%)	63,3	61,4	64,4
Наличие разрушенных зубов (%)	70,8	74,3	67,7

Анализ результатов, представленных в Таблице 9, показал, что значения стоматологических индексов у онкологических пациентов имеют высокие значения. Показатели у пациентов I и II групп между собой практически не различаются.

Таблица 10. Результаты оценки исходного стоматологического статуса во всех подгруппах

Стоматологический индекс	Показатели индексов				
	Ia (n=30) M, δ	Iб (n=22) M, δ	Iв (n=17) M, δ	IIa (n=23) M, δ	IIб (n=28) M, δ
КПУ	13,86±0,68	5,9±0,72	14,63±1,09	13,8±83	14,82±0,95
СРITN	2,19±0,73	1,41±0,64	2,53±0,61	2,30±0,62	2,11±0,62
Green V	2,08±0,28	1,01±0,21	1,82±1,18	2,12±0,27	1,82±0,17
PMA	45±8,29	24±8,83	41,71±4,99	44±6,74	40,97±6,57
Наличие металлических коронок(%)	56	8,3	64,7	60,9	60,7
Наличие разрушенных зубов(%)	75	1,8	70,6	78,2	67,9

Как видно из Таблицы 10, показатели во всех подгруппах также не отличаются между собой, за исключением подгруппы Iб, составляющей пациентов с низким стоматологическим риском развития мукозитов и, соответственно, с более хорошими показателями стоматологических индексов.

При сравнении полученных результатов с оценочными критериями, представленными в главе 2 данного исследования, получены следующие результаты:

- уровень интенсивности кариеса во всех группах (кроме подгруппы Iб) пациентов имеет крайне высокие значения: от 13,86 до 14,82;
- уровень распространённости и интенсивности болезней пародонта в соответствии с индексом СРITN во всех группах (кроме подгруппы Iб) соответствует показателю нуждаемости всех пациентов проведении профессиональной гигиены рта и обучении индивидуальной гигиене рта: от 2,11 до 2.3;

- степень воспалительных заболеваний в тканях десны в среднем соответствует гингивиту средней степени тяжести: от 40 до 45 %;
- уровень индивидуальной гигиены рта соответствует неудовлетворительным показателям: от 1,82 до 2,12.

Средние показатели данных индексов на территории Российской Федерации по данным эпидемиологического стоматологического обследования населения (Кузьминой Э.М., 2009) составляют: индекс КПУ в возрастной группе 35-44 от 13,97 до 14,02, в возрастной группе старше 65 – 22,58 и 23,15 для городского и сельского населения, соответственно; наличие зубных протезов и потребность в протезировании несъемными мостовидными протезами 41 % и 27 % для возрастных групп 35-44 и старше 65, соответственно.

При сравнении полученных показателей со средними показателями на территории РФ получены следующие результаты:

- показатель интенсивности кариеса у онкологических и онкогематологических пациентов соответствует средним показателям на территории РФ: 14,15 у онкологических пациентов и 14,02 у соматически здоровых пациентов, разница составляет 0,9 %;
- показатель наличия несъемных зубных протезов у онкологических и онкогематологических пациентов значительно выше, чем средние показатели: 63,3 % у онкологических пациентов, 27 % у соматически здоровых пациентов, разница составляет 57,3 %.

Для онкологических пациентов до начала противоопухолевого лечения характерен высокий уровень стоматологической заболеваемости, низкий уровень индивидуальной гигиены рта, отсутствие знаний и навыков по уходу за ртом (Таблица 11, Рисунок 1).

Таблица 11. Данные анамнеза онкологических пациентов (n=120)

	Данные анамнеза	Среднее значение, стандартное отклонение M, δ
1	Количество посещений врача - стоматолога в год	0,6+-0,01
		n (%)
2	Число пациентов, которым проводилась предварительная санация рта перед поступлением в стационар	0 (0)
	Число пациентов, использующих дополнительные средства индивидуальной гигиены рта (зубная нить, ополаскиватели, ирригатор)	11 (9,1)



Рисунок 1. Исходное состояние ротовой полости у онкологических пациентов

Таким образом, уровень интенсивности и распространенности кариеса и болезней пародонта у всех групп обследованных пациентов, поступивших для проведения лучевой или химиотерапии, находится на высоком уровне. Всем им показана стоматологическая санация. На до госпитальном этапе ни в одном случае перед проведением лучевой терапии или химиотерапии санация рта не проводилась.

3.1.2 Сравнительная оценка стоматологического статуса у онкологических пациентов до и после проведенного лучевого и \или химиотерапевтического лечения на фоне местного лечения мукозитов

Оценка стоматологического статуса у пациентов всех групп после проведенного противоопухолевого лечения проводилась с помощью стоматологических индексов КПУ, Green V., CPITN, PMA (Таблица 12).

Таблица 12. Показатели стоматологических индексов до и после лечения во всех подгруппах ($p < 0,01$)

	Ia (n=30) M, δ		Iб (n=22) M, δ		Iв (n=17) M, δ		IIa (n=23) M, δ		IIб (n=28) M, δ	
	До	После	До	После	До	После	До	После	До	После
КПУ	13,9 \pm 0,73	14,3 \pm 0,60	5,9 \pm 0,72	6,03 \pm 0,72	14,63 \pm 1,09	15,25 \pm 0,97	13,8 \pm 0,83	14,20 \pm 0,69	14,82 \pm 0,95	15,51 \pm 0,83
CPITN	2,2 \pm 0,73	3,1 \pm 0,70	1,41 \pm 0,64	2,04 \pm 0,64	2,53 \pm 0,61	3,35 \pm 0,59	2,30 \pm 0,62	3,26 \pm 0,61	2,11 \pm 0,62	3,04 \pm 0,68
Green V	2,1 \pm 0,30	2,17 \pm 1,20	1,01 \pm 0,21	1,06 \pm 0,21	1,82 \pm 1,18	2,46 \pm 0,20	2,12 \pm 0,27	2,18 \pm 0,18	1,82 \pm 0,17	2,46 \pm 0,21
PMA	45 \pm 8,30	43,5 \pm 7,90	24 \pm 2,83	23,1 \pm 0,83	41,71 \pm 4,99	49,76 \pm 5,29	44 \pm 6,74	43,87 \pm 6,54	40,97 \pm 6,57	50,64 \pm 5,95

Как видно из Таблицы 12 и на Рисунке 2, у пациентов в подгруппах Ia, Iб и IIa, выполняющих рекомендации врача - стоматолога и получающих лечение по предложенной схеме, основанной на использовании препаратов на растительной основе пролонгированного действия, после проведенного противоопухолевого лечения наблюдалось снижение показателей индексов PMA на 3,3 %, 3,4 %, 0,2 % и повышение значений Green V. на 3,8 %, 5,1%, 2,8 %, КПУ на 2,8 %, 2,2% , 2,8 % и CPITN на 42,4%, 45,2 %, 41, 7 % соответственно, $p < 0,01$. У пациентов групп сравнения Iв и IIб, не

выполняющих рекомендации врача - стоматолога и не применяющих предложенные схемы лечения - повышение значений индексов Green V. на 35%, 35,1 % и РМА на 19,2 %, 23 % и повышение значений индексов КПУ на 4,2%, 4,6 % и СРІТN на 32%, 44 % соответственно ($p < 0,01$).

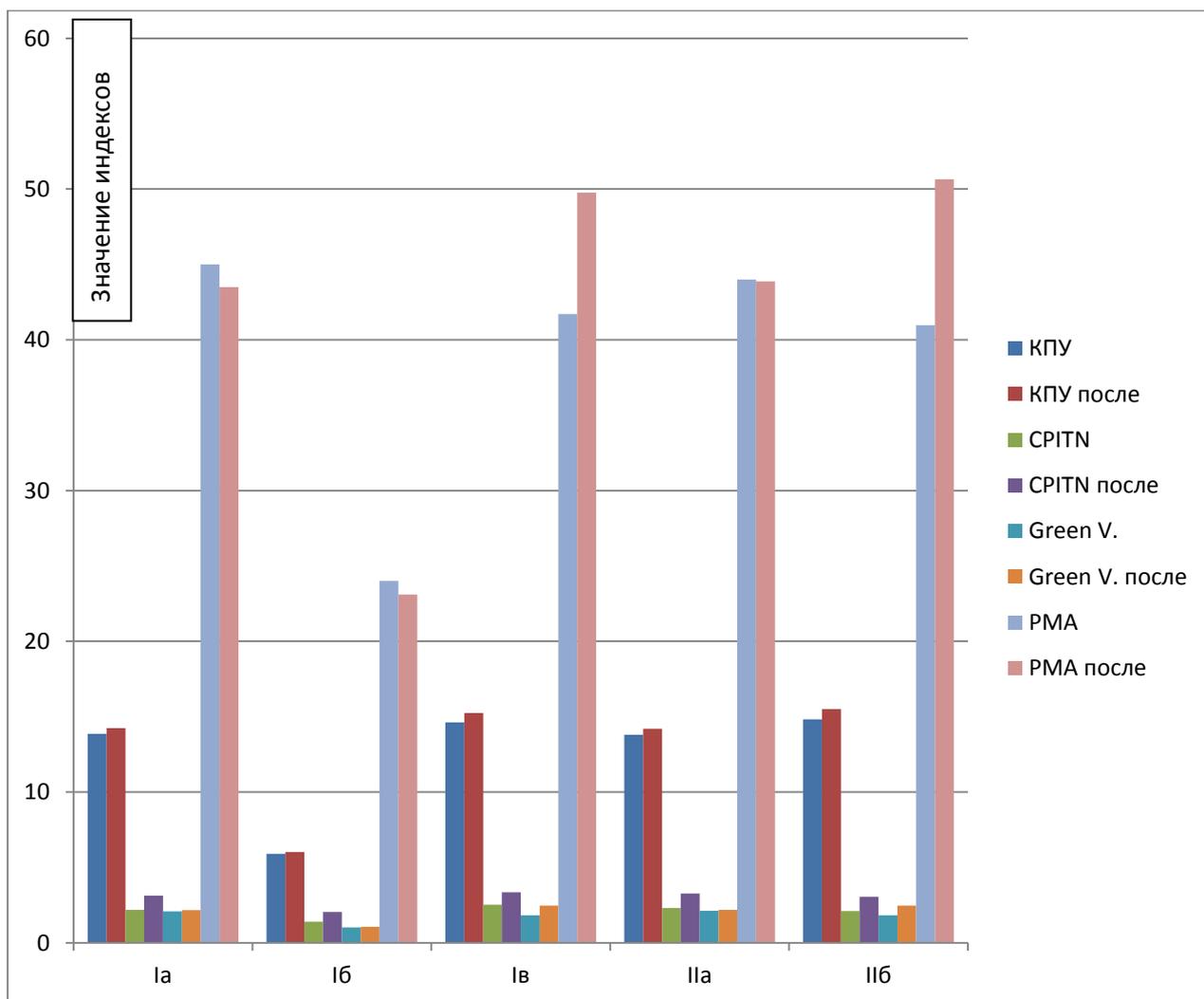


Рисунок 2. Сравнительная оценка стоматологических индексов до и после лечения $P < 0,01$

Полученные результаты подтверждают положительное влияние проводимых методов профилактики и лечения оральных мукозитов на стоматологический статус онкологических пациентов, получающих противоопухолевое лечение.

3.1.3 Оценка стоматологического статуса на этапах проведения лучевой терапии и/или химиотерапии у онкологических пациентов после применения местного лечения мукозита

Определение стоматологического статуса на этапах лучевой терапии и/или химиотерапии у всех пациентов с плоскоклеточным раком орофарингеальной области и больных гемобластозами проводилось с помощью индексов Green V. (Таблица 13, Рисунок 3) и РМА (Таблица 14, Рисунок 4) при первичном осмотре, а также через 7, 14, 28 и 56 дней.

Таблица 13. Значения индекса Green V. во всех подгруппах при динамическом определении стоматологического статуса на этапах лучевой и химиотерапии

	Показатели индекса Green V.				
	Ia (n=30) М, δ	Iб (n=22) М, δ	Iв (n=17) М, δ	IIa (n=23) М, δ	IIб (n=28) М, δ
До начала терапии	2,08±0,28	1,01±0,21	1,82±1,18	2,12±0,27	1,82±0,17
Через 7 дней	1,7±0,15	0,67±0,09	1,83±0,17	1,69±0,11	1,82±0,15
Через 14 дней	1,49±0,09	0,48±0,09	1,84±0,18	1,48±0,08	1,83±0,17
Через 28 дней	1,92±0,18	1,02±0,13	2,16±0,25	1,93±0,18	2,16±0,24
Через 56 дней	2,16±0,18	1,06±0,21	2,46±0,20	2,18±0,18	2,46±0,21

Как видно из Таблицы 13 и на Рисунке 3 показатели индекса Green V. равномерно снижаются (улучшается уровень индивидуальной гигиены) в подгруппах Ia, Ib и в подгруппе IIa на этапах проведения лучевой терапии и химиотерапии от ее начала до 14 дней, далее, происходит рост показателей индекса до первоначальных значений или выше, клинически совпадающий с нарастанием клиники лучевых изменений слизистой оболочки рта, затрудняющих гигиенический уход. В отличие от пациентов подгрупп Ib и IIб, где происходит равномерный рост показателей всех индексов до значений, превышающих первоначальные значения и значения в подгруппах Ia, Ib и IIб.

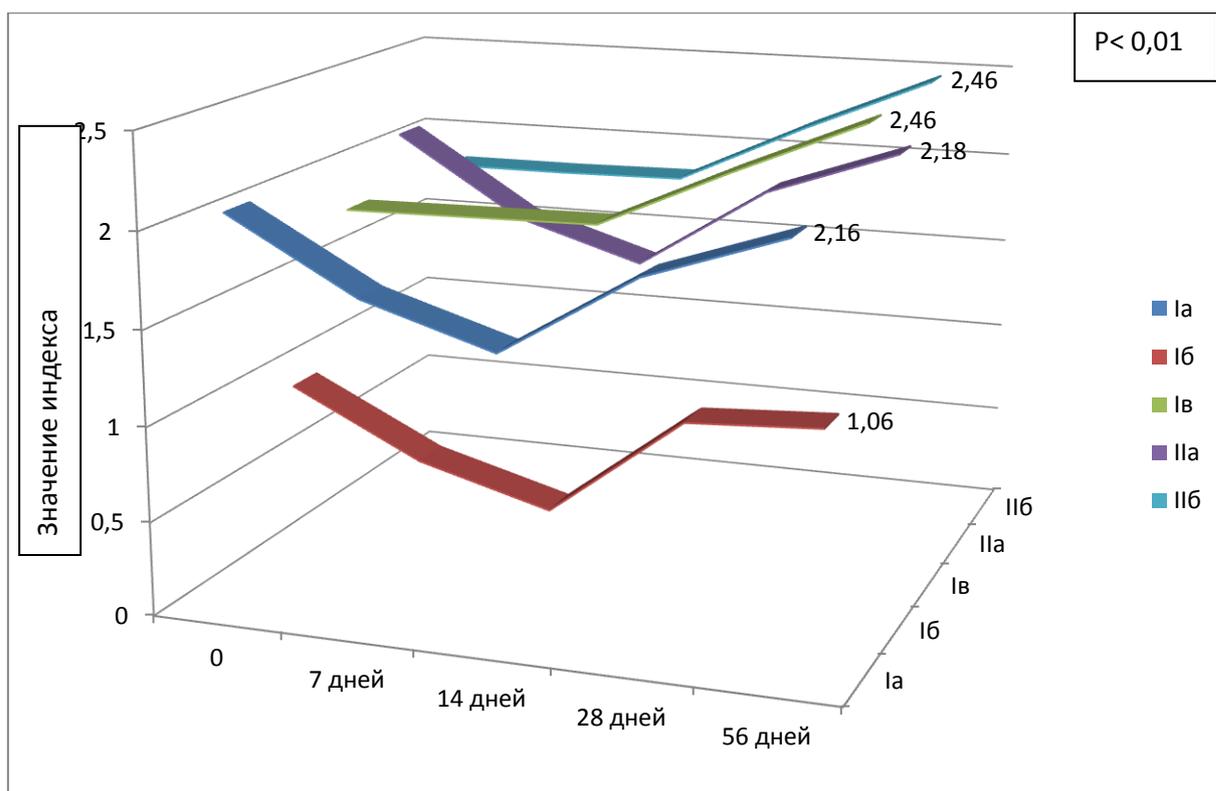


Рисунок 3. Динамическое изменение показателей индекса Green V. на этапах проведения лечения

Таблица 14. Значения индекса РМА во всех подгруппах при динамическом определении стоматологического статуса на этапах лучевой и/или химиотерапии

РМА	Показатели индекса РМА				
	Ia (n=30) М, δ	Iб (n=22) М, δ	Iв (n=17) М, δ	IIa (n=23) М, δ	IIб (n=28) М, δ
До начала терапии	45±8,29	24±8,83	41,71±4,9	44±6,74	40,97±6,57
Через 7 д.	41,25±7,79	41±8,65	41,59±4,9	40,04±6,2	40,75±6,58
Через 14 д.	37,88±7,50	38,67±8,18	41,88±4,9	37,13±6,4	41,04±6,56
Через 28 д.	40,69±7,71	40,33±8,41	47,18±5,4	40,87±6,4	47,25±6,20
Через 56 д.	43,5±7,9	23,1±0,83	49,76±5,2	43,87±6,5	50,64±5,95

Как видно из Таблицы 14 и на Рисунке 4 показатели индекса РМА равномерно снижаются в подгруппах Ia, Ib и IIa на этапах проведения лучевой терапии и химиотерапии от ее начала до 14 дней, далее, происходит рост показателей индекса, но окончательный максимальный показатель РМА не

превышает первоначальный. В отличие от пациентов подгрупп Iв и IIб (пациенты плоскоклеточным раком и гемобластозами, не выполняющие рекомендации стоматолога), где происходит равномерный рост показателей всех индексов до значений, превышающих первоначальные значения и значения в подгруппах Ia, Iб и IIа.

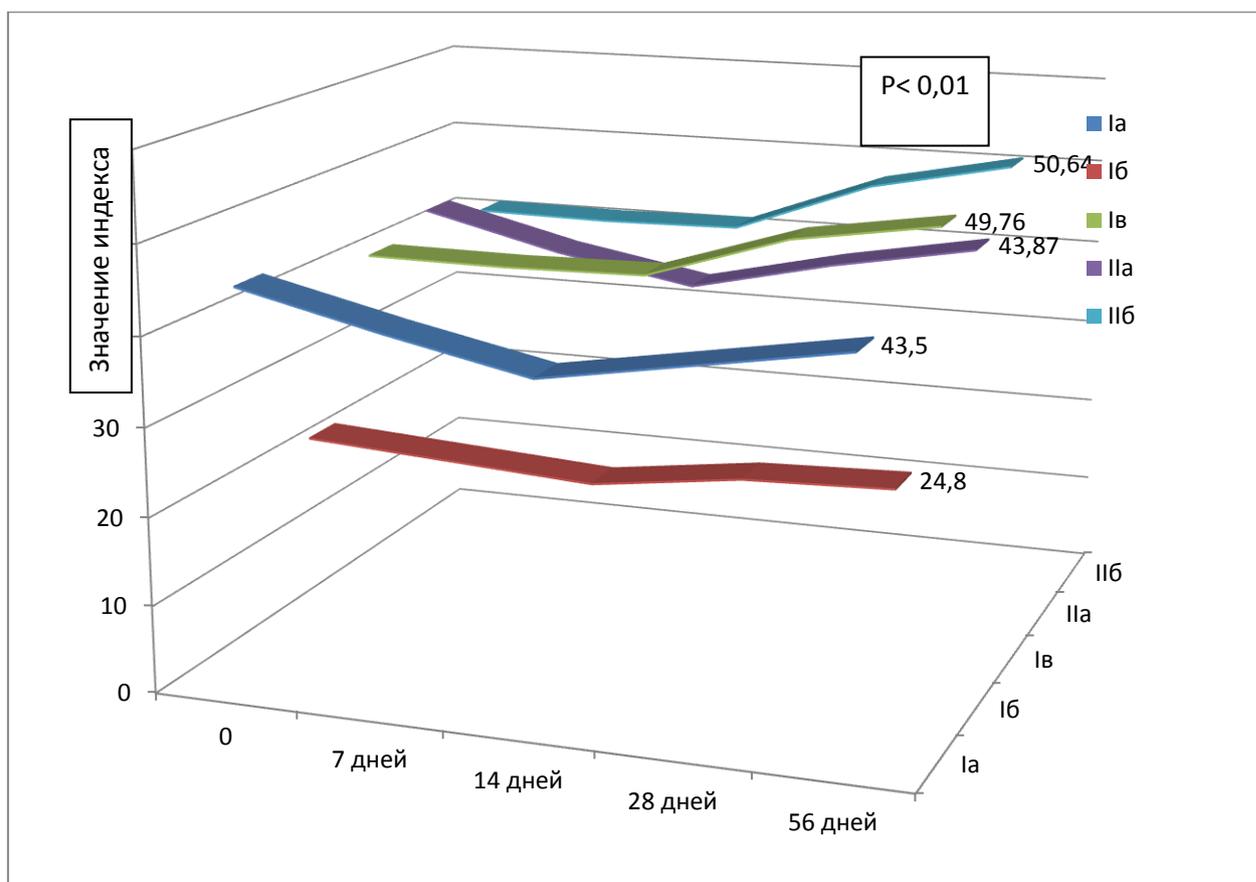


Рисунок 4. Динамическое изменение показателей индекса РМА на этапах лучевой и химиотерапии

Данные таблиц 13,14 и Рисунков 3, 4 подтверждают положительное влияние предлагаемых методов на стоматологический статус онкологических пациентов, получающих противоопухолевое лечение на всех его этапах.

3.2. Группы стоматологического риска развития мукозитов

В данном разделе исследования принимали участие пациенты подгрупп Ia и Iб. Проанализировав данные первоначального стоматологического статуса и

максимально достигнутой у пациентов степени тяжести мукозита, выраженной в условных единицах согласно классификации RTOG (Таблица 15), были получены следующие результаты, которые можно рассматривать как определенные группы риска развития мукозита.

Таблица 15. Соотношение степени тяжести мукозита и исходного стоматологического статуса

Степень тяжести мукозита по RTOG.	КПУ М, δ	СРITN М, δ	Green V. М, δ	PMA М, δ	Наличие металлических зубных протезов	Наличие разрушенных зубов.
0-1	4,83±0,7	1,32±0,7	1,07±0,47	14,72±8,7	14,5%	18,18%
2	7,85±0,7	2,3±0,68	2,07±0,25	34,76±8,0	12,5 %	18 %
3-4	15,56±0,6	2,31±0,4	2,18±0,27	45,31±6,7	76,9 %	89,2%

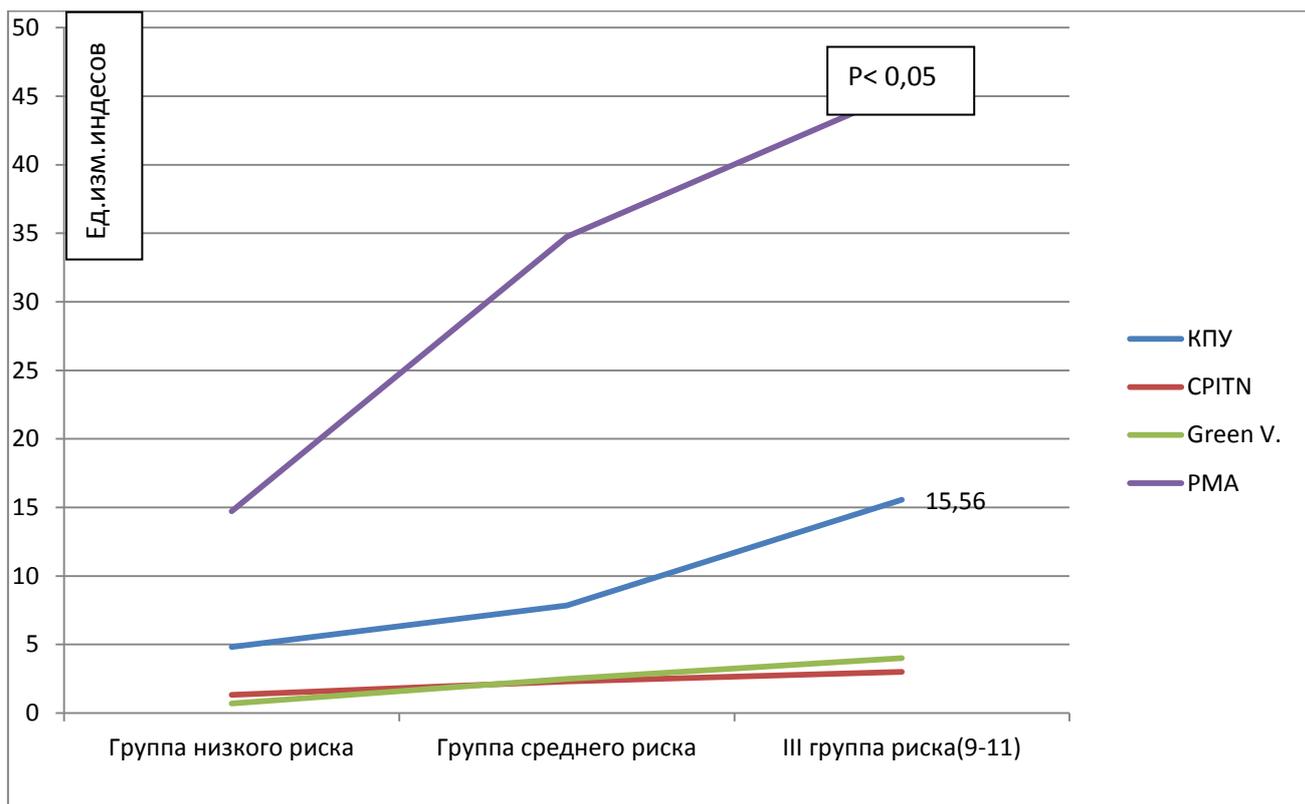


Рисунок 5. Группы стоматологического риска

На Таблице 15 и на рисунке 5 показано, что мукозит более выраженной степени тяжести чаще развивается у больных с показателем индекса КПУ «6-10», индексом Green V. «1,7-2,5», наличием металлических конструкций и

разрушенных зубов - эти больные составляют группу высокого стоматологического риска развития мукозита. Больные с показателями КПУ «6-10», индексом Green V. «1,7-2,5» и отсутствием металлических конструкций и разрушенных зубов составляют группу среднего стоматологического риска развития мукозита. Группу низкого стоматологического риска составляют больные с индексом КПУ менее 6, индексом Green V. менее 1,7 и отсутствием металлических конструкций и разрушенных зубов, $p < 0,05$.

Клинический пример № 1. Опыт лечения орального мукозита у пациента с плоскоклеточным раком боковой поверхности языка на фоне высокого стоматологического риска его развития.

Пациент К., 63 года (1950 г.р.)

Основной диагноз: Рак боковой поверхности языка слева C02.8, T3N1M0.

Сопутствующий стоматологический диагноз: Потеря зубов вследствие несчастного случая, удаления или локальной периодонтальной болезни, K08.1.

Особенности стоматологического статуса: Металлические зубные протезы. Частичное отсутствие зубов. Низкий уровень индивидуальной гигиены. Отсутствие навыков по уходу за ртом. Высокий стоматологический риск развития мукозита.

Проводимое общее лечение: лучевая терапия в режиме тормозного излучения с энергией фотонов 6 MV, обычный режим фракционирования дозы (РОД - 2Гр, 5 фракций в неделю). КТ-разметка, дозиметрическое планирование с использованием алгоритма расчета доз по изоцентрической методике с учетом кривизны поверхности и гетерогенности тканей. При нормировании дозы обязательным условием является охват первичного очага 95% изодозой.

Проводимое местное лечение: индивидуальная гигиена полости рта зубной пастой Parodontax, орошение ротовой полости отваром цветков ромашки с последующей олеотерапией 4-6 раз в день.

Особенности клинического течения мукозита: Начало клинических проявлений в виде гиперемии и отечности слизистой оболочки рта с первого сеанса лучевой терапии. После 4 сеанса лучевой терапии (СОД=8 Гр) проявления орального мукозита 1 степени по RTOG. Выраженный болевой синдром. Явления ксеростомии.

А)



Б)



А) Состояние до начала лучевой терапии

Б) Состояние на этапе суммарной очаговой дозы 8 Гр.

Заключение: у пациентов с наличием металлических конструкций во рту, низким уровнем индивидуальной гигиены, отсутствием навыков по уходу за зубами при стандартных методах профилактики и лечения мукозита клинические проявления начинаются сразу после начала лучевой терапии и быстро прогрессируют. Именно поэтому данная группа пациентов составляет высокую группу риска развития орального мукозита.

Клинический пример № 2. *Опыт лечения орального мукозита у пациента с плоскоклеточным раком ротоглотки на фоне низкого стоматологического риска его развития.*

Пациент К., 51 год (1966 г.р.)

Основной диагноз: Рак задней стенки ротоглотки C10.3, T2N0M0.

Сопутствующий стоматологический диагноз: рот санирован.

Особенности стоматологического статуса: Хороший уровень индивидуальной гигиены. Использует дополнительные средства индивидуальной гигиены: ополаскиватели, ирригатор. Современное зубное протезирование. Низкий стоматологический риск развития мукозита.

Проводимое общее лечение: лучевая терапия в режиме тормозного излучения с энергией фотонов 6 MV, обычный режим фракционирования дозы (РОД - 2Гр, 5 фракций в неделю). КТ-разметка, дозиметрическое планирование с использованием алгоритма расчета доз по изоцентрической методике с учетом кривизны поверхности и гетерогенности тканей. При нормировании дозы обязательным условием является охват первичного очага 95% изодозой.

Проводимое местное лечение: индивидуальная гигиена рта зубной пастой Parodontax, ополаскиватель Parodontax, орошение отваром цветков ромашки с последующей олеотерапией 4-6 раз в день.

Особенности клинического течения мукозита: Жалоб нет. После 10 процедуры незначительный дискомфорт во рту, проявляющийся в виде сухости.

A)



Б)



А) До начала лучевой терапии

Б) Состояние на этапе суммарной очаговой дозы 20 Гр

Заключение: у пациентов с санированным ртом, хорошим уровнем индивидуальной гигиены, современным зубным протезированием при соблюдении рекомендаций явления мукозита развиваются медленно и протекают в легкой форме. Что подтверждает наличие низкого стоматологического риска развития мукозитов у данной группы пациентов.

По нашему мнению, именно определение группы риска должно определять тактику врача-стоматолога при профилактике и лечении мукозита. У больных с высоким и средним стоматологическим риском развития мукозита необходимо помимо заблаговременной санации рта (которая зачастую не проводится на до госпитальном этапе) и изготовления защитных капп, максимально усилить схемы профилактики и лечения мукозита еще до начала лучевой терапии и до появления его первых клинических симптомов. А именно максимально увеличить количество орошений рта специальными растворами, увеличить количество аппликаций препаратов пролонгированного действия, максимально тщательно следить за индивидуальной гигиеной рта больного, мотивируя его к тщательному самостоятельному гигиеническому уходу. У больных с низким стоматологическим риском развития мукозита достаточно начинать использовать схемы профилактики и лечения мукозита уже на этапах лучевой терапии, ориентировочно на СОД около 10 Гр.

ГЛАВА 4. ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕДЛАГАЕМЫХ СХЕМ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ОРАЛЬНЫХ МУКОЗИТОВ

4.1. Оценка степени тяжести мукозита у пациентов, получающих противоопухолевое лечение на фоне применения различных препаратов местного действия

Степень тяжести мукозитов у пациентов I группы оценивали по шкале разработанной Американской онкологической группой по радиационной терапии (Radiation Therapy Oncology Group - RTOG) для изменений слизистой оболочки рта при систематических стоматологических осмотрах при СОД 0 Гр (до начала лучевой терапии), 6 Гр, 10 Гр, 16 Гр, 20 Гр, 26 Гр, 30 Гр, 36 Гр, 40 Гр, 46 Гр, 50 Гр.

Таблица 16. Показатели степени тяжести мукозитов у пациентов с плоскоклеточным раком орофарингеальной области (I группа) на этапах лучевого лечения в зависимости от СОД

СОД	Ia (n=30) M, δ	Iб (n=22) M, δ	Iв (n=17) M, δ
0 Гр	0	0	0
6 Гр	0,2±0,06	0,1±0,05	1,18±0,02
10 Гр	0,26±0,06	0,2±0,05	1,54±0,02
16 Гр	0,36±0,06	0,4±0,05	1,86±0,03
20 Гр	0,44±0,06	0,6±0,02	2,47±0,08
26 Гр	0,94±0,05	1,17±0,09	2,87±0,02
30 Гр	1,06±0,09	1,16±0,08	3,06±0,51
36 Гр	1,81±0,01	1,42±0,02	3,54±0,11
40 Гр	1,88±0,03	1,65±0,08	3,86±0,42
46 Гр	1,9±0,13	1,75±0,09	3,8±0,46
50 Гр	2,19±0,13	1,99±0,04	3,8±0,19

Как видно из Таблицы 16 и на Рисунке 6 у всех пациентов отмечается нарастание степени тяжести мукозита в зависимости от суммарной дозы облучения. Одинаковые значения ($p=0,789$) отмечаются у пациентов в подгруппах Ia и Ib, использующих препараты на растительной основе

продолженного действия в соответствии с клинической картиной и сформированных на основании групп стоматологического риска. Кроме этого первые клинические проявления мукозита в данных подгруппах отмечаются, начиная с суммарной очаговой дозы 16-20 Гр ($p < 0,01$).

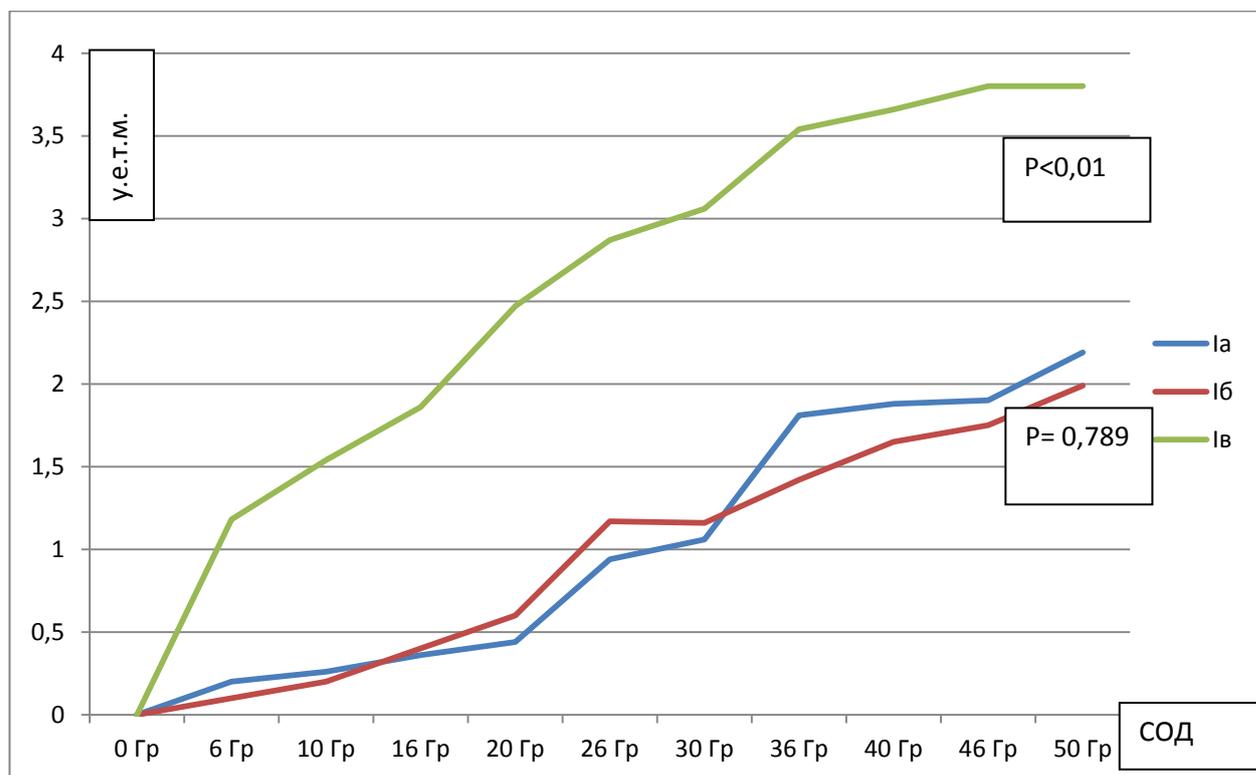


Рисунок 6. Динамическая оценка степени тяжести мукозита в I группе на фоне лучевого лечения

У пациентов подгруппы Iv, не использующих препараты на растительной основе продолженного действия, отмечаются более высокие показатели интенсивности мукозита на 73,5 % ($p < 0,01$) по сравнению с подгруппой Ia и более быстрое нарастание клинической картины мукозита, первые клинические проявления которого начинаются уже с первых сеансов облучения ($p < 0,01$).

Клинический пример № 3. Опыт лечения орального мукозита у пациента с плоскоклеточным раком слизистой оболочки десны верхней

челюсти справа с применением препаратов на растительной основе пролонгированного действия.

Пациент Р., 63 года (1954 г.р.)

Основной диагноз: Рак десны верхней челюсти справа C03.0, T2N0M0.

Сопутствующий стоматологический диагноз: Потеря зубов вследствие несчастного случая, удаления или локальной периодонтальной болезни K08.1, Хронический пародонтит K 05.3, Кариес дентина 36,27 K 02.1.

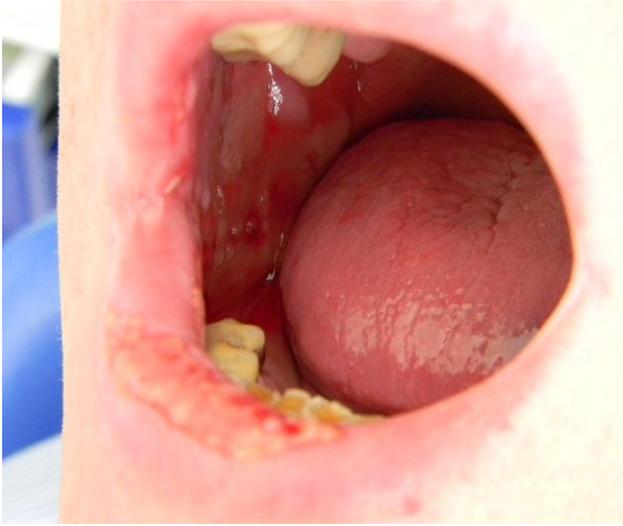
Особенности стоматологического статуса: Удовлетворительный уровень индивидуальной гигиены. Не использует дополнительные средства индивидуальной гигиены. Современное зубное протезирование. Средний стоматологический риск развития мукозита.

Проводимое общее лечение: лучевая терапия в режиме тормозного излучения с энергией фотонов 6 MV, обычный режим фракционирования дозы (РОД - 2Гр, 5 фракций в неделю). КТ-разметка, дозиметрическое планирование с использованием алгоритма расчета доз по изоцентрической методике с учетом кривизны поверхности и гетерогенности тканей. При нормировании дозы обязательным условием является охват первичного очага 95% изодозой.

Проводимое местное лечение: индивидуальная гигиена рта зубной пастой Lacalut Aktiv, ополаскиватель Lacalut Aktiv. Орошение рта раствором Тонзилал-6-8 раз в день, аппликации пластин ЦМ-1 на слизистую оболочку щек 2-3 раза в день по 3-4 часа.

Особенности клинического течения мукозита: Пациентка обратилась к врачу – стоматологу уже на этапе лучевого лечения (при СОД 26 Гр) при наличии клинических проявлений мукозита 2-3 степени тяжести по RTOG с жалобами на выраженные болевые ощущения во рту, затрудненный прием пищи и гигиенический уход, плохой сон. Получила все рекомендации и через несколько дней начала отмечать улучшение состояния, а также появление возможности самостоятельного питания, разговора и гигиенического ухода.

А)



Б)



В)



Г)



А) Состояние слизистой оболочки рта на этапе лучевой терапии при СОД 30 Гр.

Б) Аппликации пластин ЦМ-1 на пораженные участки слизистой оболочки рта.

В) Аппликация мембраны ЦМ на пораженные участки слизистой оболочки рта.

Г) Состояние слизистой оболочки рта на этапе лучевой терапии при СОД 46 Гр.

Заключение: использование препаратов пролонгированного действия на растительной основе эффективно в отношении лечения орального мукозита даже при тяжелых формах поражений.

Клинический пример № 4. *Опыт лечения орального мукозита у пациента с плоскоклеточным раком десны верхней челюсти справа на фоне использования препаратов на растительной основе пролонгированного действия с добавлением природного коллагена.*

Пациент К., 61 год (1956 г.р.)

Основной диагноз: Рак десны верхней челюсти справа C03.0, T3N1M0.

Сопутствующий стоматологический диагноз: Потеря зубов вследствие несчастного случая, удаления или локальной периодонтальной болезни K08.1, Хронический пародонтит K 05.3, Кариес дентина 26,27 K 02.1.

Особенности стоматологического статуса: Удовлетворительный уровень индивидуальной гигиены. Не использует дополнительные средства индивидуальной гигиены. Современное зубное протезирование. Средний стоматологический риск развития мукозита.

Проводимое общее лечение: лучевая терапия в режиме тормозного излучения с энергией фотонов 6 MV, обычный режим фракционирования дозы (РОД - 2Гр, 5 фракций в неделю). КТ-разметка, дозиметрическое планирование с использованием алгоритма расчета доз по изоцентрической методике с учетом кривизны поверхности и гетерогенности тканей. При нормировании дозы обязательным условием является охват первичного очага 95% изодозой.

Проводимое местное лечение: индивидуальная гигиена рта зубной пастой Splat «Зеленый чай», орошение рта раствором Тонзинал 6-8 раз в день, аппликации пластин Фармадонт 4-6 раз в день.

Особенности клинического течения мукозита: Жалоб нет. Пациент выполняет все рекомендации. Начал использовать все назначенные препараты

еще до начала лучевой терапии. Не отмечает затруднений при приеме пищи или гигиеническом уходе.

А)



Б)



В)



А) Состояние рта до начала лучевой терапии.

Б) Методика обработки рта (спринцевание раствором «Тонзилал»)

В) Аппликации пластин «Фармадонт»

Г)



Д)



Е)



Г) Аппликации пластин «Фармадонт»

Д) Состояние на этапе проведения лучевой терапии при СОД 26 Гр

Е) Состояние на этапе проведения лучевой терапии при СОД 36 Гр

Заключение: использование препаратов на растительной основе пролонгированного действия эффективно в отношении не только лечения, но и профилактики мукозита и позволяет пациентам получать противоопухолевое лечение, не снижая качество их жизни.

Клинический пример № 5. Опыт лечения орального мукозита у пациента с плоскоклеточным раком нижнебоковой поверхности языка слева, не выполняющего рекомендации врача - стоматолога.

Пациент Д., 47 лет (1970 г.р.)

Основной диагноз: Рак нижней поверхности языка C02.2 , T3N1M0.

Сопутствующий стоматологический диагноз: Потеря зубов вследствие несчастного случая, удаления или локальной периодонтальной болезни K08.1, Хронический пародонтит K 05.3, Хронический периодонтит 38,37,36,26,48 K04.5.

Особенности стоматологического статуса: Не удовлетворительный уровень индивидуальной гигиены. Не использует дополнительные средства индивидуальной гигиены. Множество разрушенных зубов. Высокий стоматологический риск развития мукозита.

Проводимое общее лечение: лучевая терапия в режиме тормозного излучения с энергией фотонов 6 MV, обычный режим фракционирования дозы (РОД - 2Гр, 5 фракций в неделю). КТ-разметка, дозиметрическое планирование с использованием алгоритма расчета доз по изоцентрической методике с учетом кривизны поверхности и гетерогенности тканей. При нормировании дозы обязательным условием является охват первичного очага 95% изодозой.

Проводимое местное лечение: индивидуальная гигиена полости рта детской зубной пастой «Чебурашка», орошение рта отваром цветков ромашки 2-3 раза в день с последующей олеотерапией.

Особенности клинического течения мукозита: Со слов пациента, первые клинические проявления мукозита начали появляться после первого сеанса облучения, рекомендации по уходу за ртом он не получал. С каждым сеансом облучения нарастали болевые ощущения, стал невозможен прием пищи и гигиенический уход. На этапе 16 Гр (8 процедур) мукозит 3 степени по RTOG. Курс лучевого лечения был прерван для купирования клинических симптомов мукозита.



А) Состояние слизистой оболочки рта на этапе проведения лучевой терапии при СОД 16 Гр.

На клинических примерах 3, 4 (у пациентов, использующих препараты на растительной основе пролонгированного действия) состояние слизистой оболочки при лучевой терапии при высоких суммарных дозах облучения соответствует мукозиту легкой и средней степени тяжести, в отличие от данных клинического примера 5 (пациент, не использующий препараты на растительной основе пролонгированного действия), где состояние слизистой оболочки рта при суммарной дозе облучения до 20 Гр соответствует проявлениям мукозита тяжелой степени тяжести.

У пациентов II группы (больные гемобластозами) для определения степени тяжести мукозита использовали шкалу токсичности CTCAE v.4.03 - Common Terminology Criteria for Adverse Events, выпущенную в 2010 году Национальным институтом рака. Определение степени тяжести мукозита проводили при систематических стоматологических осмотрах до и после каждого курса химиотерапии.

Таблица 17. Показатели степени тяжести мукозитов у больных гемобластозами (II группа) на этапах химиотерапевтического лечения (СНОР, R-СНОР) на фоне применения местного лечения мукозитов.

Курс химиотерапии	IIa (n=23) M, δ	IIб (n=28) M, δ
До 1 курса	0	0
После 1 курса	1,74 \pm 0,11	2,89 \pm 0,56
После 2 курса	2,09 \pm 0,02	2,94 \pm 0,82
После 3 курса	2,18 \pm 0,41	3,03 \pm 0,44
После 4 курса	2,27 \pm 0,19	3,16 \pm 0,74
После 5 курса	2,54 \pm 0,33	3,24 \pm 0,74
После 6 курса	2,81 \pm 0,61	3,67 \pm 0,26

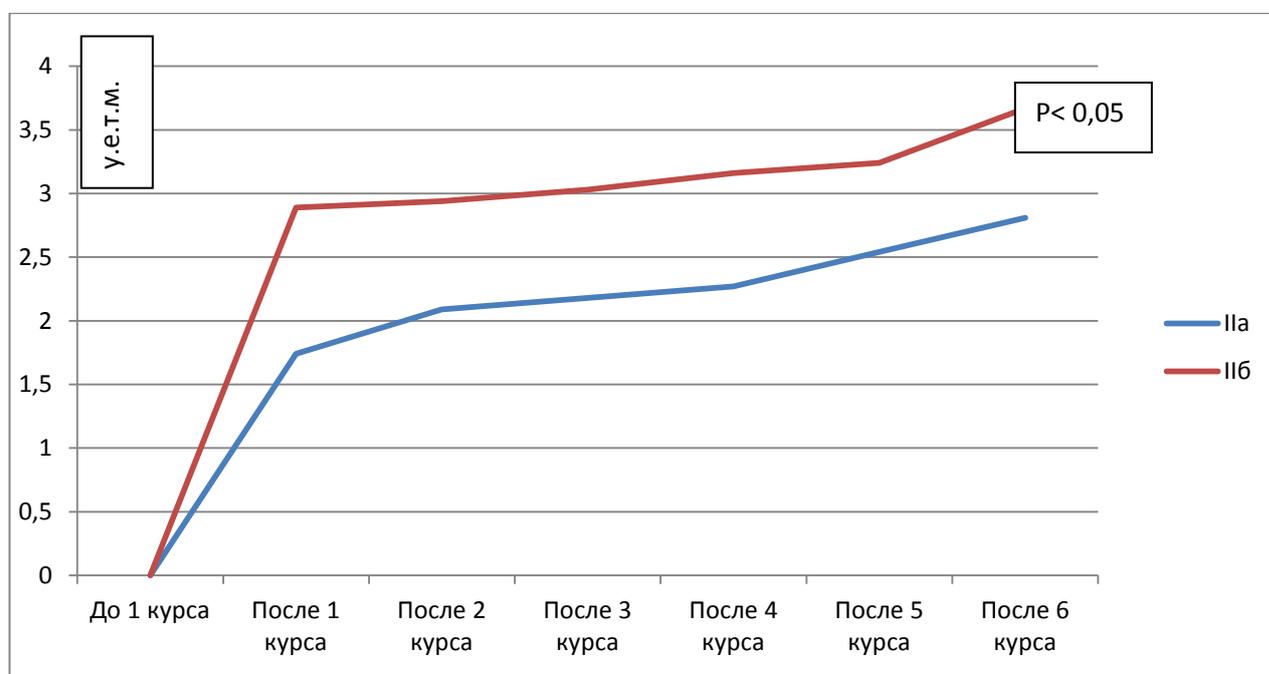


Рисунок 7. Показатели степени тяжести мукозита у пациентов гемобластозами (II группа) на этапах проведения химиотерапии

Как видно из Таблицы 17 и на Рисунке 7 в группе сравнения Пб отмечаются значительно более высокие показатели степени тяжести мукозита ($P < 0,05$) на 30,6 % по сравнению с подгруппой Па.

Клинический пример № 6. Опыт лечения орального мукозита у пациента с ДВКЛ на фоне химиотерапевтического лечения с применением препаратов на растительной основе пролонгированного действия.

Пациент Г., 74 года (1942 г.р.)

Основной диагноз: Диффузная крупно-В-клеточная лимфома С 83.3.

Сопутствующий стоматологический диагноз: Потеря зубов вследствие несчастного случая, удаления или локальной периодонтальной болезни К08.1, Хронический пародонтит К 05.3.

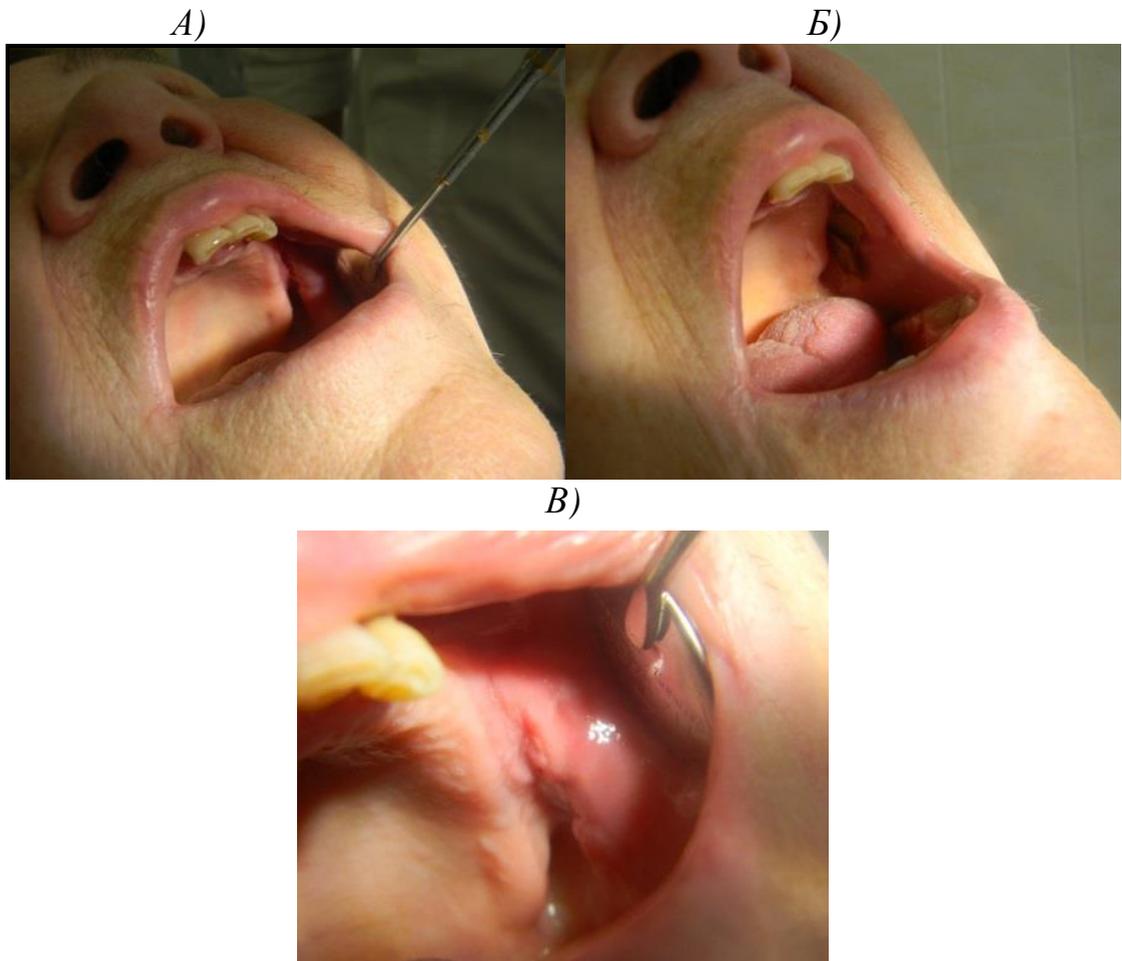
Особенности стоматологического статуса: Удовлетворительный уровень индивидуальной гигиены. Использует дополнительные средства индивидуальной гигиены: флосс, ополаскиватель. Современное зубное протезирование. Средний стоматологический риск развития мукозита.

Проводимое общее лечение: Химиотерапевтическое лечение по программе [R]-Mega-СНОЕР:

Лекарство	[R]-Mega-СНОЕР			Путь введения	Дни цикла
	цикл 1 (мг\м2)	циклы 2 и 3 (мг\м2)	цикл 4 (послед.) (мг\м2)		
(R)ituximab	375	375	375	Вн.инфузия	День1
(C)yclophosphamide	1500	4500	6000	Вн.инфузия	День1
(H)ydroxydaunorubicin	70	70	70	Вн.инфузия	День1
(O)ncovin	2	2	2	Вн.инфузия	День1
(E)toposide	600	960	1480	Вн.инфузия	Дни1-3
(P)rednisolone	500	500	500	Перорально	День1-

Проводимое местное лечение: индивидуальная гигиена рта зубной пастой Lacalut Aktiv, ополаскиватель Lacalut Aktiv, орошение рта раствором Тонзилал-6-8 раз в день, аппликации пластин ЦМ-1 на область слизистой оболочки переходной складки верхней челюсти слева 2-3 раза в день по 3-4 часа.

Особенности клинического течения мукозита: Пациент обратился к врачу - стоматологу на I этапе химиотерапевтического лечения с жалобами на боль в области слизистой оболочки рта верхней челюсти в области съемного протеза. Получил все рекомендации и через 1 сутки применения препаратов начал отмечать улучшение состояния.



А) Кратерообразная эрозия на слизистой оболочке переходной складки верхней челюсти

Б) Аппликации пластин ЦМ-1

В) Состояние слизистой оболочки рта через 1 сутки использования препаратов

Заключение: использование препаратов на растительной основе пролонгированного действия эффективно у больных гемобластозами, кроме этого препараты хорошо действуют даже в труднодоступных участках слизистой оболочки.

4.2. Качество жизни у пациентов, получающих противоопухолевое лечение на фоне применения различных препаратов местного действия

Оценка качества жизни онкологических пациентов проводилась с помощью опросника EORTC - QLQ - C30 - опросник Европейской организации исследований в лечении рака, содержащий 30 вопросов, 5 параметров + параметры общего качества жизни еженедельно при систематических стоматологических осмотрах при СОД 0 Гр (до начала лучевой терапии), 10 Гр, 20 Гр, 30 Гр, 40 Гр, 50 Гр у всех подгрупп группы I.

Результаты оценки качества жизни на основе анализа данных анкетирования пациентов I группы представлены в таблице 18.

Таблица 18. Оценка качества жизни пациентов плоскоклеточным раком орофарингеальной области (I группа) на протяжении курса лучевой терапии и \или химиотерапии на фоне местного лечения мукозита

СОД	Ia (n=30) М, δ	Iб (n=22) М, δ	Iв (n=17) М, δ
0Гр	28,1±1,42	29±2,84	30±1,10
10 Гр	29±0,50	30±0,50	32,12±1,64
20 Гр	29,19±1,42	30,67±1,43	37,18±1,10
30 Гр	31,13±2,42	30,25±1,96	42,00±1,87
40 гр	33,31±2,84	32,25±2,31	47,41±2,66
50 Гр	35,44±3,72	33,25±3,51	53,18±3,68

Как видно из Таблицы 18 и на Рисунке 8 в подгруппах Ia и Ib качество жизни пациентов снижается на протяжении всего курса лучевой терапии, но первые ощущения у пациентов появляются на дозе от 10-16 Гр ($p < 0,05$). В отличие от группы сравнения Iv, где симптомы мукозита, снижающие качество жизни онкологических пациентов, нарастают более интенсивно, и

первые жалобы появляются уже после первых процедур облучения ($p < 0,05$). Качество жизни пациентов подгруппы Ib значительно ниже на 50,05 %, чем в подгруппе Ia ($p < 0,01$). Достоверных различий в подгруппах Ia и Ib не выявлено ($p = 0,9456$).

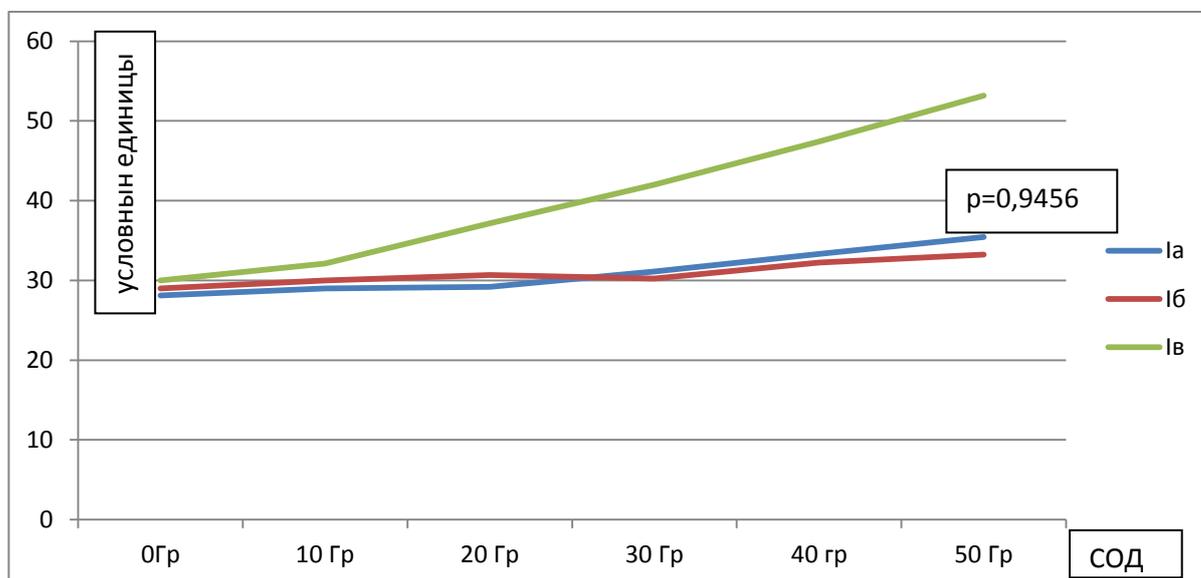


Рисунок 8. Оценка качества жизни пациентов плоскоклеточным раком орофарингеальной области (I группа) на протяжении курса лучевой терапии и/или химиотерапии на фоне местного лечения мукозита.

Результаты оценки качества жизни пациентов II группы представлены в Таблице 19.

Таблица 19. Оценка качества жизни пациентов с гемобластозами (II группа) на фоне химиотерапевтического лечения на фоне местного лечения мукозита.

Курс химиотерапии	II а (n=23) М, δ	II б (n=28) М, δ
До химиотерапии	29±2,84	30±1,10
После 1 курса	31±0,50	32,12±1,64
После 2 курса	31,67±1,43	37,18±1,10
После 3 курса	32,25±1,96	42,00±1,87
После 4 курса	32,25±2,31	47,41±2,66
После 5 курса	33,25±3,51	53,18±3,68
После 6 курса	34±2,84	55,0±1,10

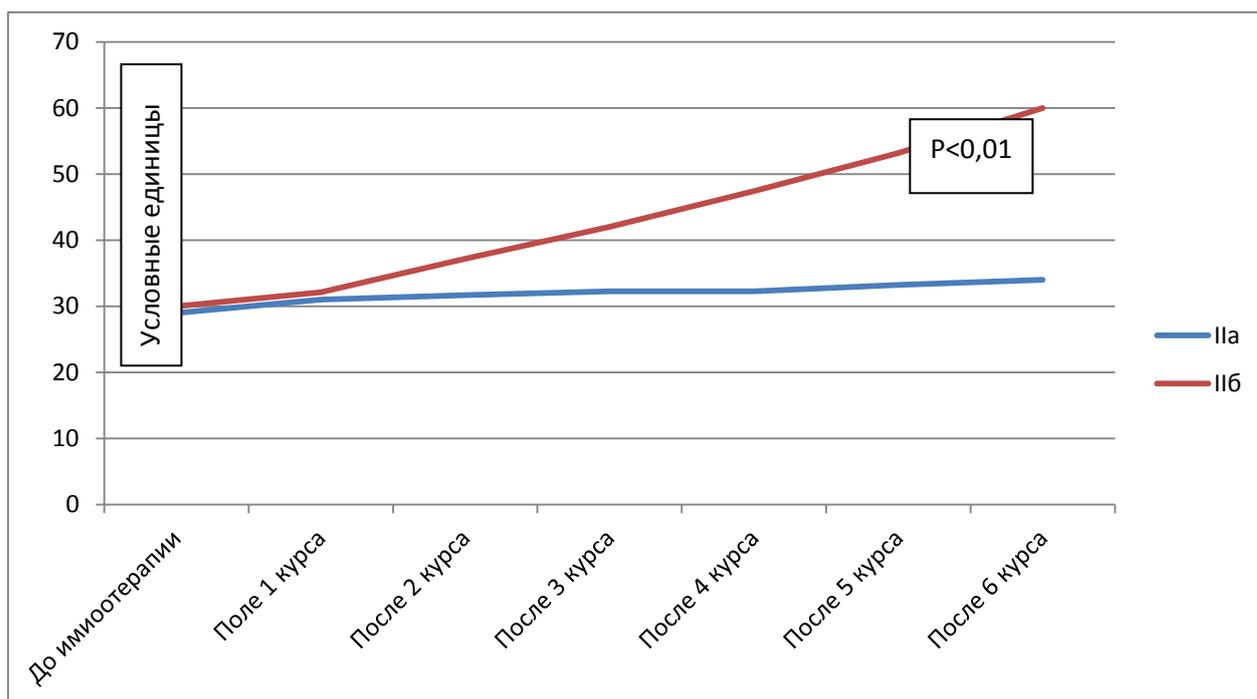


Рисунок 9. Динамическое изменение качества жизни больных гемобластозами (II группа)

Как видно из Таблицы 19 и на Рисунке 9 в обеих подгруппах II группы качество жизни пациентов снижается на протяжении всех курсов химиотерапии, но в подгруппе IIб оно снижается достоверно больше на 61,7 % по сравнению с подгруппой IIа, $p < 0,01$.

Таким образом, полученные результаты по оценке качества жизни онкологических пациентов подтверждают клиническую эффективность предлагаемых схем профилактики и лечения оральных мукозитов с использованием препаратов на растительной основе пролонгированного действия.

ГЛАВА 5. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕДЛАГАЕМЫХ СХЕМ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ОРАЛЬНЫХ МУКОЗИТОВ С ПОМОЩЬЮ ЛАБОРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

5.1 Результаты микробиологического исследования посева изо рта у пациентов, получающих противоопухолевое лечение на фоне применения различных препаратов местного действия

Посев изо рта на определение микрофлоры и чувствительности к антибактериальным препаратам проводили у 23 пациентов с плоскоклеточным раком орофарингеальной области (I группа: у 14 пациентов Ia подгруппы и 9 пациентов Ib подгруппы) и у 17 пациентов с гемобластозами (II группы: у 11 пациентов IIa подгруппы и 6 пациентов IIб подгруппы).

У пациентов I группы забор материала проводили 3 раза: до начала лучевой терапии, на ее этапе при СОД 20-30 Гр и в день окончания курса. После получения результатов данные заносились в таблицы.

У пациентов II группы забор материала проводили 2 раза: до химиотерапевтического лечения и сразу после его окончания.

При анализе результатов, наиболее значимую часть микрофлоры (95 %) составляли различные представители непатогенной стрептококковой группы. В связи с этим, для наглядности, мы разделили полученные данные на две части: анализ результатов по стрептококковой группе и анализ результатов по остальным микроорганизмам.

Сводные данные по составу микробной флоры во рту у пациентов подгруппы Ia на разных этапах лечения представлены на Рисунках 10 (сводные данные по составу стрептококков) и 11 (сводные данные по другим видам микроорганизмов).

Как видно на Рисунке 10, у пациентов Ia подгруппы состав стрептококковой микрофлоры практически не изменяется на всех этапах лучевого лечения. Учитывая, что стрептококковая группа микроорганизмов является доминирующей в составе микрофлоры рта, данный факт нами

расценивается как тенденция к сохранению состава нормофлоры у пациентов, получающих лучевую и/или химиотерапию, использующих препараты на растительной основе пролонгированного действия.

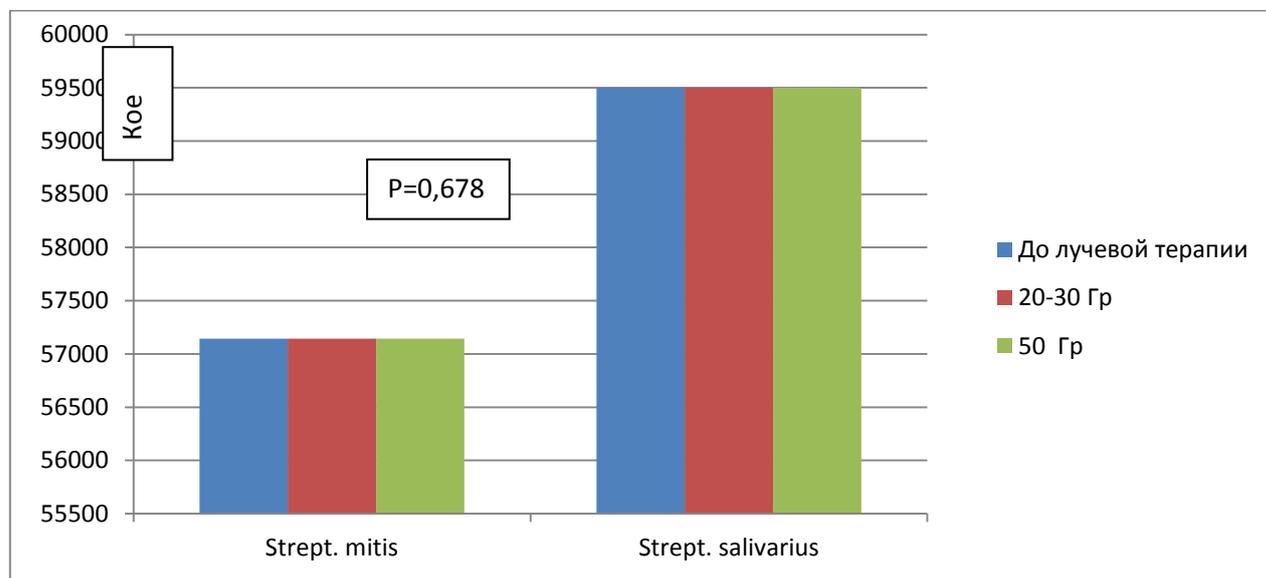


Рисунок 10. Результаты изменения состава стрептококковой группы в микрофлоре рта у пациентов с плоскоклеточным раком орофарингеальной области, использующих препараты на растительной основе пролонгированного действия (Ia подгруппа) на этапе лучевого и/или химиотерапевтического лечения

Основываясь на ряде литературных данных [119] описывающих, нормальную микрофлору рта, как некую «константу», препятствующую развитию патогенной и условно-патогенной микрофлоры, особенно у иммунокомпетированной группы пациентов, полученные результаты позволяют сделать вывод об эффективности предлагаемых схем профилактики и лечения оральных мукозитов, подтвержденную данными микробиологических исследований.

Рисунок 11 демонстрирует снижение роста всех условно-патогенных и патогенных микроорганизмов с нарастанием дозы лучевого лечения, кроме *Pseudomonas aeruginosa*, где мы зафиксировали устойчивый рост у ряда пациентов с увеличением дозы радиации.

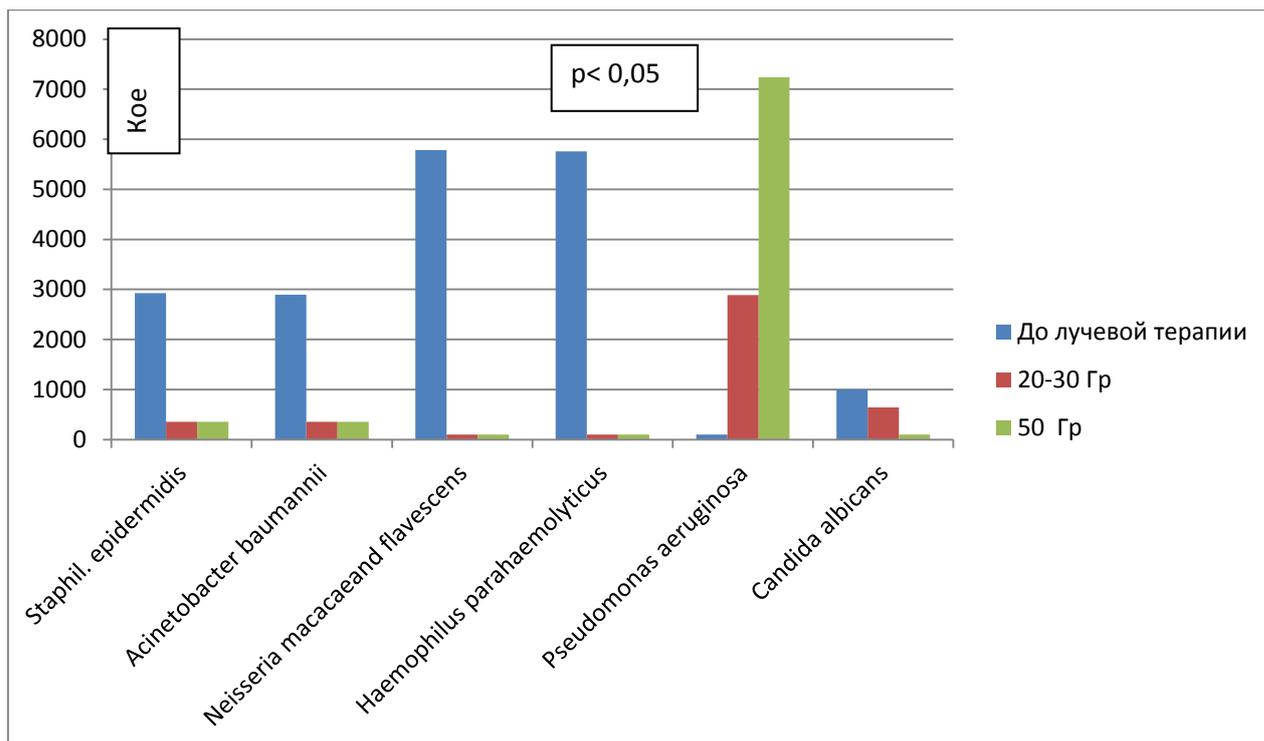


Рисунок 11. Результаты изменения состава микрофлоры рта (кроме стрептококковой группы) у пациентов плоскоклеточным раком орофарингеальной области, использующих препараты на растительной основе пролонгированного действия (Ia подгруппа) на этапе лучевого и\или химиотерапевтического лечения

Согласно литературным данным [116], *Pseudomonas aeruginosa* высеивается у пациентов с инфекционными осложнениями в стационарах, но зависимости между его наличием и возникновением орального мукозита не выявлено.

Сводные данные по составу микробной флоры рта у пациентов подгруппы Ib на разных эта представлены на Рисунках 12 (сводные данные по составу стрептококков) и 13 (сводные данные по другим микроорганизмам).

Рисунок 12 демонстрирует, что у пациентов, не получающих лечение с использованием препаратов пролонгированного действия (подгруппа Ib), происходит снижение роста представителей нормофлоры (стрептококковой группы) на всех этапах противоопухолевого лечения в отличие от пациентов подгруппы Ia.

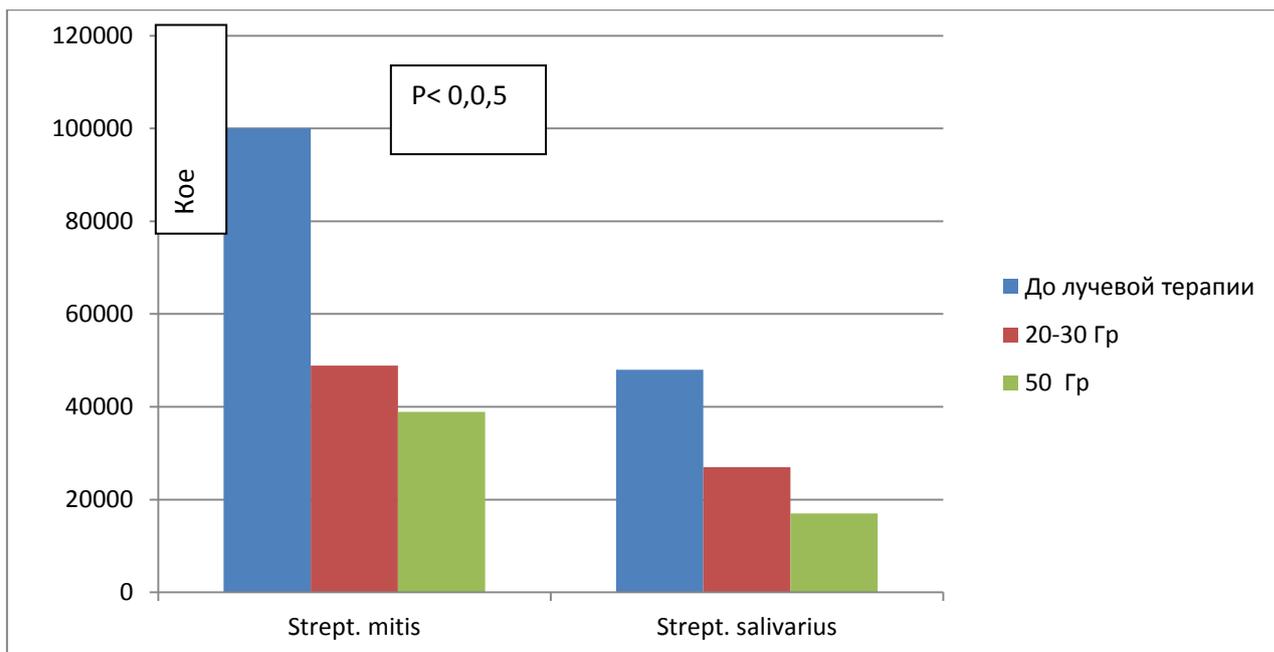


Рисунок 12. Результаты изменения состава стрептококковой группы в микрофлоре рта у пациентов плоскоклеточным раком орофарингеальной области, использующих для профилактики и лечения оральных мукозитов орошения рта отваром ромашки и олеотерапию (I в подгруппа) на этапе лучевого и/или химиотерапевтического лечения

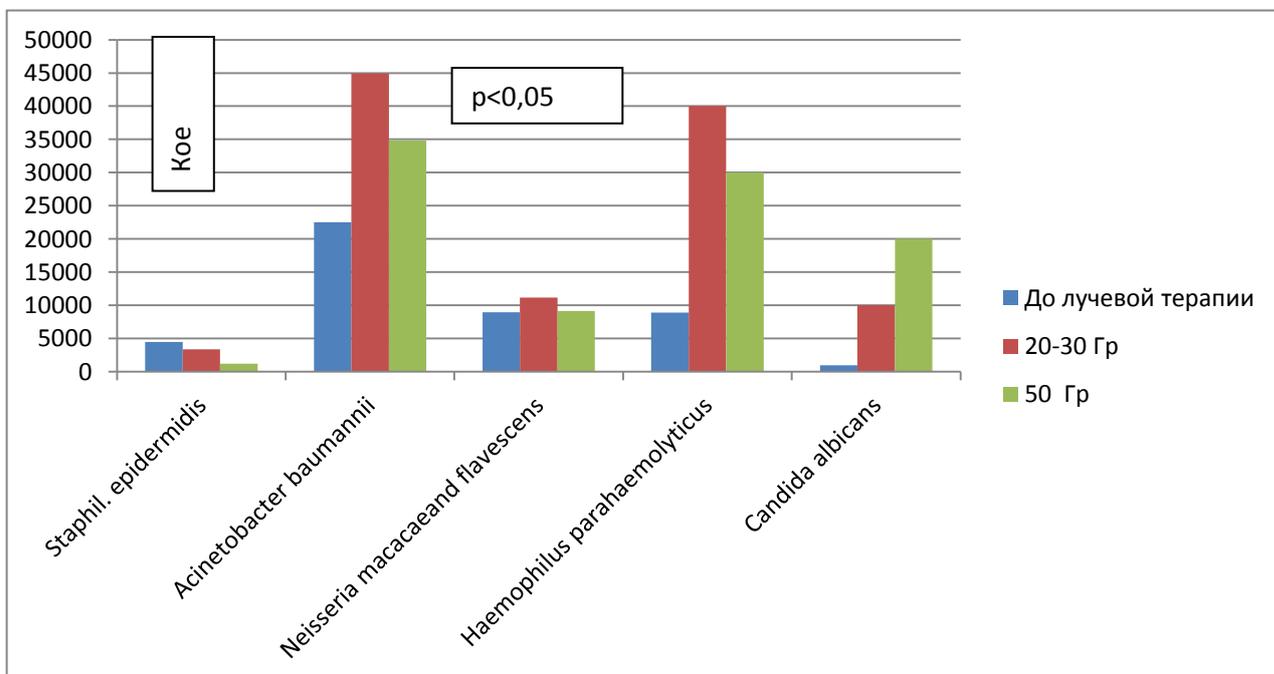


Рисунок 13. Результаты изменения состава микрофлоры рта (кроме стрептококковой группы) у пациентов плоскоклеточным раком орофарингеальной области, использующих для профилактики и лечения оральных мукозитов орошения ротовой полости отваром ромашки и олеотерапии

На Рисунке 13 демонстрируется рост количества патогенной и условно-патогенной микрофлоры у пациентов плоскоклеточным раком оротофарингеальной области, применяющих для профилактики и лечения, оральных мукозитов орошения рта отваром ромашки и олеотерапию на этапе СОД 20-30 Гр, что клинически соответствует нарастанию проявлений орального мукозита, с последующим снижением роста при увеличении суммарной дозы облучения, а также устойчивый рост микроорганизмов *Candida albicans* на всех этапах лучевого или химиолучевого лечения.

В связи с этим, полученные результаты подтверждают, что использование предлагаемых схем лечения и профилактики оральных мукозитов с использованием препаратов на растительной основе пролонгированного действия более эффективно по сравнению с использованием традиционных способов профилактики мукозитов (орошение рта отваром ромашки и олеотерапии).

Сводные данные по составу микробной флоры рта у пациентов подгруппы Па на разных этапах лечения представлены на Рисунках 14 (сводные данные по составу стрептококков) и 15 (сводные данные по другим микроорганизмам).

Как видно на Рисунке 14 у пациентов Па подгруппы состав стрептококковой микрофлоры практически не изменяется до и после химиотерапевтического лечения. Данный факт нами расценивается как тенденция к сохранению состава нормальной микрофлоры рта у пациентов, получающих химиотерапию и использующих препараты на растительной основе пролонгированного действия.

По аналогии с пациентами с плоскоклеточным раком оротофарингеальной области (I группа) полученные результаты позволяют сделать вывод об эффективности предлагаемых схем профилактики и лечения оральных мукозитов, подтвержденную данными микробиологических исследований.

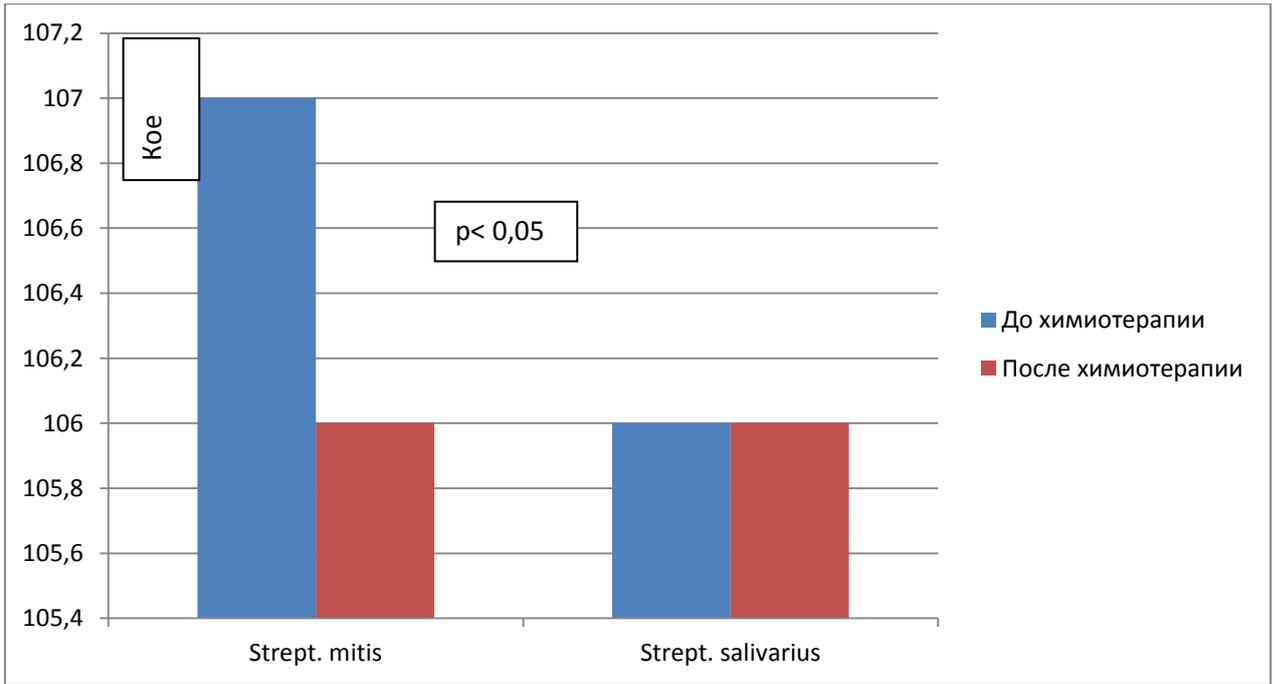


Рисунок 14. Результаты изменения состава стрептококковой группы в микрофлоре рта у пациентов с гемобластозами, применяющих препараты на растительной основе пролонгированного действия (IIa подгруппа) до и после химиотерапевтического лечения.

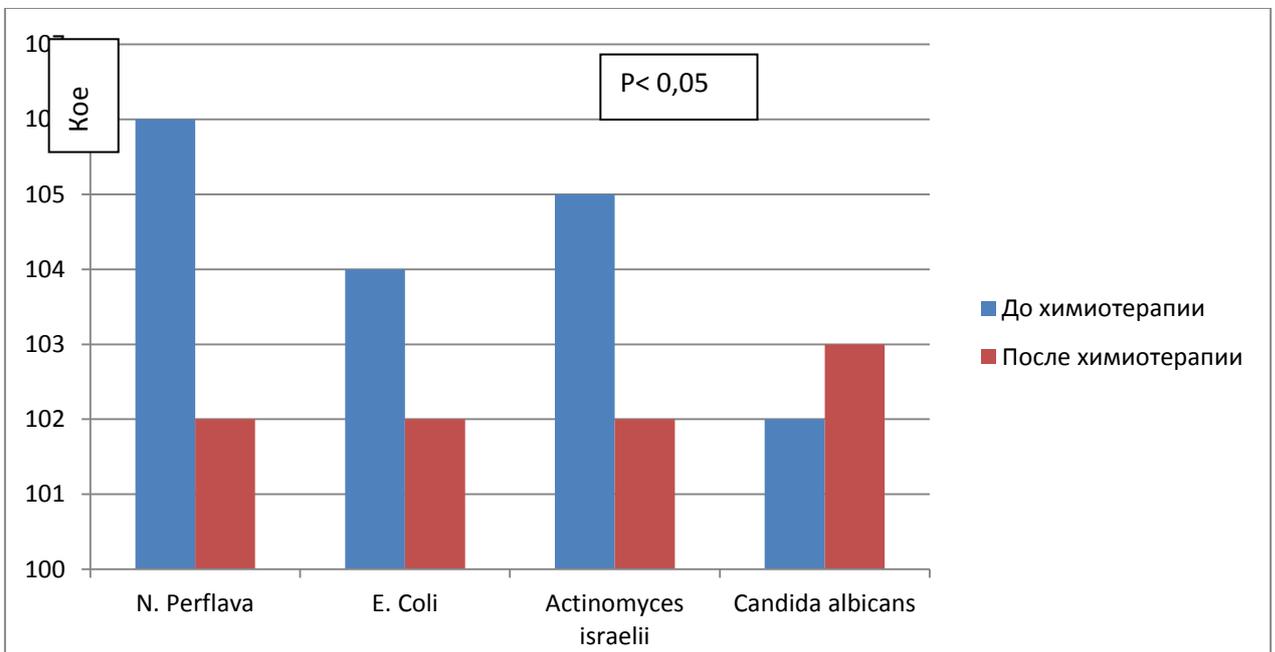


Рисунок 15. Результаты изменения состава микрофлоры рта (кроме стрептококковой группы) у пациентов с гемобластозами, использующих препараты на растительной основе пролонгированного действия (IIa подгруппа) до и после химиотерапии

Рисунок 15 демонстрирует снижение роста всех условно-патогенных и патогенных микроорганизмов ротовой полости после химиотерапевтического лечения, кроме *Candida albicans*, где мы зафиксировали рост у ряда пациентов после окончания химиотерапевтического лечения с 10^2 до 10^3 Кое.

Сводные данные по составу микробной флоры рта у пациентов подгруппы Пб на разных этапах лечения представлены на Рисунках 16 (сводные данные по составу стрептококков) и 17 (сводные данные по другим микроорганизмам).

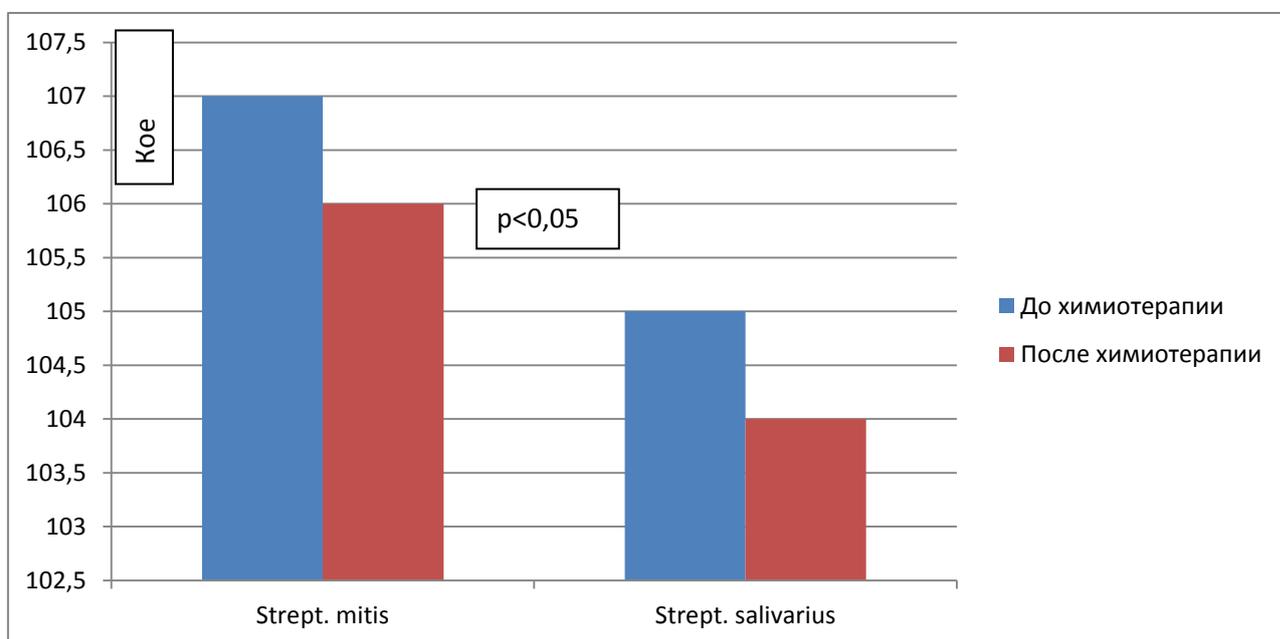


Рисунок 16. Результаты изменения состава стрептококковой группы в микрофлоре рта у пациентов с гемобластозами, не использующих препараты на растительной основе пролонгированного действия (Пб подгруппа) до и после химиотерапевтического лечения

Как видно на рисунке 16, у пациентов, не получающих лечение с использованием препаратов пролонгированного действия (подгруппа Пб), происходит снижение роста представителей нормофлоры (стрептококковой группы) на всех этапах противоопухолевого лечения в отличие от пациентов подгруппы Па.

Рисунок 17 демонстрирует подавление роста патогенной и условно-патогенной микрофлоры рта у пациентов гемобластозами, не выполняющих рекомендации врача – стоматолога, а также устойчивый рост микроорганизмов *Candida albicans* после проведения химиотерапевтического лечения с 10^2 до 10^6 Кое, что составляют более 200 %.

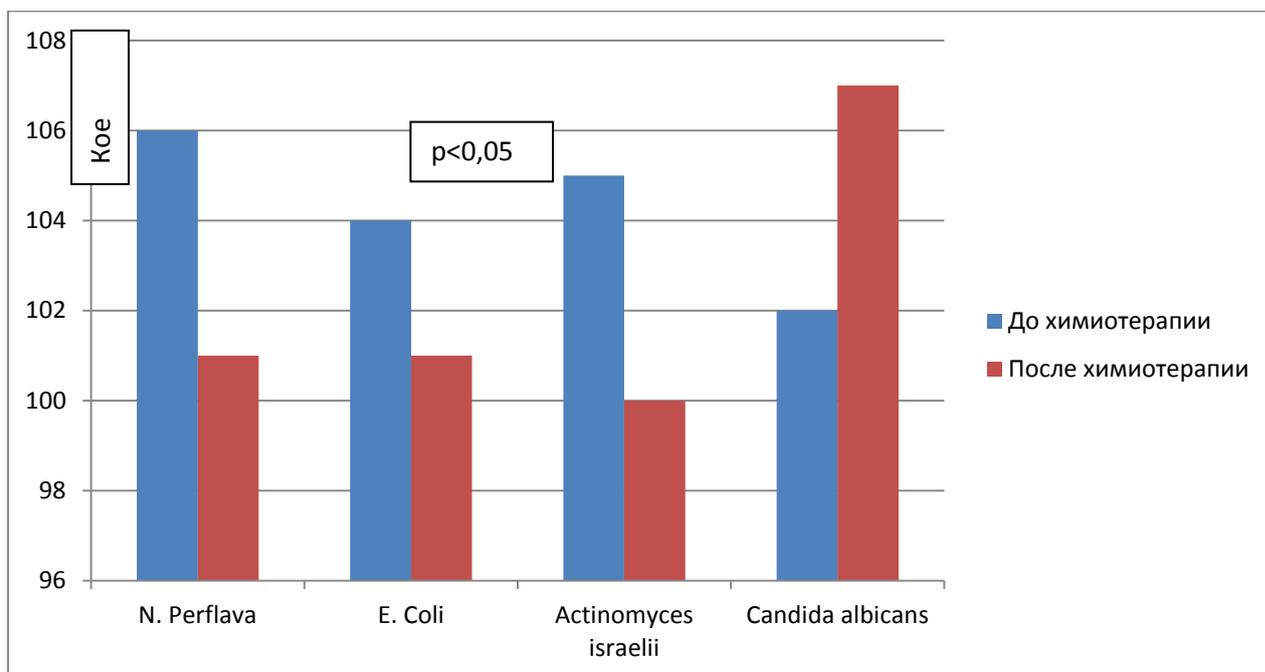


Рисунок 17. Результаты изменения состава микрофлоры рта (кроме стрептококковой группы) у пациентов гемобластозами, не использующих препараты пролонгированного действия (Пб подгруппа) до и после химиотерапии

Таким образом, полученные результаты микробиологических исследований подтверждают, что использование для профилактики и лечения оральных мукозитов препаратов пролонгированного действия на растительной основе как у пациентов с плоскоклеточным раком орофарингеальной области, так и у больных гемобластозами способствует сохранению состава нормальной микрофлоры рта, за счет сохранения Кое стрептококковой группы. Что крайне важно для иммунокомпетированных пациентов (получающих лучевое и/или химиотерапевтическое лечение) и препятствует развитию патогенной микрофлоры рта.

5.2. Результаты определения параметров гемомикроциркуляции в тканях слизистой оболочки рта у пациентов, получающих противоопухолевое лечение на фоне применения различных препаратов местного действия

Изменение параметров гемомикроциркуляции слизистой оболочки рта имеет значение в механизме патогенеза развития орального мукозита [40, 84, 115, 263]. В связи с чем ее можно рассматривать как фактор прогноза развития орального мукозита и, следовательно, как индикатор определения эффективности проводимого местного лечения.

Определение параметров гемомикроциркуляции проводилось в I группе у 23 пациентов с плоскоклеточным раком орофарингеальной области (у 14 пациентов Ia подгруппы и 9 пациентов I в подгруппы до и после проведения лучевой терапии, а также на ее этапах при СОД 8-18 Гр, 20-28 Гр, 30-38 Гр, 40 Гр и более, с помощью аппарата ЛАКК М (2-е исполнение) в ФГБУ РНЦРР. Контрольную группу составили 18 здоровых пациентов (III группа).

Определялся параметр микроциркуляции ПМ в четырех самопроизвольно выбранных точках измерения: точка А - слизистая оболочка альвеолярной десны в области зубов 31 и 41, точка Б - слизистая оболочка нижней губы в проекции участка прикрепления уздечки, точка В - слизистая оболочка щеки в проекции зубов 16,17, точка Г - слизистая оболочка дна рта в проекции участка прикрепления уздечки языка.

Данный параметр определяет динамическую характеристику микроциркуляции крови - изменение потока крови (перфузии ткани кровью) в единицу времени в исследуемом объеме ткани около 1мм³ в относительных перфузионных единицах - «пф». В исследуемом параметре определялось числовое значение М - среднее значение и среднеквадратическое отклонение.

Результаты определения параметра ПМ представлены в Таблице 20, на Рисунках 18 и 19.

Таблица 20. Результаты измерения параметра микроциркуляции ПМ у пациентов с плоскоклеточным раком на фоне лучевого и/или химиотерапевтического лечения

ПМ	Локализация измерений			
	СО альвеолярной десны в области 31 и 41 зубов (точка А) М, δ	СО нижней губы в проекции участка прикрепления уздечки (Точка Б) М, δ	СО щеки в проекции зубов 16,17 (Точка В) М, δ	СО дна полости рта в проекции участка прикрепления уздечки языка (Точка Г) М, δ
І а подгруппа				
До луч. терапии	38,8±3,68	15,4±3,3	34 ±1,9	37,5±5,6
8-18 Гр	38±1,9	28,3±1,1	37,5±5,65	35,6±1,1
20-28 Гр	40,25±5,15	41,4±13,4	36,15±4,65	48,2±8,7
30-38 Гр	39,3±1,1	45,4±1,1	45,4±1,1	48,7±1,1
40 и более	19,6±0,01	5,4±1,1	32±0,01	22,3±0,01
І в подгруппа				
До луч. терапии	35,8±0,01	24,5±7	34 ±1,9	33,6±0,01
8-18 Гр	43,6±9,3	42,8±13,66	45,4±1,1	69,4±26,7
20-28 Гр	32,7±0,01	36,8±1,2	32±0,01	47,85±15,06
30-38 Гр	28,8±3,68	18,3±0,01	32±0,01	47,85±15,06
40 и более	15,4±3,3	2,4±1,1	22,3±0,01	15,4±3,3
ІІІ группа	34,33±15,66	12,85±11,15	22,3±0,01	32,12±8,11

Как видно из Таблицы 20 и на рисунке 18 показатель микроциркуляции ПМ у пациентов с плоскоклеточным раком орофарингеальной области до проведения лучевой терапии (І группа) выше на 11,5% (точка А), 16,5 % (точка Б), 34,4 % (точка В), 14,3 % (точка Г) %, чем у пациентов контрольной группы (соматически здоровых пациентов), $p < 0,05$, что нами расценивается как влияние опухолевого образования на окружающие ткани слизистой оболочки и, как следствие, компенсаторное увеличение микроциркуляции тканей с целью детоксикации.

Показатель микроциркуляции ПМ у пациентов подгрупп Іа и Ів до проведения лучевой терапии выше, чем после ее проведения на 49,5 % и 57,0

%, соответственно, $p < 0,05$, что объясняется влиянием лучевой терапии на сосудистые механизмы и атрофию клеток эндотелия сосудов под действием лучевого и/или химиотерапевтического лечения, подтвержденную литературными источниками.

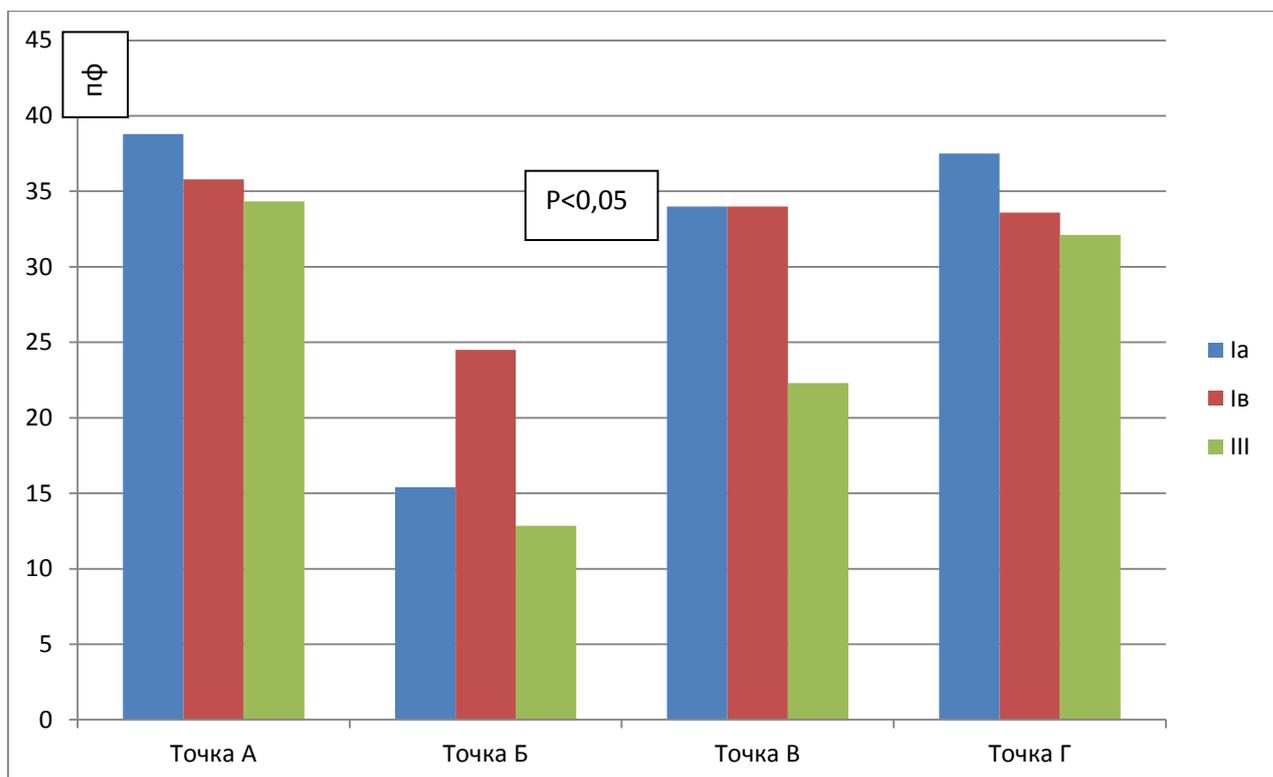


Рисунок 18. Результаты измерения параметра микроциркуляции ПМ у пациентов плоскоклеточным раком на фоне лучевого и/или химиотерапевтического лечения

Как видно на Рисунка 19, показатель микроциркуляции ПМ у пациентов подгрупп Ia и Ib неодинаково изменяется на протяжении всего этапа лучевой и/или химиотерапии. В подгруппе Ia происходит увеличение показателей микроциркуляции до максимальной точки, достигаемой на дозе 20-28 Гр, в среднем соответствующей первым клиническим проявлениям орального мукозита у пациентов данной подгруппы (гиперемия, отечность СО), с последующим снижением показателя до значений на 49,6 % меньше первоначальных. В подгруппе Ib происходит увеличение показателей микроциркуляции до максимальной точки, достигаемой на дозе 8-18 Гр, в

среднем соответствующей первым клиническим проявлениям орального мукозита у пациентов данной подгруппы, с последующим снижением показателя до значений на 57 % меньше первоначальных.

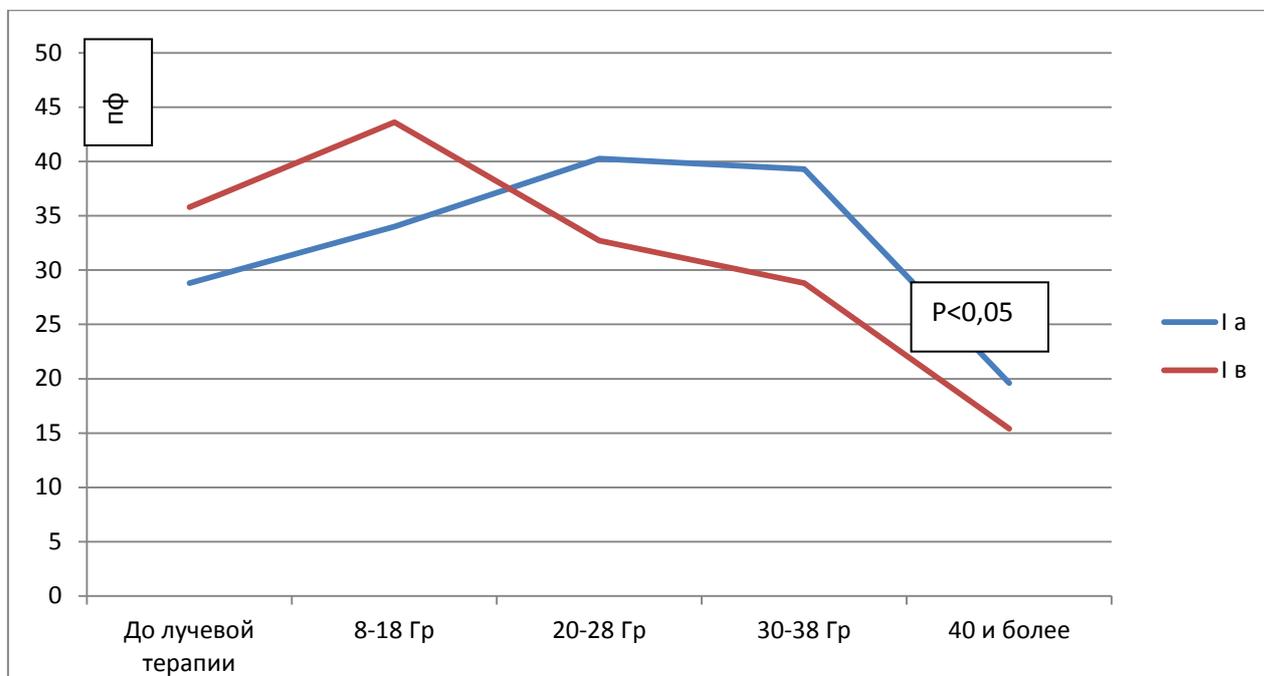


Рисунок 19. Динамическое изменение параметра микроциркуляции ПМ в точке А (область пародонта в проекции зубов 31,41), у пациентов плоскоклеточным раком орофарингеальной области, использующих для профилактики и лечения оральных мукозитов препараты пролонгированного действия (подгруппа Ia) и пациентов использующих орошения ротовой полости ромашкой и олеотерапию (подгруппа Ib)

Таким образом, полученные результаты подтверждают, что применение препаратов на растительной основе пролонгированного действия более эффективно по сравнению с традиционными орошением рта отваром ромашки и олеотерапией для профилактики и лечения оральных мукозитов: у пациентов подгруппы Ia снижение показателей микроциркуляции на 7,4 % меньше, чем в подгруппе Ib, $p < 0,05$. Зависимость начала клинических проявлений мукозита от показателя максимального значения параметра ПМ гемомикроциркуляции свидетельствует о возможности рассмотрения гемомикроциркуляции, как фактора прогноза развития мукозита.

5.3. Результаты определения частоты полиморфизма и мутаций в генах, кодирующих ферменты биотрансформации и детоксикации и иммунного ответа у онкологических пациентов с проявлениями оральных мукозитов разной степени тяжести

Поиск новых этиологических и прогностических факторов развития оральных мукозитов у онкологических пациентов, получающих противоопухолевое лечение, продолжает оставаться актуальной научной и клинической проблемой. При анализе литературных данных мы не встретили ни одного источника, рассматривающих генетические факторы, как факторы определяющие прогноз развития орального мукозита. В связи с чем, данное исследование было включено в нашу работу.

Определение полиморфизма и мутаций в генах, кодирующих ферменты биотрансформации и детоксикации и генах иммунного ответа проводились у 23 пациентов подгруппы Ia и при этом имеющие разной степени тяжести проявления орального мукозита. Они были разделены на две подгруппы: пациенты с 0-2 степенью мукозита (14 пациентов), и пациенты с 3-4 степенью мукозита (9 пациентов). Учитывая небольшую выборку и дизайн исследования – серия случаев (case-only study design), соответствие распределения генотипов равновесию Харди Вайнберга не рассчитывалось.

Ассоциации генотипов со степенью тяжести мукозита охарактеризованы традиционным показателем OR (odds ratio – отношение шансов) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Для проверки статистической значимости различий частот использовался двусторонний точный критерий Фишера. В связи с малым объемом выборки оценивали только аддитивную модель наследования. Исследование имеет пилотный характер и направлено на поиск направления дальнейших исследований в данной области, поэтому поправка на множественность сравнений не учитывалась. Отсутствие ассоциации может быть связано с недостаточной статистической мощностью теста.

Результаты исследования представлены в таблицах 21 и 22.

Таблица 21. Результаты генотипирования по генам метаболизма и биотрансформации ксеноботиков

Ген, вариант, генотип	I группа	II группа	P (аддитивная модель) OR, 95% ДИ
	N (%)	N (%)	
<i>CYP1A1</i> 4887 C>A rs1799814	n = 14	n = 9	0,19
	C/C 14 (100)	7 (77,8)	17,69
	C/A 0(0)	0 (0)	1,20 – 259,80
	A/A 0(0)	2 (22,2)	
<i>CYP1A1</i> 4889 A>G rs1048943	n = 14	n = 9	0,19
	A/A 14 (100)	7 (77,8)	17,69
	A/G 0 (0)	0 (0)	1,20 – 259,80
	G/G 0 (0)	2 (22,2)	
<i>CYP1A1</i> 6235 T>C rs4649903	n = 14	n = 9	0,494
	T/T 9 (64,2)	6 (66,6)	1,84
	T/C 5 (35,8)	3 (33,3)	0,50 – 6,76
	C\C 0 (0)	0 (0)	
<i>CYP2D6</i> 1934 G>A rs3892097	n = 14	n = 9	0,728
	G/G 10 (71)	6 (66,7)	1,41
	G/A 2 (14,5)	1 (11,1)	0,38 – 5,27
	A/A 2 (14,5)	2 (22,2)	
<i>MDR</i> 3435 C>T rs1045642	n = 14	n = 9	0,761
	T/T 5 (35,7)	4 (44,4)	0,77
	C/T 7 (50,0)	4 (44,4)	0,23 – 2,59
	C/C 2 (14,3)	1 (11,1)	
<i>NAT2</i> 341 T>C rs1801280	n = 14	n = 9	0,378
	T/T 3 (21,4)	4 (44,4)	0,55
	T/C 7 (50,0)	3 (33,3)	0,17 – 1,79
	C/C 4 (28,6)	2 (22,2)	
<i>NAT2</i> 590 G>A rs1799930	n = 14	n = 9	0,666
	G/G 11 (78,5)	6 (66,7)	1,67
	G/A 3 (21,5)	3 (33,3)	0,34 – 8,19
	A/A 0 (0)	0 (0)	
<i>MTHFR</i> 677 C>T rs1801133	n = 14	n = 9	0,739
	C/C 6 (42,9)	5 (55,5)	0,71
	C/T 8 (57,1)	4 (44,5)	0,19 – 2,71
	T/T 0 (0)	0(0)	
<i>CYP2C9</i> 430C>T rs1799853	n = 14	n = 9	0,144
	C/C 10 (71,4)	9 (100)	0,15
	C/T 4 (29,6)	0 (0)	0,01 – 2,15
	T/T 0 (0)	0 (0)	

Из Таблицы 21 видно, что во всех исследованиях аллелей генов метаболизма и детоксикации ксенобитиков статистически значимых результатов не получено.

Таблица 22. Результаты генотипирования по генам иммунного ответа

Ген, вариант, генотип		I группа	II группа	P (аддитивная модель) OR, 95% ДИ
		N (%)	N (%)	
<i>PTPN22</i> 1693C>T Arg620Trp rs2476601		n = 14	n = 9	1,00
	G/G	10 (71,4)	7 (77,8)	0,75
	A/G	4 (28,6)	2 (22,2)	0,14 – 3,99
	A/A	0 (0)	0 (0)	
<i>TLR2</i> 2258G>A Arg753Gln (rs5743708)		n = 14	n = 9	0,513
	G/G	12 (85,7)	9 (100)	–
	G/A	2 (14,3)	0 (0)	
	A/A	0 (0)	0 (0)	
<i>TLR4</i> 896A>G Asp299Gly rs498679)		n = 14	n = 9	0,513
	A/A	12 (85,7)	9 (100)	–
	A/G	2 (14,3)	0 (0)	
	G/G	0 (0)	0 (0)	
<i>TLR4</i> 1196C>T Thr399Ile rs4986791		n = 14	n = 9	0,513
	C/C	12 (85,7)	9 (100)	–
	C/T	2 (14,3)	0 (0)	
	T/T	0 (0)	0 (0)	
<i>IL4</i> 589C>T rs2243250		n = 14	n = 9	–
	C/C	14 (100)	9 (100)	
	C/T	0 (0)	0 (0)	
	T/T	0 (0)	0 (0)	
<i>IL4</i> 33C>T rs2070874		n = 14	n = 9	0,008
	C/C	12 (85,7)	4 (44,4)	10,40
	C/T	2 (14,3)	2 (22,2)	2,02 – 53,42
	T/T	0 (0)	3 (33,3)	
<i>IL10</i> 1117A>G rs1800896		n = 14	n = 9	0,072
	A/A	2 (14,3)	4 (44,4)	0,29
	A/G	8 (57,1)	5 (55,6)	0,08 – 1,00
	G/G	4 (28,6)	0 (0,0)	

Таблица 22 демонстрирует, что полиморфный вариант гена *IL4* (rs2070874) ассоциирован с риском развития орального мукозита тяжелой степени.

Таким образом, у пациентов с различной степенью тяжести проявлений орального мукозита, при этом относящихся к одной группе стоматологического риска и выполняющих одинаковые рекомендации врача – стоматолога, отмечается разная частота встречаемости полиморфизма в генах иммунного

ответа. Аллель rs2070874-Т гена *IL4* ассоциирован с развитием орального мукозита тяжелой степени. Данный вариант находится в промоторном участке гена противовоспалительного цитокина *IL4* и может влиять на его экспрессию.

Полученные предварительные результаты, подтверждают вероятность наличия генетических предпосылок развития орального мукозита у онкологических пациентов, получающих противоопухолевое лечение. Данное пилотное исследование определяет перспективность научно-клинического направления по определению прогностического значения генетических факторов в развитии оральных мукозитов и разработке эффективных методов их профилактики и лечения на основе генетического скрининга, что требует проведения подобных исследований на большей выборке пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Онкологическая заболеваемость продолжает неуклонно возрастать. За последние 10 лет отмечается прирост злокачественных заболеваний во рту, гемопозитической и лимфойдной тканей, составляющий 34,5 % и 17,28 %, соответственно.

Наметившаяся тенденция к усилению агрессивности противоопухолевого лечения неизбежно сопровождается «временными или постоянными» изменениями окружающих тканей. Одним из наиболее значимых осложнений противоопухолевого лечения плоскоклеточного рака орофарингеальной области, а также онкогематологических заболеваний является оральный мукозит, частота встречаемости которого разной степени тяжести достигает 100 %.

Оральный мукозит - одно из самых тяжелых осложнений противоопухолевого лечения, которое приводит к его прерыванию и, тем самым, снижению эффективности, что неблагоприятно сказывается на прогнозе заболевания и качестве жизни онкологических больных.

Кроме этого, мукозит существенно повышает расходы на лечение онкологических пациентов и увеличивает сроки госпитализации.

В настоящее время не существует общепринятых протоколов профилактики и лечения орального мукозита. Уделяется внимание роли санации рта, использованию методов физического воздействия (гипотермия, лазеротерапия), профилактике инфекционных осложнений и использованию средств стимулирующих эпителизацию местного и общего действия. Все данные методы имеют положительные и отрицательные стороны, достоинства и недостатки. Зачастую методы являются сложными, многокомпонентными, требующими использования дорогостоящих медикаментов, производимых за рубежом, дорогостоящего оборудования и длительной подготовки

специалистов по их применению, что неприемлемо для большинства онкологических медицинских организаций в современных условиях.

Таким образом, несмотря на многообразие предложенных в разное время средств и методов профилактики и лечения мукозитов, поиск более эффективных и перспективных методов продолжает оставаться актуальным.

В связи с этим, с целью повышения эффективности химио- и химиолучевой терапии онкологических и онкогематологических заболеваний возникает необходимость в поиске и разработке высокоэффективных средств профилактики и\или лечения различных форм орального мукозита, основанных на использовании малотоксичных препаратов, доступных для использования в медицинских организациях любого уровня, не требующих использования специального оборудования, доступных и удобных для пациентов как в условиях стационара, так и в домашних условиях.

Целью данной работы является повышение эффективности методов профилактики и лечения оральных мукозитов у онкологических пациентов на основании использования малоинвазивных методов лечения с применением препаратов на растительной основе пролонгированного действия. В соответствии с целью данной работы, были сформулированы следующие задачи: 1) оценить исходный стоматологический статус онкологических пациентов и определить группы стоматологического риска возникновения и развития орального мукозита; 2) определить клиническую эффективность схем профилактики и лечения оральных мукозитов с использованием препаратов на растительной основе пролонгированного действия «Тонзинал», пластин «ЦМ-1», «Фармадонт»; 3) оценить влияние предложенных методов профилактики и лечения мукозитов на качество жизни онкологических пациентов, получающих лечение; 4) оценить динамику состояния микрофлоры рта у онкологических пациентов, получающих лучевое и\или химиотерапевтическое лечение на фоне применяемых методов лечения мукозитов; 5) определить влияние препаратов на растительной основе пролонгированного действия на показатели

гемомикроциркуляции в тканях слизистой оболочки рта у онкологических пациентов, получающих лучевое и/или химиотерапевтическое; б) определить прогностическое значение частоты полиморфизма и мутации в генах, кодирующих ферменты биотрансформации и детоксикации и генах иммунного ответа у онкологических пациентов, с проявлениями орального мукозита.

Для решения поставленных задач были сформированы группы больных, получающих лучевую или химиолучевую терапию по поводу плоскоклеточного рака орофарингеальной области в ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России и получающих химиотерапию по поводу гемобластозов в ГНЦ Минздрава России с 2009 по 2017 год. В исследовании вошли 120 пациентов. Среди них 69 больных (I группа) плоскоклеточным раком орофарингеальной области I-IV стадии и 51 пациент (II группа) гемобластозами: ДВКЛ и ОМЛ.

Все больные I группы получали лучевую или химиолучевую терапию. Средний возраст больных составил 54 года. Распределение мужчин и женщин: мужчин 68 % (47 пациентов) и женщин 32 % (21 пациент).

Больные I группы были разделены на 3 подгруппы. Основанием для распределения в подгруппы являлось добровольное согласие пациентов выполнять рекомендации врача - стоматолога и использовать для профилактики и лечения мукозитов назначенные схемы лечения. Подгруппы Ia (пациенты с высоким и средним стоматологическим риском развития мукозитов) и Ib (пациенты с низким стоматологическим риском развития мукозита) использовали назначенные им препараты на растительной основе пролонгированного действия, в отличие от пациентов подгруппы I в, использующих для профилактики и лечения мукозитов орошение ротовой полости отваром цветков ромашки и олеотерапию.

Комбинированное и комплексное лечение больных раком слизистой оболочки рта осуществляли согласно стандартам лечения злокачественных новообразований. Были использованы следующие методы лечения:

дистанционная лучевая терапия в самостоятельном варианте, последовательная химиолучевая терапия. Всем пациентам лучевая терапия была проведена на линейных ускорителях Clinac C2100 (Varian) в режиме тормозного излучения с энергией фотонов 6 MV. Был использован обычный режим фракционирования дозы (РОД - 2Гр, 5 фракций в неделю). Для проведения химиотерапии части больных применялась следующая схема химиотерапии: цисплатин — 100мг/м² в 7 дней.

Все больные II группы получали химиотерапевтическое лечение по поводу гемобластозов: диффузная В- крупноклеточная лимфома, острый миелобластный лейкоз. Средний возраст больных составил 59 лет. Больные II группы были разделены на 2 подгруппы. В подгруппе IIa пациенты использовали препараты на растительной основе пролонгированного действия, в подгруппе II б – назначенные гематологом препараты «Тантум Верде» и «Гексорал». В каждой подгруппе исследуемых соотношение больных с перечисленными диагнозами одинаково. Всем больным проводилась химиотерапия согласно возрасту, соматическому статусу, распространенности заболевания и индивидуального риска прогрессирования, определяемого в соответствии с критериями IPI или aaIPI.

Для оценки стоматологического статуса и определения групп стоматологического риска развития мукозитов было проведено:

1) у всех пациентов определялись стоматологические индексы КПУ (распространенности и интенсивности кариеса), Green V. (индекс индивидуальной гигиены), РМА (индекс интенсивности воспаления десны), индекс СРITN (распространенности болезней пародонта). Индексы определялись при первичном осмотре, а также на этапах лучевого и/или химиотерапевтического лечения;

2) для определения групп стоматологического риска развития мукозита больные I группы были разделены на три подгруппы : подгруппа высокого стоматологического риска – пациенты с показателем индекса КПУ более «6-

10», индексом Green V. более «1,7-2,5», наличием металлических конструкций и разрушенных зубов ; подгруппа среднего стоматологического риска – пациенты с показателем индекса КПУ «6-10», индексом Green V. «1,7-2,5», отсутствием металлических конструкций и разрушенных зубов; подгруппа низкого стоматологического риска - пациенты с показателем индекса КПУ менее «6-10», индексом Green V. менее «1,7-2,5», отсутствием металлических конструкций и разрушенных зубов. В каждой подгруппе определялась степень тяжести орального мукозита после окончания лучевого и\или химиотерапевтического лечения, проводилась сравнительная оценка и определение статистической достоверности.

В нашем исследовании при определении первичного стоматологического статуса у онкологических пациентов были получены следующие результаты: 1) уровень интенсивности кариеса во всех группах пациентов имеет высокие значения, соответствующие средним показателям на территории РФ; 2) уровень распространенности и интенсивности болезней пародонта в соответствии с индексом CPITN во всех группах соответствует показателю нуждаемости всех пациентов в проведении профессиональной гигиены рта и обучении индивидуальной гигиене рта; 3) степень воспалительных заболеваний в тканях десны в среднем соответствует гингивиту средней степени тяжести; 4) уровень индивидуальной гигиены рта соответствует неудовлетворительным показателям; 5) показатель наличия несъемных зубных протезов у онкологических и онкогематологических пациентов выше, чем средние показатели на территории РФ.

При определении стоматологического статуса на этапах лучевого и\или химиотерапевтического лечения отмечается: после окончания курса противоопухолевого лечения в подгруппах Ia, Ib и IIa (использующие препараты на растительной основе пролонгированного действия) наблюдается снижение показателей индексов РМА на 3,3 %, 3,4%, 0,2 % и повышение значений Green V. на 3,8% , 5,1% , 2,8 %, КПУ на 2,8%, 2,2% , 2,8 % и CPITN

на 42,4%, 45,2% , 41, 7 %, соответственно. В группах сравнения Ib и IIb - повышение значений индексов Green V. на 35 %, 35,1 % и PMA на 19,2%, 23 % и повышение значений индексов КПУ на 4,2, 4,6 % и CRITN на 32, 44 %.

При определении групп стоматологического риска развития мукозита: в группе высокого риска пациенты отмечались показатели степени тяжести мукозита «3-4» по RTOG , в группе среднего стоматологического риска – «2» по RTOG, в подгруппе с низким стоматологическим риском – «0-1» по RTOG, $p < 0,05$. Эти данные легли в основу определения подгрупп Ia и Ib, которые были сформированы на основании групп стоматологического риска развития мукозитов. Подгруппа Ia - пациенты плоскоклеточным раком оррофарингеальной области с высоким и средним стоматологическим риском развития орального мукозита, данная группа использует препараты на растительной основе пролонгированного действия и начинает их использовать до начала противоопухолевого лечения, в отличие от подгруппы Ib – пациенты с низким стоматологическим риском развития оральных мукозитов - пациенты начинают использовать данные препараты уже на этапе лучевого лечения при суммарной очаговой дозе 10 Грей.

Для определения клинической эффективности схем профилактики и лечения оральных мукозитов с использованием растительных препаратов пролонгированного действия «Тонзинал», пластин «ЦМ-1», «Фармадонт» было проведено определение степени тяжести оральных мукозитов у пациентов на протяжении всего этапа лучевого и\или химиотерапевтического лечения, а также после его окончания у всех наблюдаемых пациентов и сравнительный анализ полученных результатов в подгруппах, использующих данные препараты и в подгруппах данные препараты не использующих.

В результате в группе сравнения Ib отмечаются значительно более высокие показатели интенсивности мукозита на 73,5 % ($p < 0,01$) по сравнению с подгруппой Ia и более быстрое нарастание клинической картины мукозита, первые клинические проявления которого начинаются с первых сеансов

облучения ($p < 0,01$). В группе сравнения IIб отмечаются значительно более высокие показатели степени тяжести мукозита ($p < 0,05$) на 30,6 % по сравнению с подгруппой IIа.

Для оценки влияния предложенных методов профилактики и лечения мукозитов на качество жизни онкологических пациентов, получающих лучевое и/или химиотерапевтическое лечение, у всех пациентов проводилось анкетирование с помощью опросника EORTC - QLQ - C30 - опросник Европейской организации исследований в лечении рака. Анкетирование проводилось на протяжении лечения, а также после его окончания.

В результате интенсивность симптомов, снижающих качество жизни пациентов подгруппы IIв значительно выше, на 50,05 %, чем в подгруппе IIа, $p < 0,01$. В подгруппах IIа и IIб симптомы мукозита, снижающие качество жизни онкологических пациентов, нарастают на протяжении всех курсов химиотерапии. В подгруппе IIб симптомы мукозита нарастают достоверно быстрее и проявления гораздо выраженнее на 61,7 % по сравнению с подгруппой IIа, $p < 0,01$.

Для оценки динамики состояния микрофлоры рта у онкологических пациентов, получающих лучевое и/или химиотерапевтическое лечение на фоне применяемых методов лечения мукозитов, проводилось микробиологическое исследование посева изо рта у 23 пациентов с плоскоклеточным раком орофарингеальной области (I группа), среди них 14 пациентов IIа подгруппы и 9 пациентов IIв, а также у 17 пациентов гемобластомами (II группа), среди которых 11 пациентов IIа подгруппы и 6 пациентов IIб подгруппы.

В результате выявлено, что у пациентов, использующих препараты на растительной основе пролонгированного действия, наблюдается тенденция к сохранению нормальной микрофлоры рта, проявляющаяся в неизменном количественном и качественном составе стрептококковой флоры, в отличие от пациентов, данные препараты не использующих. Данная тенденция рассматривается нами как положительный эффект и подтверждает

эффективность предлагаемых схем профилактики и лечения оральных мукозитов на микробиологическом уровне, поскольку в ряде литературных данных подчеркивается именно прогностическое значение дисбактериозов рта в развитии оральных мукозитов.

Для изучения динамики показателей гемомикроциркуляции в тканях слизистой оболочки рта у онкологических пациентов, получающих лучевое и/или химиотерапевтическое лечение на фоне применяемых методов лечения мукозитов, проводилось определение параметров микроциркуляции у 23 пациентов с плоскоклеточным раком орфарингеальной области (I группа), среди них 14 пациентов использующих препараты на растительной основе пролонгированного действия и 9 пациентов, не использующих данные препараты, а также у 18 пациентов контрольной группы (соматически и стоматологически здоровых пациентов). Измерения проводили до и после проведения лучевой терапии, а также на ее этапах при СОД 8-18 Гр, 20-28 Гр, 30-38 Гр, 40 Гр с помощью аппарата ЛАКК М (2-е исполнение) в стоматологическом кабинете ФГБУ РНЦРР методом лазерной доплеровской флоуметрии.

В результате показатель микроциркуляции у пациентов подгрупп Ia и Ib до проведения лучевой терапии выше, чем после проведения лучевой терапии на 49,6 % и 57,0 %, соответственно, т.е. в подгруппе Ia на 7,4 % меньше по сравнению с пациентами подгруппы Ib. Также в подгруппе Ia происходит увеличение показателей микроциркуляции до максимальной точки, достигаемой на дозе 20-28 Гр, с последующим снижением показателя до значений на 49,6 % меньше первоначальных. В подгруппе Ib происходит увеличение показателей микроциркуляции до максимальной точки, достигаемой на дозе 8-18 Гр, с последующим снижением показателя до значений на 57,0 % меньше первоначальных. Данные результаты также подтверждают эффективность препаратов пролонгированного действия на растительной основе для профилактики и лечения оральных мукозитов на

микроциркуляторном уровне, несмотря на то что данные препараты используются исключительно местно, а также важное прогностическое значение параметров гемомикроциркуляции крови в развитии мукозита, в связи с явлениями увеличения микроциркуляции крови до максимальной точки, совпадающей с появлением первых клинических симптомов оральных мукозитов, и последующим снижением, клинически связанным с нарастанием симптомов.

Для определения прогностического значения частоты полиморфизма и мутации в генах, кодирующих ферменты биотрансформации и детоксикации и иммунного ответа у онкологических пациентов, с проявлениями орального мукозита, проводилось определение полиморфизма и мутаций в генах *CYP1A1*, *CYP2D6*, *CYP2C9*, *CYP2C19*, *ABCB1 (MDR1)*, *NAT2*, *MTHFR*, *TPMT*, *PTPN22*, *TLR1*, *TLR2*, *TLR4*, *IL-4*, *IL-10*, *IL-12b*, *IL7R*, *NOD2*, *Dectin-1* у 23 пациентов с плоскоклеточным раком орофарингеальной области, использующих для профилактики и лечения орального мукозита препараты на растительной основе пролонгированного действия на фоне проводимой лучевой терапии и имеющих проявления мукозита разной степени тяжести.

Пациенты были разделены на две подгруппы: пациенты с 0-2 степенью мукозита, и пациенты с 3-4 степенью мукозита.

В результате во всех исследованиях аллелей генов метаболизма и детоксикации ксенобитиков статистически значимых результатов не получено. В результате генотипирования по генам иммунного ответа выявлено, что полиморфный вариант гена *IL4* (rs2070874) ассоциирован с риском развития орального мукозита тяжелой степени. Т.е. полученные предварительные результаты, подтверждают вероятность наличия генетических предпосылок развития орального мукозита у онкологических пациентов, получающих противоопухолевое лечение. Данное пилотное исследование определяет перспективность научно-клинического направления по определению прогностического значения генетических факторов в развитии оральных

мукозитов и разработке эффективных методов их профилактики и лечения на основе генетического скрининга, что требует проведения подобных исследований на большей выборке пациентов.

Таким образом, полученные в работе результаты подтверждают эффективность предлагаемых схем профилактики и лечения мукозитов у онкологических больных на фоне лучевого и\или химиотерапевтического лечения как на клиническом (снижение степени тяжести мукозита и улучшение качества жизни пациентов), так и на лабораторном (микроциркуляторном, микробиологическом) уровне по сравнению с использованием распространённых методов (орошение отварами цветков ромашки, олеотерапии, Тантум Верде и Гексорал). При этом данные методы не требуют использования дополнительного оборудования и после консультации и обучения пациентов в стоматологическом кабинете, могут использоваться ими самостоятельно, как в условиях стационара, так и в амбулаторных условиях. Кроме этого данные препараты являются нетоксичными и позволяют «не нагружать» онкологических пациентов, получающих и без того многокомпонентные схемы лечения.

Определение групп стоматологического риска на основе стоматологических индексов способствует оптимизации схем профилактики и лечения мукозитов за счет сокращения количества используемых препаратов у пациентов с низким стоматологическим риском, которые без потери эффективности могут начинать использовать рекомендованные препараты на этапе лучевой терапии при суммарной очаговой дозе 10 Грей.

ВЫВОДЫ

1. Первичный стоматологический статус у онкологических пациентов характеризуется высоким уровнем интенсивности кариеса, соответствующим среднему показателю на территории РФ; уровнем распространенности и интенсивности болезней пародонта соответствующим показателю нуждаемости всех пациентов в проведении профессиональной гигиены рта и обучении индивидуальной гигиене рта; степенью воспалительных заболеваний в тканях десны соответствующей гингивиту средней степени тяжести; уровнем индивидуальной гигиены рта соответствующим неудовлетворительным показателям; показателем наличия несъемных зубных протезов у онкологических и онкогематологических пациентов выше, чем средние показатели на территории РФ.

2. Определение групп стоматологического риска на основании индексов стоматологического статуса способствует оптимизации схем профилактики и лечения мукозитов. Достоверных различий между результатами в подгруппах сформированных на основании стоматологических групп риска не получено. У пациентов с низким стоматологическим риском обосновано начало использования препаратов на растительной основе пролонгированного действия при суммарной очаговой дозе 10 Гр, что приводит к сокращению количества препаратов и сроков их использования.

3. Применение методов профилактики и лечения мукозитов, основанных на использовании препаратов на растительной основе пролонгированного действия, более эффективно по сравнению с традиционными методами лечения. При оценке степени тяжести мукозитов, у пациентов получающих лечение с использованием данных препаратов показатели интенсивности на 73,5 %, 71,3 % и 30,6 % ниже, чем у пациентов, данные препараты не использующих ($p < 0,05$).

4. Качество жизни онкологических пациентов, применяющих препараты на растительной основе пролонгированного действия, выше, чем качество жизни пациентов, использующие традиционные методы. Интенсивность симптомов орального мукозита, снижающих качество жизни пациентов, применяющих данные препараты, значительно ниже на 50,05 %, чем у пациентов, данные препараты не применяющие ($p < 0,01$).

5. Применение для профилактики и лечения оральных мукозитов препаратов на растительной основе пролонгированного действия способствует сохранению состава нормальной микрофлоры рта у онкологических пациентов, получающих противоопухолевое лечение, за счет сохранения качественного и количественного состава стрептококковой группы микроорганизмов ($p < 0,05$).

6. У пациентов, получающих лечение с использованием растительных препаратов пролонгированного действия и у пациентов, не использующих данные препараты, после проведения лучевой терапии показатели гемомикроциркуляции в тканях слизистой оболочки рта снижаются на 49,6 % и 57,0 %, соответственно ($p < 0,05$). При этом у пациентов, использующих данные препараты, снижение показателей гемомикроциркуляции на 7,4 % меньше.

7. У пациентов с различной степенью тяжести проявлений орального мукозита отмечается разная частота встречаемости полиморфизма в генах иммунного ответа. Аллель rs2070874-T гена *IL4* ассоциирован с развитием орального мукозита тяжелой степени тяжести ($p < 0,01$). Данный вариант находится в промоторном участке гена противовоспалительного цитокина *IL4* и может влиять на его экспрессию.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Предлагаемые схемы профилактики и лечения оральных мукозитов с использованием препаратов на растительной основе пролонгированного действия (Тонзинал, пластины ЦМ-1, Фармадонт) могут быть рекомендованы онкологическим пациентам, как получающим специализированное (лучевое и химиотерапевтическое) лечение в онкологических медицинских организациях городского и федерального уровня, так и в амбулаторных условиях. Для использования данных препаратов требуются минимальные рекомендации врача - стоматолога и не требуется специального оборудования.

Перед проведением противоопухолевого лечения (лучевой терапии, химиотерапии, хирургического лечения) всем онкологическим пациентам рекомендуется посещение врача - стоматолога для получения консультации по уходу за органами и тканями рта во время и после проведения лучевой и\или химиотерапии.

Применение препаратов на растительной основе пролонгированного действия зависит от группы стоматологического риска, основанной на оценке исходного стоматологического статуса. При высоком и среднем стоматологическом риске развития мукозита (индекс КПУ «6» и более, индексом Green V. «1.7» и более, наличием металлических конструкций и разрушенных зубов) рекомендуется начать использование данных препаратов до начала лучевого и\или химиотерапевтического лечения. При низком стоматологическом риске развития мукозита (индекс КПУ менее «6», индекс Green V. менее «1.7», отсутствие металлических конструкций и разрушенных зубов) данные препараты для эффективной профилактики и лечения достаточно начать использовать при суммарной очаговой дозе 10 Гр и\или на 1-м этапе химиотерапевтического лечения.

Всем онкологическим пациентам, получающим лучевую и\или химиотерапию, рекомендовано орошение рта и ротовые ванночки раствором Тонзинал (1 пакетик на 300 мл воды с добавлением 1 чайной ложки оливкового масла) от 3-4 до 12 раз в день в зависимости от выраженности клинических проявлений мукозита. Выбор для аппликаций определенного вида пластин зависит от выраженности ксеростомии и наличия фибринового налета. При выраженном фибриновом налете и наличии густой и вязкой слюны рекомендуются аппликации пластин Фармадонт до 6-8 раз в сутки. При отсутствии фибринового налета и ксеростомии рекомендуются аппликации пластин «ЦМ-1» 2-3 раза в сутки.

После окончания лучевой и\или химиотерапии онкологическим пациентам рекомендуется продолжить орошения рта растворами Тонзинал и аппликации пластин не менее, чем на протяжении 1 месяца.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВДЦ - высокие дозы цитарабина

Гр - единица поглощённой дозы ионизирующего излучения в Международной системе единиц (СИ)

ДВКЛ - диффузная В-крупноклеточная лимфома

КТ - компьютерная томография

ЛХ - лимфома Ходжкина

МАИР - Международное агентство по изучению рака

ОЛ - острый лейкоз

ОМЛ - острый миелобластный лейкоз

ПХТ - полихимиотерапия

ФГБУ РНЦРР – Федеральное государственное бюджетное учреждение

Российский научный центр рентгено радиологии

РОД - разовая очаговая доза ионизирующего излучения

РТПХ - реакция «трансплантат против хозяина»

ФГАОУ РУДН - Федеральное государственное автономное образовательное учреждение Российский университет дружбы народов

СОД - суммарная очаговая доза ионизирующего излучения

ХЛЛ - хронический лимфолейкоз

ХЛТ - химиолучевая терапия

СНОР - общепринятая в онкогематологии аббревиатура (акроним) для одного из распространённых режимов химиотерапии, используемых при лечении неходжкинских лимфом

ESMO - Европейская ассоциация медицинской онкологии

IACR - International Association of Cancer Registries

IL - интерлейкин

ISOO - Международное общество по исследованию онкологических заболеваний полости рта

MASCC - Многонациональная ассоциация терапии рака

R-CHOP В R-варианте — общепринятая в онкогематологии аббревиатура (акроним) для одного из распространённых режимов химиотерапии, используемых при лечении неходжкинских лимфомс добавлением антиCD20 моноклонального антитела ритуксимаба

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдулкадыров, К.М. Миелопролиферативные заболевания /К.М. Абдулкадыров, В.А. Шуваев, И.С. Мартынкевич. – М.: Литтера, 2016. – 304 с.
2. Аванесов, А.М. Определение групп стоматологического риска развития лучевого мукозита у больных с плоскоклеточным раком орофарингеальной области на фоне лучевой терапии /А.М.Аванесов, Е. Н. Гвоздикова //Лучевая диагностика и терапия. - 2017. - №2(8). - С.66
3. Аванесов, А.М. Клинические и организационные предпосылки к возникновению осложнений в полости рта у больных, получающих лучевое и химиолучевое лечение/А.М.Аванесов//Head&Neck Russian Journal. Приложение. Сборник тезисов. - 2017. - № 2. – С.94
4. Аванесов, А.М. Лечение одонтогенных воспалительных процессов у больных острыми лейкозами: Автореф. дис. ...канд. мед. наук:14.01.14. - Москва, 1986. - 45 с.
5. Аветисов, Г.М. Синдромы острой лучевой болезни. Клинические проявления, профилактика и лечение / Г.М. Аветисов, В.Г. Владимиров, С.Ф. Гончаров, В.И. Легеза, Г.Д. Селидовкин. – М.: ВЦМК Защита, 2003. – 244 с.
6. Аладин, А. С. Местнораспространенный рак полости рта: стратегия комбинированного лечения / А. С. Аладин, Ю. С. Васильев // Материалы конференции, посвященной памяти профессора Г. В. Фалилеева «Мультидисциплинарный подход к лечению опухолей головы и шеи. – 2011. – С. 8-9
7. Алексеева, С.Р. Комплексная этиотропная терапия сиалоаденитов, осложненных пародонтитом / С.Р.Алексеева, Р.В. Арзуманова // Российский стоматологический журнал. – 2014. - №2. – С. 22-24
8. Алиева, С. Б. Варианты и результаты химиолучевой терапии больных с местнораспространенным плоскоклеточным раком глотки/ С.Б.Алиева

//Медицинская радиология и радиационная безопасность. –2012. – № 3. – С. 32-38

9. Алиева, С. Б. Доцетаксел в комплексном лечении местнораспространенного плоскоклеточного рака глотки и полости рта / С.Б. Алиева //Вопросы онкологии. – 2010. – Т. 56, №5. – С. 597-602

10. Алиева, С. Б. Применение таксотера в трехкомпонентной индукционной с последующей одновременной химиолучевой терапии местнораспространенного плоскоклеточного рака глотки и полости рта / С.Б. Алиева //Диагностическая интервенционная радиология. –2011. – Т. 5, № 2. – С. 24-25

11. Алиева, С. Б. Продолжительность химиолучевой терапии и эффективность лечения местнораспространенного плоскоклеточного рака глотки / С.Б.Алиева // Терапевт. – 2013. – № 4. – С. 59-64

12. Алиева, С. Б. Эффективность различных вариантов химиолучевой терапии местнораспространенного плоскоклеточного рака области головы и шеи/ С.Б.Алиева // Радиационная онкология и атомная физика. – 2012. – № 2. – С. 5-10

13. Алиева, С.Б. Химиолучевая терапия местнораспространенного рака головы и шеи III-IV стадии/ С.Б. Алиева, С.И.Ткачев, В.Л. Любаев // Вестник РОНЦ им. Блохина РАМН. - 2007. - 18(2). - С.39-42

14. Алымов, Ю.В. Новые возможности ультразвуковой оценки состояния лимфатических узлов шеи при раке слизистой оболочки полости рта/ В.Н. Шолохов, С.О. Подвязников, А.М. Мудунов, С.Н.Бердников // Опухоли головы и шеи. - 2016. - Т. 6., № 1. - С. 33-38

15. Асланди, И.П. Современные аспекты применения позитронно-эмиссионной томографии при лимфомах / И.П. Асланди, О.В. Мухортова, Т.А. Катунина// Клиническая онкогематология – 2015. – Т.8, № 1. – С. 13-25

16. Банченко, Г.В. Язык - зеркало организма / Ю.М.Максимовский, В.М. Гринин. - М.: Бизнес Центр "Стоматология", 2000. – 408 с.

17. Баранова, О.Ю. Острые лейкозы: материалы 17 конгресса ЕНА / О.Ю. Баранова // Клиническая онкогематология. – 2012. – Т.5, № 3. – С. 265-274
18. Бардычев, М. С. Местные лучевые повреждения / М. С. Бардычев, А. Ф. Цыб. - М. : Медицина, 1985. - 240 с.
19. Барер, Г. М. Терапевтическая стоматология: учебник; в 3 ч. / Г. М. Барер [и др.] – М. : ГОЭТАР-Медиа, 2005. – Часть 3. – 288 с.
20. Белозеров, А.П. Лекарственные препараты гуманизированных антител / А.П. Белозеров // Провизор. – 2007. – № 20. – С. 49-54.
21. Бобров, А. П. Изменение слизистой полости рта у онкологических больных на фоне проводимой химиотерапии / А.П. Бобров, Т.Б. Ткаченко // Стоматология. - 2006. - № 6. - С. 70–73
22. Боровский, Е. В. Заболевания слизистой оболочки полости рта и губ / Е. В. Боровский, А. Л. Машкиллейсон. - М.: Медицина, 2001. - 320 с.
23. Быков, В.Л. Повреждение и репаративная регенерация эпителия слизистой оболочки полости рта при воздействии цитостатиков (тканевые, клеточные и молекулярные механизмы) / В.Л. Быков, И.В. Леонтьева // Морфология. – 2011. – Т. 139, № 2. – С. 7-17
24. Быков, В.Л. Тканевые и клеточные взаимодействия в слизистой оболочке полости рта при введении цитостатиков / В.Л. Быков, И.В. Леонтьева // Морфология. – 2011. – Т. 139, № 3. – С. 7-18
25. Вагнер, В.Д. Зависимость качества жизни пациентов, обращающихся за стоматологической помощью, от нозологической формы заболевания/ В.Д. Вагнер, М.В. Пешков, К.Г. Гуревич // Клиническая стоматология. - 2015. - № 4 (76). - С. 58-59
26. Вагнер, В.Д. Значение стоматологического здоровья для качества жизни пациента/ В.Д. Вагнер, К.Г. Гуревич, М.В. Пешков, О.Н. Архарова // Проблемы стоматологии.- 2013.- № 2. - С. 21-25
27. Вагнер, В.Д. Оценка эффективности профилактических мероприятий и профессиональной гигиены при лечении заболеваний пародонта/ В.Д. Вагнер,

- З.Э.Ревазова //Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. - 2015. - Т. 10. - № 3. - С. 95-102
28. Вагнер, В. Д. Амбулаторно-поликлиническая онкостоматология / В. Д. Вагнер, П. И. Ивасенко, Д. И. Демин. - М. : Мед. книга, 2002. – 124 с.
29. Вагнер, В. Д. Онкологическая настороженность в практике врача-стоматолога / В. Д. Вагнер, П. И. Ивасенко, И. В. Анисимова. - М. : Мед. книга, 2010. - 141с. 20
30. Важенин, А. В. Радиационная онкология: организация, тактика, пути развития / А. В. Важенин. - М. : Изд-во РАМН, 2003. - 236 с.
31. Варлан, Г.В. Цитотоксическая миелосупрессия у больных солидными опухолями и фебрильная нейтропения низкого риска развития инфекции / И.Н. Петухова, Н.А. Аверина [и др.] // Сопроводительная терапия в онкологии. - 2005. - №1.-С. 11-16
32. Варлан, Г.В., Факторы и шкалы оценки риска развития инфекционных осложнений у онкологических больных (обзор литературы) / Г.В. Варлан, И.Н. Петухова, Л.Д. Школьник // Хирургия. - 2007. - №9. - С. 70-74
33. Васильев, Ю. С. Возможности применения локальных лоскутов для восстановления наружного носа у онкологических больных / Ю. С. Васильев, С. А. Васильев, А. В. Важенин // Материалы международного конгресса по онкохирургии. Онкохирургия. - 2008. - №2. - С. 83
34. Васильева, В.А. Опыт применения фосфата кальция у больных после высокодозной полихимиотерапии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток / В.А.Васильева, Л.А. Кузьмина, Г.А.Клясова, Е.Н. Паровичникова //Гематол. и трансфузиол.- 2012.- Т. 57, № 3 .- С.11-13
35. Васин, М.В. Классификация противолучевых средств как отражение современного состояния и перспективы развития радиационной фармакологии / М.В. Васин // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2013. – Т. 53, № 5. – С. 459-467

36. Власенко, А.Н. Клиническая радиология / А.Н. Власенко, В.И. Легеза, С.Ю. Матвеев, А.Е. Сосюкин; под ред. А.Е. Сосюкина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 324 с.
37. Воробьев, А.И. Отдаленные последствия малых доз радиации на человека/ А.И.Воробьев, М.Д. Бриллиант // Пробл. гематол. и перелив. крови. - 1972. -№1. - С.3-4
38. Воробьев, Ю. И. Местные реакции о осложнения (повреждения) при лучевой терапии злокачественных опухолей головы и шеи: профилактика и лечение/ Ю.И.Воробьев // Медиц. радиология. – 1991. – № 3. – С. 50–52
39. Воробьев, Ю. И. Внимание: онкология. Рак языка и слизистой оболочки дна полости рта / Ю. И. Воробьев, М. И. Гарбузов // Стоматология для всех. - 2000. - №1. - С. 37-39
40. Воробьев, Ю. И. Клиника, диагностика и принципы лучевого лечения злокачественных новообразований слизистой оболочки щеки / Ю. И. Воробьев, М. М. Гарбузов, И. И. Ретинская // Стоматология. -2000. - №1. – С. 36-38
41. Гажва, С. И. Комплексный подход к лечению заболеваний слизистой оболочки полости рта у пациентов с хроническими гастритами / С. И. Гажва, О. В. Шкаредная, Е. Д. Пятова // Стоматология – 2013. - Том 92. - №6. – С. 16-20
42. Галай, С. С. Влияние основных прогностических факторов на эффективность консервативной терапии у больных раком слизистой оболочки полости рта и ротоглотки III-IV стадии / О. О. Галай, Б. Т. Былинский // Материалы конференции, посвященной памяти профессора Г. В. Фалилеева «Мультидисциплинарный подход к лечению опухолей головы и шеи. – Москва. – 2011. – С. 21-23
43. Галеева, З. Р. Оценка распространенности и структура эндопародонтальных поражений: значение в клинической практике // Клиническая стоматология. – 2011. - №2. – С. 99-102

44. Геворков, А. Р. Таргетная радиомодификация при лучевом лечении ВПЧ-ассоциированного плоскоклеточного рака орофарингеальной зоны/ А.Р.Геворков // Материалы XI Всероссийской конференции молодых учёных «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической онкологии». Тематический выпуск. – Онкохирургия. – 2011. – Т. 3, № 4. – С. 21
45. Геворков, А.Р. Основные принципы ведения пациентов 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.12-21
46. Гилев, А. В. Значение стоматологических мероприятий у больных злокачественными новообразованиями полости рта и языка для профилактики и лечения острых лучевых реакций / А. В. Гилев, Т. М. Грачева // Бюллетень стоматологии: сб. ст. - Казань, 1995. - С. 23- 25
47. Гилев, А. В. Профилактика лучевых повреждений: обзор / А. В. Гилев, Г. И. Володина // Казан. мед. журн. - 1994. - Т. 75, № 5. - С. 382-383
48. Гилева, М. А. Методы лечения химиотерапевтических поражений слизистой полости рта у детей с острыми лейкозами / М. А. Гилева, Л. М. Гвоздева // Рос. стоматологический журн. - 2003. - № 1. - С. 30–33
49. Гладилина, И.А. Лучевое и химиолучевое лечение распространенного рака ротоглотки/ И.А.Гладилина, М.А. Шабанов.- Тверь,2001.- 110 с.
50. Гончарова, Е. И. Поражения тканей полости рта, вызванные источником ионизирующего излучения / Е. И. Гончарова, В. И. Олесова, В. И. Спицина и др. // Рос. стоматологический журн. - 2002. - № 4. - С. 44-46
51. Гребенюк, А.Н. Медицинские средства профилактики и терапии радиационных поражений / А.Н. Гребенюк, В.И. Легеза, А.А. Тимошевский, В.Б. Назаров. – СПб.: Фолиант, 2011. – 92 с.
52. Гребенюк, А.Н. Основы радиобиологии и радиационной медицины / А.Н. Гребенюк, О.Ю. Стрелова, В.И. Легеза, Е.Н. Степанова. – СПб.: Фолиант, 2012. – 232 с.

53. Гребенюк, А.Н. Противолучевые свойства интерлейкина-1 / А.Н. Гребенюк, В.И. Легеза. – СПб.: Фолиант, 2012. – 216 с.
54. Гребенюк, А.Н. Современные возможности медикаментозной профилактики и терапии радиационных поражений / А.Н. Гребенюк, В.В. Зацепин, В.Б. Назаров, Т.Н. Власенко // Воен.-мед. журн. – 2011. – Т. 332, № 2. – С. 13-17
55. Джумаев, М. Г. Гиперфракционированная лучевая терапия больных местно-распространенным плоскоклеточным раком слизистой оболочки органов полости рта/ Опухоли головы и шеи. -2011.- №2.- С. 27-30
56. Дибиров, Р.К. Клиническая значимость маркеров клеточного цикла при раке слизистой оболочки полости рта / Р.К. Дибиров, А.И. Яременко, С.И. Кутукова, Г.М. Манихас // Врач-аспирант. – 2013. – Т. 58, № 3. – С. 11-17.
57. Директива 2010/63/EU Европейского парламента и совета европейского союза по охране животных, используемых в научных целях. – СПб.: Rus-LASA «НП объединение специалистов по работе с лабораторными животными», рабочая группа по переводам и изданию тематической литературы, 2012. – 48 с.
58. Дмитриева, Н.В. Инфекция в онкологии / Н.В. Дмитриева, М.И. Давыдов. - СПб: Элби, 2009. - 472 с.
59. Долгушин, И.И. Иммунологические нарушения у больных с гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области и способы их коррекции / И.И. Долгушин, Л.С. Латюшина, Ю.В. Павленко [и др.]. – Челябинск: Изд-во Челябинской гос. мед. академии, 2007. – 100 с.
60. Дымников, А. Б. Оказание хирургической стоматологической помощи больным, получающим комплексное и комбинированное лечение по поводу эпителиальных злокачественных новообразований органов полости рта: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Москва, 2007. – 32 с.
61. Евдокимов А.И. Пародонтоз/ А.И.Евдокимов.- М.: Медицина. - 1967. -С. 4-10

62. Егорова, Л.И. Грибы рода *Candida* и их роль в развитии лучевого мукозита и ксеростомии у больных плоскоклеточным раком полости рта, глотки и верхнечелюстной пазухи / Л.И. Егорова, Л.М. Лукиных // *Dental Forum*. – 2008. – № 4. – С. 32-38
63. Егорова, Л.И. Грибковая микрофлора полости рта у больных плоскоклеточным раком головы и шеи на фоне химиолучевого лечения / Л.И. Егорова, А.В. Масленникова // *Рос. онкологический журн.* – 2012. – № 1. – С. 11-15
64. Жигулева, Л.С. Научно-организационные основы совершенствования качества медицинской помощи больным опухолевыми заболеваниями системы крови: Дис...д-ра мед.наук: 14.01.21.- Санкт-Петербург, 2016.- 434 с.
65. Жуков, Н. В. Место таргентных препаратов в лечении опухолей желудочно-кишечного тракта / Н. В. Жуков // *Практическая онкология*. – 2012. – №4. – С. 242-249
66. Задеренко, И. А. Новый метод реконструкции субтотального кожно-слизисто- хрящевого дефекта концевой отдела носа и верхней губы/ И.А.Задеренко // *Опухоли головы и шеи*. – 2011. – № 4. – С. 68-72
67. Задеренко, И. А. Результаты лечения локорегионарных рецидивов плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта и ротоглотки /И.А.Задеренко // *Российский онкологический журнал*. –2014. - №1, - С. 20-25
68. Задеренко, И. А. Рецидивы плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта и ротоглотки после радикального лечения. Клиника, диагностика, лечение: автореф. дис. ... д-ра мед. наук.- Москва, 2014. – 45 с.
69. Задеренко, И. А. Сравнительная оценка эффективности лечения и факторов прогноза при раннем и позднем рецидиве у больных плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта и ротоглотки/ И.А.Задеренко // *Терапевт.* – 2013. – № 7. – С. 58-64
70. Заридзе, Д.Г. Профилактика рака. Руководство для врачей. / Д.Г. Заридзе. – М.: ИМА ПРЕСС, 2009. – 224 с.

71. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность) /Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой . - М.:МНИОИ им.П.А.Герцена-филиал ГБУ «НМИРЦ» Минздрава России,-2016.- илл.-250 с.
72. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность)\ Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой . – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, – 2017. – илл. – 250 с.
73. Иванов, В.М. Профилактика инфекционных осложнений у больных раком слизистой оболочки полости рта / В.М. Иванов, В.А. Зурнаджянц, О.В. Иванова // Вестн. новых мед. технологий. – 2009. – № 2. – С. 132-133
74. Иванова, О.В. Обоснование комплексной терапии стоматологических заболеваний у больных с местно-распространенным раком слизистой оболочки рта: Дис.... д-ра мед. наук: 14.01.14, 14.01.12.- Саратов, 2016.-411с.
75. Иванова, О.В. Стоматологические аспекты сопроводительной терапии при лечении местнораспространенного рака слизистой полости рта / О.В. Иванова, Г.Г. Матякин, В.М. Иванов, М.В. Шейкин // Астраханский мед. журн. – 2013. – Т. 8, № 1. – С. 92-98
76. Имянитов, Е. Н. Общие представления о таргентной терапии / Е. Н. Имянитов // Практическая онкология. 2010. - Т. 11. - № 13. – С. 123-130
77. Ионова, Т.Н. Понятие качества жизни больных онкологического профиля / Т.Н. Ионова, А.А. Новик, Ю.А. Сухонос // Онкология. – 2000. – Т. 2, № 1-2. – С. 25-27
78. Иорданишвили, А.К. Инновационный подход к лечению некоторых заболеваний слизистой оболочки полости рта и языка / А.К. Иорданишвили, Е.В. Филиппова, Д.А. Либих // Экология и развитие общества. – 2013. – № 1 (7). – С. 86-87
79. Иорданишвили, А.К. Оптимизация лечения заболеваний слизистой оболочки полости рта, возникших в результате комбинированного лечения

- злокачественных опухолей орофарингеальной зоны у людей старших возрастных групп / А.К. Иорданишвили, Е.В. Филиппова, Д.А. Либих, В.В. Лобейко // Биомедицинский журнал «Медлайн. Ру». – 2013. – Т. 13(89) – С. 1054-1065
80. Испенкова, Н. Е. Сравнительная оценка пятилетней выживаемости больных злокачественными новообразованиями слизистой оболочки полости рта, при различных методах лечения. / Н. Е. Испенкова, В. В. Шенталь, М. Г. Панин // Стоматология. - 2001. - № 6. - С. 42- 44
81. Канаев, С.В. Роль препарата «Гантум верде» в профилактике и лечении поражений слизистой оболочки полости рта при цитостатической терапии и облучении у онкологических больных / С.В. Канаев, М.Л. Гершанович // Вопр. онкологии. – 2004. – Т. 50, № 5. – С. 618-622
82. Козлов, В.И. Метод лазерной доплеровской флоуметрии: пособие для врачей./В.И.Козлов, Э.С. Мач, Ф.Б.Летвин. - М.: Медиа Сфера; 2001. -234 с.
83. Котлова, О.В. Функциональное состояние тканей пародонта и микробиоценоза полости рта у молодежи Архангельской области: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Архангельск; 2001. – 39 с.
84. Красноперова, Л.Д. Ралтитрексид в химиолучевом лечении злокачественных новообразований головы и шеи: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Л.Д. Красноперова. – Уфа, 2007. – 23 с.
85. Кречина, Е. К. Оценка нарушений гемодинамики тканевого кровотока в тканях десны в норме и при заболеваниях пародонта по данным ультразвуковой доплерографии Текст. / Е. К. Кречина, Э. Н. Рахимова // Стоматология. 2005. - Т. 84, № 5. - С. 24 - 27
86. Кречина, Е.К. Микроциркуляция в тканях десны пародонта: руководство для врачей / Е.К. Кречина, В.И.Козлов, В.В.Маслова..- М.: Гэотар-медиа; 2007.- 97с.
87. Крупаткин, А.И. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно - тканевых систем: колебания, информация, нелинейность:

- руководство для врачей/ А.И. Крупаткин, В.В.Сидоров.- М.: Медицина; 2013.- 344 с.
88. Кудряшов, Ю.Б. Основные принципы в радиобиологии / Ю.Б. Кудряшов // Радиационная биология. Радиационная экология. – 2001. – Т. 41, № 5. – С. 531-547
89. Кузьмина, Е. Г. Восстановление клеточных и метаболических нарушений при лучевых повреждениях методами рефлексотерапии/ Е.Г.Кузьмина //Экология. Радиация. Здоровье: материалы VII междунар. научн.-практ. конференции. Казахстан, Семей, 27 августа.- 2011.- С. 248.
90. Кузьмина, Е. Г. Поздние лучевые повреждения: нарушения иммунитета, основные симптомокомплексы /Е. Г. Кузьмина //Экология. Радиация. Здоровье: материалы VII междунар. научн. практ. конференции. Казахстан, Семей, 27 августа 2011. - С. 236.
91. Леонтьев, В. К. Комплексное лечение плоскоклеточного злокачественных новообразований полости рта и ротового отдела глотки / В.К. Леонтьев, А. Ф. Лазарев, Я. Н. Шойхет// Барнаул. - 2009. - 310 с.
92. Лепилин, А. В. Особенности клинико-иммунологического статуса полости рта у больных с лимфомами / А. В. Лепилин, Т. В. Кириллова, Н. Л. Ерокина // Саратовский научно-методический журнал – 2013. – Том 9. – №3. – С. 428-431
93. Лобейко, В.В. Лучевые сialoadенопатии у людей пожилого и старческого возраста / В.В. Лобейко, А.К. Иорданишвили // Вестн. Рос. Воен.-мед. акад. – 2014. – № 1. – С. 174-178
94. Лукиных, Л. М. Местные иммуномодуляторы в комплексном лечении эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта // Стоматология – 2013. – Том 92. - №3. – С. 26-29
95. Лукиных, Л. М. Роль местного иммунитета полости рта в течении хронического рецидивирующего герпетического стоматита / Л. М. Лукиных, С. А. Спиридонова // Стоматология – 2013. – Том 92. - №3. – С. 20-23

96. Луцкая, И.К. Профилактика патологических состояний слизистой оболочки рта у пациентов с онкологическими заболеваниями на фоне химио-и лучевой терапии/ И.К.Луцкая// Новое в стоматологии. - 2014. -С. 2-7
97. Мамедов, У. С. Хирургический метод в сочетании с химиолучевой терапией в лечении плоскоклеточного рака головы и шеи / У. С. Мамедов // Материалы XI Всероссийской конференции молодых учёных «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической онкологии». Тематический выпуск. – Онкохирургия. – 2011. – Т. 3, № 4. – С. 45
98. Мерабишвили, В.М. Онкологическая статистика (традиционные методы, новые информационные технологии) Руководство для врачей. Часть I. / В.М. Мерабишвили – СПб: Коста 2011. – 252 с.
99. Методы функциональной диагностики в стоматологии. Научно-практическое руководство. Под ред. Янушевича О.О., Логинова Н.К. Ермолев С.Н., Белоусова М.К. - М.: Издательство МГМСУ, 2014. - 136 с.
100. Минимальные клинические рекомендации Европейского Общества Медицинской Онкологии (ESMO) Редакторы русского перевода: проф. С. А. Тюляндин, к.м.н. Д. А. Носов; проф. Н. И. Переводчикова, — М.: Издательская группа РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, 2010.— 436 с.
101. Михалева, М.М. Хронический пародонтит. (Клиническая морфология и иммунология)\ М.М.Михалева, В.Д.Шаповалов, В.Д. Бархина.- М.: Издательство Триада фарм; 2004.-287с.
102. Мудунов, А.М. Нутритивная поддержка у больных плоскоклеточным раком орофарингеальной зоны/ А.М.Мудунов, Д.Б.Удинцов // Опухоли головы и шеи.- 2016.- Т. 6., № 1.- С. 39-42
103. Мудунов, А.М. Химиолучевая терапия плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта: современные возможности и результаты/ А.М.Мудунов// Сибирский онкологический журнал.- 2010. -№ 3.- С. 69-71
104. Мудунов, А.М. Флуоресцентная ангиография как метод интраоперационной оценки перфузии аутотрансплантата при реконструкции

- комбинированных дефектов у больных с опухолями головы и шеи / А.М.Мудунов, В.А.Соболевский, Д.Б.Удинцов, В.Ю.Ивашков, Ю.Ю.Диков // *Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии*. - 2015. - № 4. - С. 31-37
105. Наумов, М.М. Проблема инфекций и иммунитета в онкологии / Под ред. М.М. Наумова, Л.Ф. Чернецовой, П.Б. Зотова. - Тюмень: Вектор Бук, 2003. - 191 с.
106. Немченко, И.С. FIP1L1-PDGFR α -позитивное миелопролиферативное заболевание с эозинофилией: редкий случай с полиорганным поражением и ответом на терапию ингибиторами тирозинкиназ / И.С.Немченко, А.Г. Туркина, Е.Ю. Чельшева [и др.] // *Тер. арх.* – 2015. – № 12. – С. 85-96
107. Никитин, Е.А. Дифференцированная терапия хронического лимфолейкоза: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.21 / Никитин Евгений Александрович. – М., 2014. – 49 с.
108. Никитин, Е.А. Хронический лимфолейкоз высокого риска: история, определение, диагностика и лечение / Е.А. Никитин, А.Б. Судариков // *Клиническая онкогематология*. – 2013. – Т. 6, № 1. – С.59-67
109. Онкология: национальное руководство/под ред. В. И. Чиссова, М. И. Давыдова. - М. :ГОЭТАР-Медиа, 2008. - 1072 с.
110. Остринская, Т. В. Магнитно-резонансная томография и мультидетекторная спиральная компьютерная томография как способ визуализации опухолей корня языка / Т.В. Острицкая // *Лучевая диагностика и терапия*. – 2013. - № 4. – С. 57-65
111. Переводчикова, Н. И. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. 2-е изд., доп./Н.И.Переводчикова. - М.: Практическая медицина, 2005.- 704 с.
112. Петровский, В.Ю. Фотодинамическая терапия с применением лазерной медицинской установки «лазон-фт» в лечении первичного и рецидивного рака

- кожи вестник/ В.Ю. Петровский, В.А.Титова// Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России. -2011. -Т. 4. № 11. - С. 70-81
113. Петухова, Н.Н. Методологические основы профилактики раневой инфекции у онкологических больных / Н.Н. Петухова // Сопроводительная терапия в онкологии. — 2005. —С. 2-8
114. Письменный, В. И. Злокачественные опухоли слизистой оболочки полости рта, методы хирургического лечения, реабилитация / В. И.Письменный, В. Д. Архипов, И. В. Письменный // VII съезд онкологов России. Научно- практическая конференция с международным участием. Сборник материалов.- 2009.- Т.2.- С. 186-187
115. Полевая, Л.П. Лучевой стоматит / Л.П. Полевая. – СПб.: Нордмедиздат, 2014. – 132 с.
116. Полухина, О.В. Микробиологический мониторинг возбудителей инфекционных осложнений у иммунокомпрометированных пациентов: автореф.дис.... канд.мед.наук.:14.03.10. - Санкт-Петербург,2015. -22 с.
117. Поп, В.П. Хронические лимфопролиферативные заболевания: когортное исследование выживаемости 310 пациентов (результат одноцентрового исследования и анализ литературных данных)/ В.П.Поп, О.А.Рукавицын // Онкогематология.- 2014. - 9(4). –С .15-23
118. Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей (RUSSCO) / Под ред. В.М. Моисеенко.- М.: ООО «Российское общество клинической онкологии», 2015. -456 с.
119. Рабинович, О.Ф. Оценка мукозального иммунитета у пациентов с дисбактериозом слизистой оболочки рта до и после применения комплексного лечения / О.Ф. Рабинович, И.М. Рабинович, А.Д. Островский [и др.] // Иммунология. – 2013. – Т. 34, № 2. – С. 91-94
120. Раджапова, М. У. Сравнительная оценка реакций слизистой оболочки при разнофракционной химиолучевой терапии рака полости рта и ротоглотки/

- М.У.Раджапова // Сибирский онкологический журнал. - 2011. - № 1 (43). - С. 11-15
121. Раджапова, М.У. Сравнительная оценка реакций слизистой оболочки при разнофракционной химиолучевой терапии рака полости рта и ротоглотки / М.У. Раджапова, Ю.С. Мардынский, И.А. Гулидов // Сиб. онкологический журн. – 2011. – № 1 . – С. 12-15
122. Решетов, И.В. Современные подходы к консервативному и медикаментозному лечению рубцов \ И.В.Решетов, О.В. Семенова // Head&Neck Russian journal.-2014.-№ 4.-С.52-57
123. Решетов, И.В. Экспериментальные основы пересадки эпителия для реконструкции дефектов органов головы и шеи технологией микрографтинга \ И.В.Решетов, И.В. Ребрикова, Ю.Ю. Андреева // Head&Neck Russian journal. - 2014. - № 4. - С.23-27
124. Рождественский, Л.М. Актуальные вопросы поиска и исследования противолучевых средств / Л.М. Рождественский // Радиационная биология. Радиозэкология. – 2013. – Т. 53, № 5. – С. 513-520
125. Рыжова, И. П. Изучение взаимовлияния конструкций зубных протезов и микробиоценоза полости рта / И. П. Рыжова, А. А. Присный, М. С. Саливончик // Саратовский научно-методический журнал – 2013. – Том 9. – №3. – С. 459-462
126. Самедов, В.Х. Ассоциативная связь между морфологическими особенностями роста и клиническим течением рака полости рта / В. Х. Самедов, Л. А. Налескина, В. Д. Захарычев // Российский онкологический журнал. – 2014. - №2. – С 16-22
127. Саржевский, В.О. Особенности патогенеза, клинические проявления, профилактика и лечение мукозитов у онкологических больных / В.О. Саржевский, Е.Г. Смирнова // Вестн. Нац. медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2012. – Т. 7, № 3. – С. 123-128

128. Семин, Д. Ю. Внутритканевая нейтронная терапия в комплексном лечении опухолей слизистой оболочки полости рта и ротоглотки/ Д.Ю.Семин // II Евразийский конгресс по опухолям головы и шеи: тезисы докладов. 30 апреля - 3 мая 2011 г. Алматы, Казахстан.- 2011. - С. 128
129. Семин, Д. Ю. Органосохранная химиолучевая терапия рака слизистой оболочки полости рта и ротоглотки/ Д.Ю. Семин //Опухоли головы и шеи.- 2011.- №4.-С. 15-19
130. Скородумова, Л. О. Изучение экспрессии раково-тестикулярных генов в образцах лейкоплакии плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта / Л.О.Скородумова // Вопросы онкологии. – 2012. – № 4. – С. 486-492
131. Сокуренок, В.П. Обоснование выбора лучевой и химиолучевой терапии больных местно-распространенным раком ротоглотки и полости рта III - IV стадии: Автореф. дис.... д-ра мед.наук: 14.01.13. - Санкт-Петербург, 2010. - 387с.
132. Тарасенко, С. В. Хирургическое стоматологическое лечение с применением эрбиевого лазера для пациентов с риском развития кровотечения / С. В. Тарасенко, Е. В. Макарова, А. Л. Меликян // Саратовский научно-методический журнал – 2013. – Том 9. – №3. – С. 477 – 480
133. Телетаева, Г.М. Профилактика и лечение желудочно-кишечных осложнений лекарственной терапии (тошнота и рвота, мукозиты, диарея)/ Г.М.Телетаева //Практическая онкология.- 2009. -Т. 10, № 3 –С.158-167
134. Титова, В.А. Возможности оптимизации контактной лучевой терапии злокачественных опухолей с использованием индивидуальных фиксирующих систем из современных стоматологических масс/ В.А.Титова, А.М.Аванесов, В.Ю. Петровский //Труды НК РУДН МО РФ. -2014. - С.12-14
135. Титова, В.А. Фотодинамическая терапия в программах органосохраняющего лечения рака различных локализаций/ В.А.Титова, Н.В.Харченко, В.Ю.Петровский, Е.Ф. Странадко, М.В. Рябов //Медицинская радиология и радиационная безопасность.- 2006. -Т. 51, № 3.- С. 60-64

136. Титова, В.А. Современные подходы к лучевому лечению опухолей полости рта/ В.А.Титова, Г.П. Снигирева, В.Ю. Петровский, Е.Н. Тельшева//Сибирский онкологический журнал.- 2016. - Т. 15 № 5. - С. 47-54
137. Уваров, В.М. Органы полости рта при болезнях крови/ В.М.Уваров. – Л.:Медицина, 1975.-173с.
138. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и терапии хронического миелолейкоза // Вестник гематологии. – 2013. – Т.9. – № 3. – С. 4-39
139. Филиппова, Е.В. Лечение заболеваний слизистой оболочки полости рта у людей пожилого и старческого возраста: автореф. дис. ... канд. мед наук.– СПб., 2013. – 24 с.
140. Филиппова, Е.В. Лечение радиомукозитов у людей старших возрастных групп / Е.В. Филиппова // Пародонтология. – 2013. – № 1 (66). – С. 60-63.
141. Филиппова, Е.В. Лечение химиомукозита у людей пожилого и старческого возраста / Е.В. Филиппова // Успехи геронтологии. – 2013. – Т. 26, № 2. – С. 288-291
142. Чернов, В. М. Анемия у пациентов с онкологическими заболеваниями: современные возможности лечения (обзор литературы) / В. М. Чернов, В. В. Птушкин //Онкогематология. – 2013. - №2. – С. 61-69
143. Чойнзонов, Е.Л. Клинические рекомендации.диагностика и лечение рака ротоглотки / Е.Л. Чойнзонов, С.О. Подвязников, А.У. Минкин, А.М . Мудунов, Р.И. Азизян, И.Н. Пустынский, Т.Д. Таболиновская, В.Ж.Бржезовский , С.Б. Алиева //Сибирский онкологический журнал.- 2016.- Т. 15.- № 1.- С. 83-87
144. Шемонаев, В. И. Применение окклюзионных шин с усиленными протективными свойствами / В. И. Шемонаев, Т. Н. Климова, Т. Б. Тимачева // Саратовский научно-методический журнал – 2013. – Том 9. – №3. – С. 490 – 492
145. Шумилова, М.Г. Вопросы планирования стоматологической помощи больным местнораспространенным раком слизистой полости рта / М.Г.

Шумилова, А.Г. Передня, О.В. Иванова О.В. [и др.] // Астраханский мед. журн. – 2013. – Т. 8, № 2. – С. 118-124

146. Ярцева А.А. Патофизиологические основы применения дисульфидов глутатиона в качестве средств профилактики и лечения химиолучевых оральных мукозитов у больных раком оротфарингеальной области (клинико-экспериментальное исследование): Дис. ...д-ра мед.наук: 14.03.13.- Санкт-Петербург, 2014.-261 с.

147. Abu-Bakar, A. Function and regulation of the Cyp2a5/CYP2A6 genes in response to toxic insults in the liver/ A.Abu-Bakar , J.Hakkola , R.Juvonen, M.Rahnasto-Rilla, H.Raunio, M.A.Lang // Curr. Drug Metab. - 2013.- Vol.14. - P. 137–150

148. Al-Dasoogi, N. Emerging evidence on the pathobiology of mucositis / N. Al-Dasoogi, S.T. Sonis, J.M. Bowen [et al.] // Support Care Cancer. – 2013. – Vol. 21. – P. 3233-3241

149. Al-Mamgani, A.Intensity-modulated radio therapy followed by a brachytherapy boost for oropharyngeal cancer/ A.Al-Mamgani // Head & Neck. – 2013. -Vol. 35. -P. 1689–1697

150. Al-Mamgani, A. The impact of treatment modality and radiation technique on outcomes and toxicity of patients with locally advanced oropharyngeal cancer / A. Al-Mamgani, P. van Rooij, G.M. Verduijn [et al.] // Laryngoscope. – 2013. – Vol. 123. – P. 386-393

151. Anthony, L. New thoughts on the pathobiology of regimen-related mucosal injury / L. Anthony, J. Bowen, A. Garden [et al.] // Support Care Cancer. – 2006. – Vol. 14, № 6. – P. 516-518

152. Argiris, A. Competing causes of death and second primary tumors in patients with locoregionally advanced head and neck cancer treated with chemoradiotherapy/ A. Argiris, B.E.Brockstein, Haraf D. J. [et al.]//Clin Cancer Res/- 2004/-Vol.10.- P.1956-1962

153. Barasch, A. Palifermin for management of treatment-induced oral mucositis in cancer patients / A. Barasch, J. Epstein, K. Tilashalski // *Biologics*. – 2009. – Vol. 3. – P.111-116
154. Barasch, A. Risk factors for ulcerative oral mucositis in cancer patients: unanswered questions / A. Barasch, D.E. Peterson // *Oral Oncol*. – 2006. – Vol. 39, № 2. – P. 91-100
155. Baspinar, S. Expression of NGF, GDNF and MMP-9 in prostate carcinoma. / S. Baspinar, S. Bircan, M. Ciris, N.Karahan, K.K.Bozkurt // *Pathol Res Pract*. - 2017.- Vol. 213, № 5.- P. 483-489
156. Beech, N. Dental management of patients irradiated for head and neck cancer/ N.Beech // *Australian Dental Journal*. –2014. -Vol. 59. –P. 20–28
157. Bensinger, W. NCCN Task Force Report prevention and management of mucositis in cancer care/ W. J. Bensinger // *Natl Compr Canc Netw*.- 2008.-Vol. 6,№ 1.- P. 22-421
158. Bernard, L. The value of bacterial culture during clean orthopedic surgery: a prospective study of 1036 patients / L. Bernard, Ch. Sadowski D. // *Mon. Infect. Control Hosp. Epidemiol*. - 2004. - P. 512 - 514
159. Bhide, S.A. Dose-response analysis of acute oral mucositis and pharyngeal dysphagia in patients receiving induction chemotherapy followed by concomitant chemo-IMRT for head and neck cancer / S.A. Bhide, S. Gulliford, U. Schick [et al.] // *Radiother. Oncol*. – 2012. – Vol. 103. – P. 88-91
160. Bircan, S. EGFR and KRAS mutations in Turkish non-small cell lung cancer patients: a pilot study. \ S. Bircan, H. Baloglu, Z. Kucukodaci, A.Bircan \\ *Med Oncol*. -2014.- 31(8).-P. 87
161. Blijlevens, N. Palifermin (recombinant keratinocyte growth factor-1): a pleiotropic growth factor with multiple biological activities in preventing chemotherapy- and radiotherapy-induced mucositis / N. Blijlevens, S. Sonis // *Ann. Oncol*. – 2007. – Vol. 18. – P. 817-826
162. Bochud, P.Y. Antimicrobial therapy for patients with severe sepsis and septic

- shock: an evidence-based review / P.Y.Bochud, M. Bonten, O. Marchetti [et al.] // Crit. Care-Med. -2004. -Vol. 32, № 11. - P. 495—512
163. Bromek, E. Involvement of the paraventricular (PVN) and arcuate (ARC) nuclei of the hypothalamus in the central noradrenergic regulation of liver cytochrome P450\ E.Bromek, J.Wojcikowski , W.A.Daniel \\Biochem. Pharmacol.- 2013.-№ 86.- P. 1614–1620
164. Brown, C. G. Clinical consequences of oral mucositis / C. G. Brown, J. Wingard // Semin Oncol Nurs. - 2004. - Vol. 20, №1. - P. 16-21
165. Budach, V. Hyperfractionated accelerated chemoradiation with concurrent / V. Budach// Cancer. - 2005. - Vol. 103, № 6. - P. 1165-1171
166. Buentzel, J. Late toxicities due to multimodal treatment of head and neck cancer (HNC) / J.Buentzel // Radiotherapy and oncology. - 2004. - Vol. 73 .-P. 716
167. Bulian, P. Non-Hodgkin Lymphomas: Advanced Diagnostics & Personalized Therapies / P. Bulian, C. Feruglio // Future Medicine Ltd. – 2013. – P. 82-94
168. Cadoni, G. A review of genetic epidemiology of head and neck cancer related to polymorphisms in metabolic genes, cell cycle control and alcohol metabolism\ G. Cadoni, I.Boccia, P.Petrelli, Di giannantonio, D. Arzani, F. Giorgio, De feo, M. Pandolfini, P. Gallì, G. Paludetti, G. Ricciardi\\Acta Otorhinolaryngol Ital. -2012.- Vol.32(1).-P. 1–11
169. Campos, M.I. 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.- P.337-402
170. Cancer incidence in Five Continents // IARC. - 2007. - Vol. 9, № 160. – P.23-29
171. Chin, D. Novel markers for poor prognosis in head and neck cancer / D. Chin, G. M. Boyle, R. M. Williams // Int. J. Cancer. - 2005. - Vol. 113, № 5. - P. 789-797
172. Demarosi, F. Prevention and treatment of chemo- and radiotherapy-induced oral mucositis /F. Demarosi, C. Bez , A. Carrassi // Minerva Stomatol.-2002.- Vol. 51, № 5. –P. 173-186

173. Deng, H. The treatment of oral cancer: an overview for dental professionals / H. Deng, P. Sambrook, R. Logan // *A Cancer Journal for Clinicians*. –2011. -Vol. 56. –P. 244–252
174. Diaz-Montero, C.M. The glutathione disulfide mimetic NOV-002 inhibits cyclophosphamide-induced hematopoietic and immune suppression by reducing oxidative stress / C.M. Diaz-Montero, Y. Wang, L. Shao [et al.] // *Free Radic. Biol. Med.* – 2012. – Vol. 52, № 9. – P. 1560-1568
175. Dodd, M.J., Comparison of methods to determine the prevalence and nature of oral mucositis/ M.J.Dodd, N.C.Facione, S.L. Dibble // *Cancer Pract.* — 1996. — Vol. 4, № 6. — P. 312-318
176. Duncan, M. Oral and intestinal mucositis - causes and possible treatments / M. Duncan, G. Grant // *Aliment. Pharmacol. Ther.* - 2003. - Vol. 18, № 9. - P. 853-874
177. Eilers, J. Assessment and measurement of oral mucositis / J. Eilers, J. B. Epstein // *Semin. Oncol. Nurs.* - 2004. - Vol. 20, № 1. - P. 22-29
178. Elting, L. S. The burdens of cancer therapy. Clinical and economic outcomes of chemotherapy-induced mucositis / L. S. Elting, C. Cooksley, M. Chambers // *Cancer*. - 2003. - Vol. 98. - P. 1531-1539
179. Epperly, M. W. Intraoral manganese superoxide dismutase- plasmid/liposome (MnSOD-PL) radioprotective gene therapy decreases ionizing irradiation-induced murine mucosal cell cycling and apoptosis / M. W. Epperly, M. Carpenter, A. Agarwal // *In. Vivo*. - 2004. - Vol. 18, №4. -P. 401-410
180. Epstein, J. B. Managing pain in mucositis /J. B. Epstein, M. M. Schubert // *Semin Oncol Nurs.* - 2004. - Vol. 20. - P. 30-37
181. Epstein, J. B. Oropharyngeal mucositis in cancer therapy. Review of pathogenesis, diagnosis, and management / J. B. Epstein, M. M. Schubert // *Oncology (Huntingt)*. - 2003. - Vol. 17, №12. - P. 1767-1779
182. Epstein, J. B. Oral complications of cancer and cancer therapy: From cancer treatment to survivorship/ J. B. Epstein // *A Cancer Journal for Clinicians*. –2012. - Vol. 62. –P. 400–422

183. Epstein, J.B. Oral complications of cancer and cancer therapy. / J. B. Epstein, J.Thariat, R.J. Bensadoun // *Cancer*.- 2012.-Vol. 62, № 2.-P.400-422
184. Epstein, J.B. The correlation between epidermal growth factor levels in saliva and the severity of oral mucositis during oropharyngeal radiation therapy / J.B. Epstein, M. Gorsky, A. Guglietta [et al.] // *Cancer*. – 2000. – Vol. 89, № 11. – P. 2258-2265
185. Falli, C. Locoregionally advanced carcinoma of the oropharynx: conventional radiotherapy vs accelerated hyperfractionated radiotherapy vs concomitant radiotherapy and chemotherapy - a multicenter randomized trial/ C. Falli // *Update at 5 years. Radiotherapy and oncology*. - 2004. - Vol. 73. – P. 676
186. Ferreira, P. R. Protective effect of alpha-tocopherol in head and neck cancer radiation-induced mucositis: a double-blind randomized trial / P. R. Ferreira, J. F. Fleck, A. Diehl // *Head Neck*. - 2004. - Vol. 26, № 4. -P. 313-321
187. Fischer, K. Bendamustine combined with rituximab (BR) in first-line therapy of advanced CLL: A multicenter phase II trial of the German CLL Study Group (GCLLSG) / K. Fischer, P. Cramer, S. Stilgenbauer // *Blood*. – 2009. – № 89.-P. 114
188. Galbiatti, A. L. S. Head and neck cancer: causes, prevention and treatment / A. L. S. Galbiatti, J. A. Padovani-Junior, J. V. Maníglia, C. D. Soares Rodrigue; É.C. Pavarino, E. M. Goloni-Bertollo // *Braz. j. otorhinolaryngol*. -2013.-vol.79, № 2. - P.31-32
189. Galloway, T. Management and prevention of complications during treatment of head and neck cancer/ T.Galloway, R. Amdur, M.Posner, B. Brockstein, D. Briz, D. Deschler // *Up To Date*, Waltham, MA.- 2014.-Vol.64.-P.12
190. George, Z. A dose-volume histogram analysis of the PTV in patients with advanced head and neck cancer treated with concurrent chemoradiotherapy/ Z.George // *EJC*. – 2005.-oct. Vol. 3, №2. –P.27-28
191. Gibson, R.J. Technological advances in mucositis research: New insights and new issues\ R.J. Gibson, M. J. Bowen, D.Keefe // *Cancer Treatment Reviews*. - 2008/.-Vol.4.-P.12-18

192. Giles, F.J. A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, study of iseganan for the reduction of stomatitis in patients receiving stomatotoxic chemotherapy / F.J. Giles, R. Rodriguez, D. Weisdorf [et al.] // *Leukocyte Res.* – 2004. – Vol. 28. – P. 559-565
193. Grau, J. J. Multidisciplinary approach in advanced cancer of the oral cavity: outcome with neoadjuvant chemotherapy according to intention to treat local therapy. A phase II study / J. J. Grau, J. Domingo, J. L. Blanch // *Oncol.* - 2002. - Vol. 63, № 4. - P. 338-345
194. Hansen, E.K. Handbook of evidence-based radiation oncology\ E.K. Hansen, K. Eric Hansen// Mack III Roach. 2nd ed. Springer.- 2010. - P. 786
195. Harrison , J. S. Oral complications in radiation therapy / J. S. Harrison, R. A. Dale, C. W. Haveman // *Gen. Dent.* - 2003. - Vol. 51, № 6. - P. 552-560
196. Husaini, H. EORTC QOL rating, performance status, and oral outcomes in head-and-neck cancer patients treated with chemoradiation therapy/ H.Husaini, C.Lazarus, K.Hu [et al.]\\ *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*- 2013.- Vol.87.- P.441-442
197. Kaeting , M. Эволюция лечения В-клеточного хронического лимфолейкоза: американский подход / М. Kaeting. // *Злокачественные лимфомы.* –2010. – Vol. 64.- С. 6-9
198. Kalavrezos, N. Factors affecting swallow outcome following treatment for advanced oral and oropharyngeal malignancies / N. Kalavrezos [et al.] // *Head & Neck.* –2014. -Vol. 36. –P. 47–54
199. Kang, H.S. Noncancer-related health events and mortality in head and neck cancer patients after definitive radiotherapy/ H.S. Kang, J.L.Roh, S.Lee [et al.]// *A Prospective Study. Medicine(Baltimore).*-2016.-Vol.95, № 19.-2032 p.
200. Karina, M. Paclitaxel, cisplatin (DDP), leucovorin (LV) and continuous infusion fluorouracil (FU), (PaFleC), followed by concomitant chemoradiotherapy (CCRT) for locally far-advanced nonnasopharyngeal squamous cell carcinoma of the head and neck region (LA-SCCHN)/ M.Karina // *29th European Society of Medical Oncology Congress, 29 Oct.* - 2004. - 514 p.

201. Keefe, D.M. 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, № 5.- P.820–831
202. Keefe, D.M. The prevention and treatment of mucositis / D.M. Keefe, M.M. Schubert, L.S. Elting [et al.] // Cancer. – 2007. – Vol. 109. – P. 820-831
203. Keil, F. Induction chemotherapy with docetaxel, cisplatin and 5- fluorouracil followed by radiotherapy with cetuximab for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck / F. Keil, E. Selzer, A. Berghold [et 248 al.] // Eur. J. Cancer. – 2013. – Vol. 49. – P. 352-359
204. Khaw, A. Radiation-induced oral mucositis and periodontitis – proposal for an inter-relationship/ A.Khaw // Oral Diseases. –2014. -Vol. 20. –P. 7–18
205. Lalla, R.V. A systematic review of oral fungal infections in patients receiving cancer therapy / R.V. Lalla, M.C. Latortue, C.H. Hong [et al.] // Support Care Cancer. – 2010. – Vol. 18, № 8. – P. 985-992
206. Lalla, R.V. Oral mucositis / R.V. Lalla, D.E. Peterson // Dent. Clin. North. Am. – 2005. – Vol. 49, № 1. – P. 167-184. 300
207. Langius, J.A. Effect of nutrit interventions on nutritional status of with head and neck cancer receiving(radiotherapy: a systemic review/ J.A. Langius, M.C.Zandbergen, M.W. Van Tulder [et al.]\\ Clin.- 2013.-Vol. 32.- P.671-678
208. Lans, T. E. Complications in wound healing after chest wall resection in cancer patients; a multivariate analysis of 220 patients / T. E. Lans, C. van der Pol, M. W. Wouters // J. Thorac. Oncol. - 2009. - Vol. 4. - №5. - P. 639-643
209. Laskus, Z. Retrospective appreciation of results of treatment and early and late radiologic mucositis and other postradiological complications in patients with parotid gland cancer irradiated postoperatively / Z. Laskus, A. Kawecki // Otolaryngol. Pol. - 2004. -Vol. 58, № 2. - P. 297-304
210. Le, Q-T. Palifermin reduces sever 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
211. Leather, H.L. Infections following hematopoietic stem cell transplantation. Infections in the compromised host // H.L. Leather, J.R. Wingard // *Inf. Dis. Clin. of N Am.*-2001.-Vol. 15(2)-P.487-520
212. Lei, Chen. An integrated method for the identification of novel genes related to oral cancer/ Lei Chen, Jing Yang, Zhihao Xing, Fei Yuan, Yang Shu, YunHua Zhang, XiangYin Kong, Tao Huang, HaiPeng Li, Yu-Dong Cai// *PLoS One.* -2017.- Vol. 12(4).-P.175-185
213. Logan, R.M. Is the pathobiology of chemotherapy-induced alimentary tract mucositis influenced by the type of mucotoxic drug administered / R.M. Logan, A.M. Stringer, J.M. Bowen [et al.] // *Cancer Chemother. Pharmacol.* – 2009. – Vol. 63. – P. 239-251
214. Lu, J.J. Radiation Oncology: An Evidence-Based Approach/ J.J. Lu, L.W. Brady\\ New York.- 2008.- 657 p.
215. Manzano, M. Intestinal toxicity induced by 5-fluorouracil in pigs: a new preclinical model / M. Manzano, P. Bueno, R. Rueda [et al.] // *Chemotherapy.* – 2007. – Vol. 53. – P. 344-355
216. May, J. T. Intensity-modulated radiation therapy as primary treatment for oropharyngeal squamous cell carcinoma/ J. T.May // *Head & Neck.* –2013. - Vol. 35. -P. 1796–1800
217. Meropol, N.J. Randomized phase I trial of recombinant keratinocyte growth factor plus chemotherapy: potential role as mucosal protectant / N.J. Meropol, R.A. Somer, J. Gutheil [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2003. – Vol. 21. – P. 1452-1458
218. Moore, E.E. The roles of genetic and environmental factors on risk of cervical cancer: a review of classical twin studies/ E.E. Moore, J.D. Wark, J.L. Hopper, B. Erbas, S.M. Garland // *Cancer.* - 2012. –Vol.15. -P.79-86

219. Moore, K. Support needs and quality of life in oral cancer: a systematic review /K. Moore, P Ford, C. Farah// International Journal of Dental Hygiene. – 2014. -Vol. 12. –P. 36–47
220. Mortensen, H.R. Factors associated with acute and late dysphagia in the DAHANCA 6&7 randomized trial with accelerated radiotherapy for head and neck cancer/ H.R. Mortensen //Acta Oncol.- 2013.-Vol.52.-P.1535-1542
221. Mourad, W.F. Five-year outcomes of squamous cell carcinoma of the tonsil treated with radiotherapy/ W.F. Mourad, Hu K.S., Puckett L. [et al.] \\Am J Clini Oncol.- 2014.-Vol. 37.-P. 57-62
222. Nebert, D.W. Human cytochromes P450 in health and disease\ D.W. Nebert, K.Wikvall, W.L.Miller \\Philos. Trans. R. Soc. Lond. B: Biol. Sci.- 2013.-Vol.368.-P. 2012-2431
223. Nicolatou-Galitis, O. Systematic review of amifostine for the management of oral mucositis in cancer patients / O. Nicolatou-Galitis, T. Sarri, J. Bowen [et al.] // Support Care Cancer. – 2013. – Vol. 21. – P. 357-364
224. Nicole, L. Genetic determinants in head and neck squamous cell carcinoma and their influence on global personalized medicine/ L.Nicole, C.Andrew Birkeland, R.Carol Bradford, J. Chad Brenner//Cancer. -2016 .-Vol. 7(5-6).-P. 182–200
225. Paleri, V. Stragies to reduce long term postchemoradiation dysphagia in pati ith head and neck cancer: An evidence based review: Stragies to reduce dysphagia after chemoradiation/ V.Palери, J.W.G.Roe, P.Strojan// Head Neck.- 2014.-Vol.36.-P. 431-443
226. Panghal, M. Incidence and risk factors for infection in oral cancer patients undergoing different treatments protocols / M. Panghal, V. Kaushal, S. Kadayam, J.P. Yadav // BMC Oral Health. – 2012. – Vol. 20. – P. 12-22
227. Paris, F. Endothelial apoptosis as the primary lesion initiating intestinal radiation damage in mice / F. Paris, Z. Fuks, A. Kang [et al.] // Science. – 2001. – Vol. 293. – P. 293-297

228. Patel, A. Rat model against chemotherapy plus radiation-induced oral mucositis / A. Patel, S. Rajesh, V.M. Chandrashekhar [et al.] // Saudi Pharm. J. – 2013. – Vol. 21, № 4. – P. 399-403
229. Payakachat, N. S Late complications and long-term qua of life for survivors (more 5 years) with his of head and neck cancer. Ounpraseuth S/ N. S. Payakachat //Head Neck.-2013.-Vol. 35.-P.819-25
230. Pfreundschuh, M. Дозоинтенсивные режимы в лечении агрессивных лимфом / М. Pfreundschuh // Злокачественные лимфомы: сб. статей / под ред. член-корр.РАМН, проф. И.В. Поддубной – М.: Медиа Медика, 2010. – С.30-34
231. Pico, J.L. Mucositis: Its occurrence, consequences, and treatment in the oncology setting Avila/ J.L. Pico, A.Garavito, P.Naccache// Oncologist. – 1998. – Vol. 3. – P. 446-451
232. Platek, M. E. Quantification of the effect of treatment duration on local-regional fail-ure after definitive concurrent chemotherapy and intensity-modulated radiation ther-apy for squamous cell carcinoma of the head and neck/ M. E. Platek // Head & Neck. –2013. -Vol. 35. –P. 684–688
233. Plemons, J.M. Oral health care in cancer patients: you can make a difference / J.M. Plemons, K.V. Rankin, E. Benton [el al.] // Tex. Dent. J. – 2013. – Vol. 130, № 8. – P. 682-690
234. Prevost, V. Assessment of nutritional status and quality of life in patients treated for head and neck cancer/ V.Prevost, C.Joubert, N.Heutte, E.Babin \\ Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.- 2014.-Vol.131.-P.112-120
235. Redding, S. Candida dubliniens is in radiation-induced oropharyngeal candidiasis / S. Redding, C.W. Bailey, J.L. Lopez-Ribot [et al.] // Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endodontix. – 2001. – Vol. 91. – P. 659-662
236. Rosenthal, D.I. Strategies for managing radiation-induced mucositis in head and neck cancer/ D.I. Rosenthal, A .Trotti //Semin Radiate Oncol.- 2009.-Vol.19.-P. 29-34

237. Rubenstein, E.B. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis / E.B. Rubenstein, D.E. Peterson, M. Schubert [et al.] // *Cancer*. – 2004. – Vol. 100, № 9. – P. 2026-2046
238. Russi, E.G. Bio-radiation dermatitis: the need of a new grading: in regard to Bermier/ E.G. Russi// *Ann Oncol.*- 2011.-Vol. 22, № 10.-P. 2191-2200
239. Saarilahti, K. Comparison of granulocyte-macrophage colonystimulating factor and sucralfate mouthwashes in the prevention of radiation-induced mucositis: a double-blind prospective randomized phase III study / K. Saarilahti, M. Kajanti, T. Joensuu // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* - 2002. - Vol. 54, № 2. - P. 479-485
240. Schelenz, S. Epidemiology of oral yeast colonization and infection in patients with hematological malignancies, head neck and solid tumors / S. Schelenz, S. Abdullah, G. Gray [et al.] // *J. Oral Pathol. Med.* – 2011. – Vol. 40. – P. 83-89
241. Scully, C. Oral mucositis: a challenging complication of radiotherapy, chemotherapy and radiochemotherapy. Part 1: Pathogenesis and prophylaxis of mucositis / C. Scully, J. Epstein, S. Sonis // *Head & Neck*. – 2003. – Vol. 25. – P. 1057-1070
242. Scully, C. Oral mucositis: a challenging complication of radiotherapy, chemotherapy and radiotherapy. Part 2: Diagnosis and management of mucositis/ C.Scully, J.Epstein, S.Sonis // *Head & Neck*.- 2004.-1.-P.77-84
243. Senler, F.C. Characteristics of oropharyngeal *Candida* and bacterial colonization in cancer patients / F.C. Senler, S. Cakmakci, O.A. Akan [et al.] // *Int. J. Haematol. Oncol.* – 2012. – Vol. 22. – P. 1-7
244. Siegel, R.L. Cancer Statistics/ R.L. Siegel // *CA Cancer J Clin.*- 2017.- Vol.67 , № 1.-P. 7-30
245. Sonis, S. Gene expression changes in peripheral blood cells provide insight into the biological mechanisms associated with regimen-related toxicities in patients being treated for head and neck cancers / S. Sonis, R. Haddad, M. Posner [et al.] // *Oral Oncol.* – 2007. – Vol. 43, № 3. – P. 289-300

246. Sonis, S.T. New thought son the initiation of mucositis / S.T. Sonis // Oral Dis. – 2010. – Vol. 16, № 7. – P. 597-600
247. Sonis, S.T. Oral mucositis / S.T. Sonis // Anticancer Drugs. – 2011. – Vol. 22, № 7. – P. 606-612
248. Sonis, S.T. Oral mucositis in cancer therapy / S.T. Sonis // J. Support Oncol. – 2004. – Vol. 2. – P. 3-8
249. Sonis, S.T. 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
250. Sonis, S.T. The biologic role for nuclear factor-kappa B in disease and its potential in evolvment in mucosal injury associated with anti-neoplastic therapy / S.T. Sonis // Crit. Rev. Oral Biol. Med. – 2002. – Vol. 13. – P. 380-389
251. Sonis, S.T. The pathobiology of mucositis / S.T. Sonis // Nat. Rev. Cancer. – 2004. – Vol. 4. – P. 277-284
252. Stokman, M.A. Preventive intervention possibilities in radiotherapy- and chemotherapy-induced oral mucositis: results of meta-analyses / M.A. Stokman, F.K. Spijkervet, H.M. Boezen [et al.] // J. Dent. Res. – 2006. –Vol. 85, № 8. – P. 690-700
253. Stringer, A. Interaction between host cees and microbes in mucositis / A.M. Stringer // Nutrients. – 2013. – Vol. 5. – P. 1488-1499
254. Stringer, A.M. Irinotecan-induced mucositis manifesting as diarrhea corresponds with an amended intestinal flora and mucin profile / A.M. Stringer, R.J. Gibson, J.M. Bowen [et al.] // Int. J. Exp. Pathol. – 2009. – Vol. 90. – P. 489-499
255. The Global Burden of Cancer 2013\Global Burden of Disease Cancer Collaboration\ JAMA Oncol .-2015.-Vol.1(4).-P. 505-527
256. Treister, N. Mucositis: biology and management / N. Treister, S. Sonis // Curr. Opin. Otolaringol. Head Neck Surg. – 2007. – Vol. 15. – P. 123-129
257. Tsujimoto, H. Impact of Postoperative Infection on Long-Term Survival After Potentially Curative Resection for Gastric / H. Tsujimoto, T. Ichikura, S. Ono [et al.]

// Ann. Surg. Oncol.-2009.-Vol. 16.-P.311-318

258. Ulrich, CM. Pharmacogenetics of methotrexate: toxicity among marrow transplantation patients varies with the methylenetetrahydrofolatereductase C677T polymorphism. / C.M. Ulrich, Y. Yasui, R. Storb [et al.] // Blood.- 2001.- Vol.98.- P.231–234

259. Vera-Llonch, M. Oral mucositis in patients undergoing radiation treatment for head and neck carcinoma/ M.Vera-Llonch// Cancer.- 2006.-Vol.106.-P.329-362

260. Viet, C.T. Review of preclinical studies on treatment of mucositis in associated pain / C.T. Viet, P.M. Corby, A. Akinwandle [et al.] // J. Dent. Res. – 2014. –Vol. 93, № 9. – P. 868-875

261. Villa, A. Intraoral herpes simplex virus infection in a patient with common variable immunodeficiency / A. Villa, N.S. Treister // Oral Surg. Med. Pathol. Radiol. – 2013. – Vol. 116, № 4. – P. 277-279

262. Wang, Z. Protecting the oral mucosa in patients with oral tongue squamous cell carcinoma treated postoperatively with intensity-modulated radiotherapy: A randomized study / Z.Wang // The Laryngoscope. –2012. -Vol. 122. –P. 291–298

263. Xu, L. Investigation of the oral infections and manifestations seen in patients with advanced cancer / L. Xu, H. Zhang, J. Liu, X. Chen // Pak. J. Med. Sci. – 2013. – Vol. 29, № 5. – P. 1112-1115

264. Yoneda, S. Effects of oral care on development of oral mucositis and microorganisms in patients with esophageal cancer / S. Yoneda, S. Imai, N. Hanada [et al.] // Jap. J. Infect. Dis. – 2007. – Vol. 60, № 1. – P. 23-28

265. Zanger, U.M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation/ U.M. Zanger, M.Schwab// Pharmacol. Ther.- 2013.-Vol.138.-P. 103–141

266. Zhu, G. Asian expert recommendation on management of skin and mucosal effects of radiation, with or without the addition of cetuximab or chemotherapy, in treatment of head and neck squamous cell carcinoma/ G. Zhu// BMC Cancer.- 2016.- Vol.138.-P. 103–140

ПРИЛОЖЕНИЕ 1. ОПРОСНИК ЕВРОПЕЙСКОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ИССЛЕДОВАНИЙ В ЛЕЧЕНИИ РАКА EORTC - QLQ - C30 (VERSION 3.0)

Мы хотим задать Вам несколько вопросов, касающихся Вас и Вашего здоровья. Пожалуйста, ответьте самостоятельно на все вопросы, обведя кружком номер ответа, наиболее точно отражающего Вашу ситуацию. Здесь нет "верных" или "неверных" ответов. Вся предоставленная Вами информация будет сохранена в тайне.

Пожалуйста, укажите:

Ваши инициалы (первые буквы Ф.И.О.):

Дату рождения (день, месяц, год):

Сегодняшнюю дату (день, месяц, год):

№	Вопрос	Не было	Слегка	Существенно	Очень сильно
1	Испытываете ли Вы какие-нибудь затруднения при выполнении работы, требующей значительных физических усилий, например, когда несете тяжелую хозяйственную сумку или чемодан?	1	2	3	4
2	Испытываете ли Вы какие-нибудь затруднения, совершая длительную прогулку?	1	2	3	4
3	Испытываете ли Вы какие-нибудь затруднения, совершая небольшую прогулку на улице?	1	2	3	4
4	Должны ли Вы проводить в постели или в кресле большую часть дня?	1	2	3	4
5	Требуется ли Вам помощь при приеме пищи, одевании, умывании или пользовании туалетом?	1	2	3	4
6	Ограничивало ли Вас что-либо тем или иным образом при выполнении Вами Вашей работы или других повседневных дел?	1	2	3	4

7	Ограничивало ли Вас что-либо тем или иным образом при занятиях любимым делом или иным проведением свободного времени	1	2	3	4
8	Была ли у Вас одышка?	1	2	3	4
9	Нуждались ли Вы в отдыхе?	1	2	3	4
10	Был ли у Вас нарушен сон?	1	2	3	4
11	Была ли у Вас боль?	1	2	3	4
12	Было ли у Вас чувство слабости?	1	2	3	4
13	Было ли у Вас снижение аппетита?	1	2	3	4
14	Чувствовали ли Вы тошноту	1	2	3	4
15	Была ли у Вас рвота?	1	2	3	4
16	Был ли у Вас запор?	1	2	3	4
17	Был ли у Вас понос	1	2	3	4
18	Чувствовали ли Вы усталость?	1	2	3	4
19	Мешала ли Вам боль заниматься Вашими повседневными делами?	1	2	3	4
20	Было ли Вам трудно на чем-то сосредоточиться, например, читать газету или смотреть телевизор?	1	2	3	4
21	Испытывали ли Вы чувство напряженности?	1	2	3	4
22	Испытывали ли Вы чувство беспокойства?	1	2	3	4
23	Испытывали ли Вы чувство раздражения?	1	2	3	4
24	Испытывали ли Вы чувство подавленности	1	2	3	4
25	Было ли Вам трудно что-то вспомнить?	1	2	3	4
26	Мешало ли Ваше физическое состояние или проводимое лечение Вашей семейной жизни?	1	2	3	4
27	Мешало ли Вам Ваше физическое состояние или проводимое лечение появляться на людях (ходить в гости, в кино и т.д.)?	1	2	3	4
28	Вызывало ли у Вас Ваше физическое состояние или проводимое лечение денежные затруднения?	1	2	3	4

При ответе на последующие вопросы, пожалуйста, обведите кружком номер ответа в интервале от 1 до 7, который наиболее точно отражает Вашу

ситуацию. 1- Очень плохое, 7-Отличное								
29	Как бы Вы оценили в целом Ваше здоровье за последнюю неделю?	1	2	3	4	5	6	7
30	Как бы Вы оценили в целом Ваше качество жизни за последнюю неделю?	1	2	3	4	5	6	7