

Л. А. КАЗЕКО, М. И. ДЕГТЯРЁВА

**ОРАЛЬНЫЙ МУКОЗИТ:
КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА,
ЛЕЧЕНИЕ**

Минск БГМУ 2021

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
1-я КАФЕДРА ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ СТОМАТОЛОГИИ

Л. А. КАЗЕКО, М. И. ДЕГТЯРЁВА

**ОРАЛЬНЫЙ МУКОЗИТ:
КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА,
ЛЕЧЕНИЕ**

Учебно-методическое пособие



Минск БГМУ 2021

УДК 616.311-002-07-08(075.9)
ББК 56.6я73
К14

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве
учебно-методического пособия 21.10.2020 г., протокол № 12

Рецензенты: д-р мед. наук, проф. Т. Н. Манак; д-р мед. наук, проф.
И. О. Походенько-Чудакова

Казеко, Л. А.

К14 Оральный мукозит: клиника, диагностика, лечение : учебно-методическое пособие / Л. А. Казеко, М. И. Дегтярёва. – Минск : БГМУ, 2021. – 30 с.

ISBN 978-985-21-0943-7.

Отражены основы современных представлений об этиологии и патогенезе орального мукозита. Представлены основные классификации орального мукозита, а также подробно освещены современные методы диагностики и лечения орального мукозита.

Предназначено для слушателей факультета повышения квалификации.

УДК 616.311-002-07-08(075.9)
ББК 56.6я73

ISBN 978-985-21-0943-7

© Казеко Л. А., Дегтярёва М. И., 2021
© УО «Белорусский государственный
медицинский университет», 2021

ВВЕДЕНИЕ

В мире общее число новых случаев злокачественных новообразований области «голова и шея» с впервые установленным диагнозом составляет более 600 тыс. в год, число новых случаев опухолей гортани — 170 тыс. в год. Ежегодно от этих опухолей умирает более 250 тыс. человек.

Опухоли головы и шеи представлены новообразованиями, исходящими из разных тканей и органов, окружающих ротовую полость: собственно ротовой полости, ротоглотки, гортани, гортаноглотки, придаточных пазух носа, носовой полости, слюнных желез. Из всех видов злокачественных новообразований области «голова и шея» 90 % приходится на плоскоклеточный рак, который занимает шестое место в мире по распространенности и восьмое — по причине смертности.

В Республике Беларусь по состоянию на 2018 г. всего зарегистрировано 554,5 тыс. человек со злокачественными новообразованиями. Из них 18 тыс. приходится на рак области полости рта, включая язык, глотку и губы. Прирост новых случаев раковых заболеваний области полости рта составляет более 500 случаев в год. Ежегодно прирост онкологических заболеваний области «голова и шея» в Республике Беларусь составляет 3–5 %.

Несмотря на большие достижения в области ранней диагностики онкологических заболеваний, разработку новых методов лечения и профилактики, оптимизацию имеющихся клинических протоколов оказания медицинской помощи онкологическим пациентам, отмечается тенденция к усилению агрессивности противоопухолевого лечения. Лучевая терапия и/или химиотерапевтическое лечение при онкопатологии в области «голова и шея», по литературным данным, в 80–100 % случаев приводят к возникновению осложнений в полости рта.

Наиболее часто встречаемым и самым тяжелым осложнением противоопухолевого лечения в полости рта является **оральный мукозит**. Он возникает, когда клетки и ткани повреждаются радиационным облучением или действием высоких доз цитостатических препаратов, что не позволяет отличить «хорошие» нормальные клетки от «плохих» раковых клеток. В результате развивается воспалительный процесс — мукозит. Данная патология является самым тяжелым и наиболее часто регистрируемым осложнением противоопухолевого лечения новообразований области «голова и шея».

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Впервые оральный мукозит был описан в 1980 г. как побочный эффект лучевой терапии у онкологических пациентов. Он представляет собой повреждение тканей слизистой оболочки полости рта (СОПР) и возникает, как правило, остро, сопровождаясь воспалением СОПР, языка, гортаноглотки.

Оральный мукозит относится к эритематозным и язвенным поражениям СОПР, наблюдаемым у онкологических пациентов, получающих химиотерапию и/или лучевое лечение в области «голова и шея».

Оральный мукозит — острый процесс со сложным патогенезом, возникающий на фоне лучевого лечения области головы и шеи и/или цитотоксического действия ряда препаратов (фторурацил, блеомицин, цитарабин, доксорубицин, метотрексат, доцетаксел и паклитаксел) и приводящий к ранней гибели клеток базальной эпителиальной мембраны СОПР.

Частота встречаемости орального мукозита после проведения высокодозной лучевой терапии в области «голова и шея» варьирует по различным данным: развивается в 60–80 % случаев у взрослого населения и в 90 % — у детей. По данным Национального института рака (National Cancer Institute, USA), частота возникновения осложнений со стороны ротовой полости в виде мукозита достигает 100 %. В случае совместного применения лучевой терапии и химиолечения частота возникновения орального мукозита достигает 70 % и более. По данным Европейского общества медицинской онкологии, частота развития оральных мукозитов III–IV степени по шкале ВОЗ достигает 85 % у пациентов, получающих лучевую терапию на область «голова и шея», и 20 % — у пациентов с онкопатологией других областей. При проведении стандартного режима фракционирования постлучевой оральный мукозит возникает более чем в 60 % случаев, при «нетрадиционных» режимах или сочетанной терапии — в 100 % случаев.

Клиническое значение орального мукозита сегодня недооценивается многими медицинскими работниками, однако этого мнения, безусловно, не придерживаются пациенты, которые сообщают об оральном мукозите как об одном из самых тяжелых и изнурительных осложнений лечения рака. Тяжесть орального мукозита варьирует от легкой эритемы, вызывающей жжение слизистой оболочки, до обширных участков глубоких язв, требующих срочного и эффективного вмешательства (рис. 1).



Рис. 1. Клинические проявления орального мукозита

Оральный мукозит различной степени тяжести существенно повышает расходы на лечение, увеличивая продолжительность госпитализации и потребность в нутритивной поддержке и медикаментах, может привести к летальному исходу.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Исторической парадигмой патогенеза орального мукозита рассмотрены различные механизмы воздействия химиотерапии на СОПР.

Действие химиолучевой терапии направлено не только на уничтожение быстроделющихся клеток опухоли, оно также воздействует и на быстроделющиеся нормальные клетки, такие как эпителиальные клетки желудочно-кишечного тракта. Химиолучевая терапия вызывает неспецифическое повреждение ДНК клеток СОПР и их гибель, что, в свою очередь, ведет к истончению эпителия. В результате слизистая легко травмируется и утрачивает свою целостность (прямая стоматотоксичность). Бактериальная колонизация и вторичная инфекция вносят свой вклад в развитие орального мукозита.

Нейтропения, развивающаяся после химиотерапии, способствует инвазии оральных бактерий и грибов, активации вирусов (непрямая стоматотоксичность).

Постепенно оральный мукозит стали рассматривать как воспалительное осложнение повреждения базального слоя эпителия вследствие химиолучевой терапии, усугубляемое травмирующими факторами оральной среды. Позднее стало известно, что первые изменения при химиотерапевтическом оральном мукозите происходят не в эпителии, а в подслизистом слое СОПР еще до появления первых клинических признаков. Данные изменения включают апоптоз фибробластов и эндотелия, что ведет к изменению гормональной регуляции базального слоя эпителия (нарушается диффузия факторов роста из эндотелия сосудов к базальной мембране).

Механизм развития орального мукозита до конца не изучен, но известно, что он представляет собой сложный, многофакторный процесс, в котором подслизистая травма предшествует повреждению эпителиальных клеток (рис. 2).

Клетки СОПР обладают высокой способностью к клеточной регенерации, что является причиной ее высокой чувствительности к облучению. Во время лучевой терапии клетки базального слоя слизистой оболочки повреждаются и приводят к развитию воспалительного процесса — мукозита. Оральный мукозит может сопровождаться выраженным болевым синдромом, что вызывает необходимость применения сильных анальгетиков во время проведения лучевого лечения.

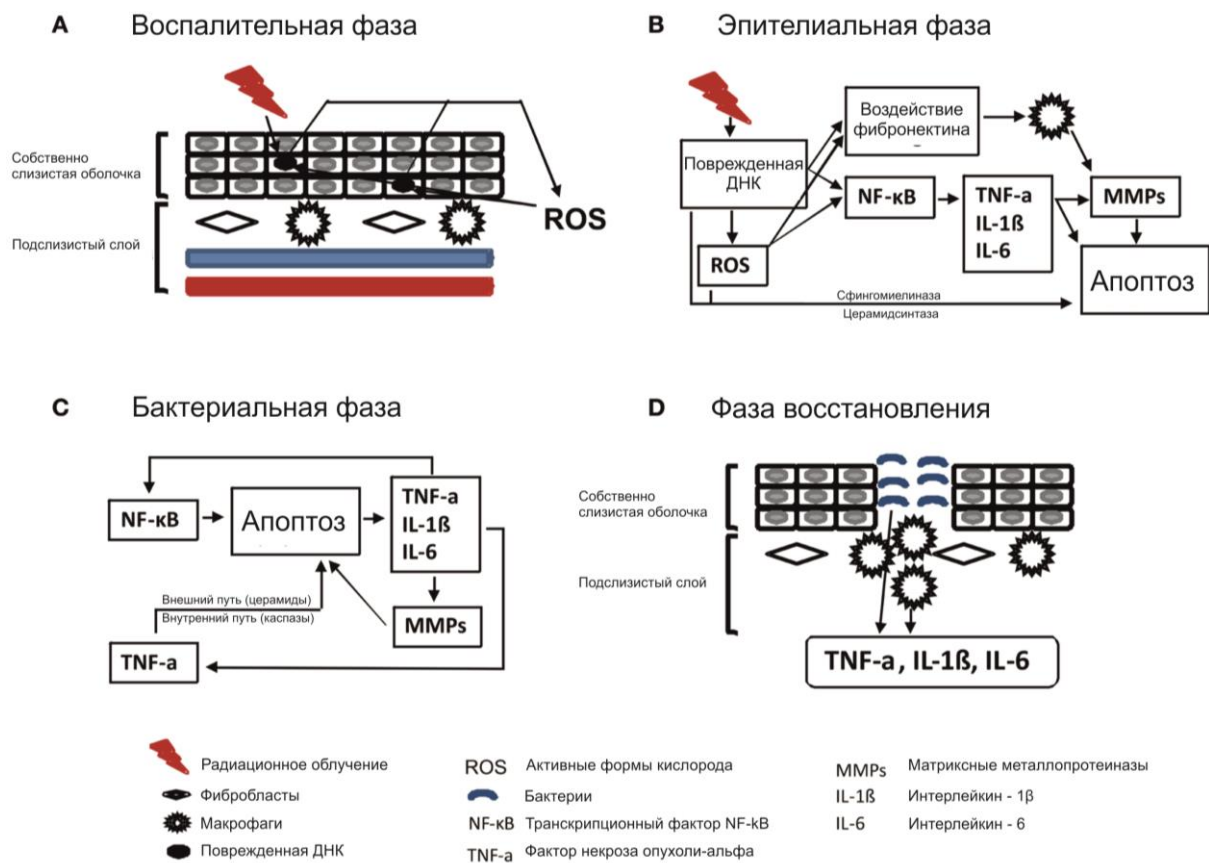


Рис. 2. Патогенез орального мукозита

Основные механизмы, участвующие в развитии постлучевого орального мукозита, представляют собой пятиступенчатую модель:

1. Инициация повреждения тканей под воздействием радиационного облучения в виде клеточного повреждения, приводящего к гибели базальных эпителиоцитов. Происходит генерация активных форм кислорода, что вызывает процесс передачи сигналов внутрь клетки и приводит к травме слизистой оболочки.

2. Помимо прямой гибели клеток, свободные радикалы активируют процесс передачи сигнала от рецепторов клеточной мембраны к внутренней части клетки, что приводит к выбросу провоспалительных цитокинов (TNF-α, IL-1β и IL-6), повреждению тканей и гибели клеток.

3. Воздействие провоспалительных цитокинов, таких как TNF-α, вырабатываемых, в основном, макрофагами, приводит к повреждению клеток слизистой оболочки, а также активирует молекулярные пути, которые усиливают повреждение слизистой (рис. 3).

4. Изъязвление и воспаление СОПР. Частично на основе продуктов метаболизма микрофлоры полости рта происходит появление воспалительного инфильтрата, связанного с изъязвлением СОПР.

5. Заживление, характеризующееся пролиферацией и восстановлением целостности эпителия (рис. 4).

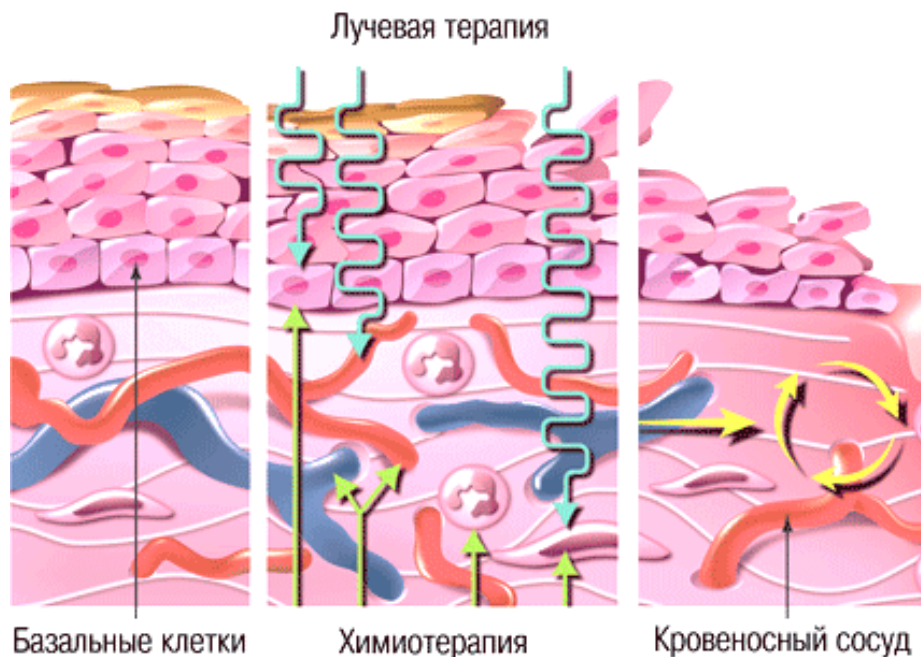


Рис. 3. Фазы патогенеза орального мукозита (фаза инициации, генерации сигналов, передачи сигналов и амплификации)

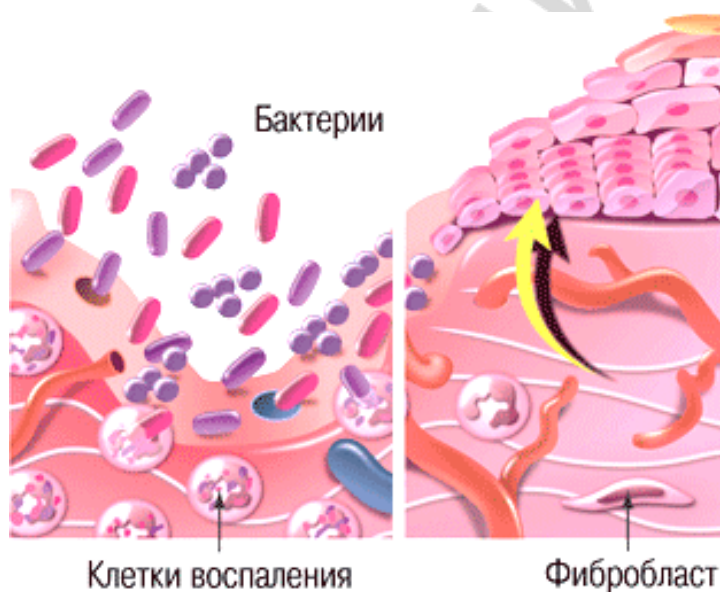


Рис. 4. Фазы патогенеза орального мукозита (фаза изъязвления и заживления)

СОПР в силу анатомо-гистологических особенностей выполняет ряд функций: защитную, пластическую, чувствительную, всасывающую. Обеспечение защитной функции возможно благодаря ряду ее свойств, в первую очередь непроницаемости для микроорганизмов и вирусов. Также это происходит за счет постоянной десквамации эпителия: вместе с чешуйками эпителия с поверхности слизистой оболочки удаляются микроорганизмы и продукты их жизнедеятельности. Важную роль в осуществлении защит-

ной функции играют лейкоциты, проникающие в полость рта через эпителий зубодесневого прикрепления.

Следует отметить, что в полости рта эпителиальные клетки некератинизированной слизистой оболочки имеют меньшее время регенерации — 14 дней, чем клетки ороговевающей слизистой — 24 дня. Следовательно, эффект терапии рака на некератинизированную слизистую оболочку более быстрый и поражает более глубокие ткани слизистой оболочки. Твердое небо, спинка языка и десна, как правило, сохраняются. Гибель клеток вызвана повреждением ДНК, апоптозом и внешним воздействием (клетки, которые непосредственно не облучаются или не являются мишенями химиотерапевтических препаратов, демонстрируют измененный ответ с точки зрения пролиферации, экспрессии генов и т. д.).

Несмотря на то, что клетки и ткани подслизистого слоя СОПР и эпителия быстро реагируют на лучевое и химиотерапевтическое лечение, клинический вид слизистой оболочки обманчиво «нормальный» во время первой фазы инициации (фаза первичного повреждения) (рис. 5, а).

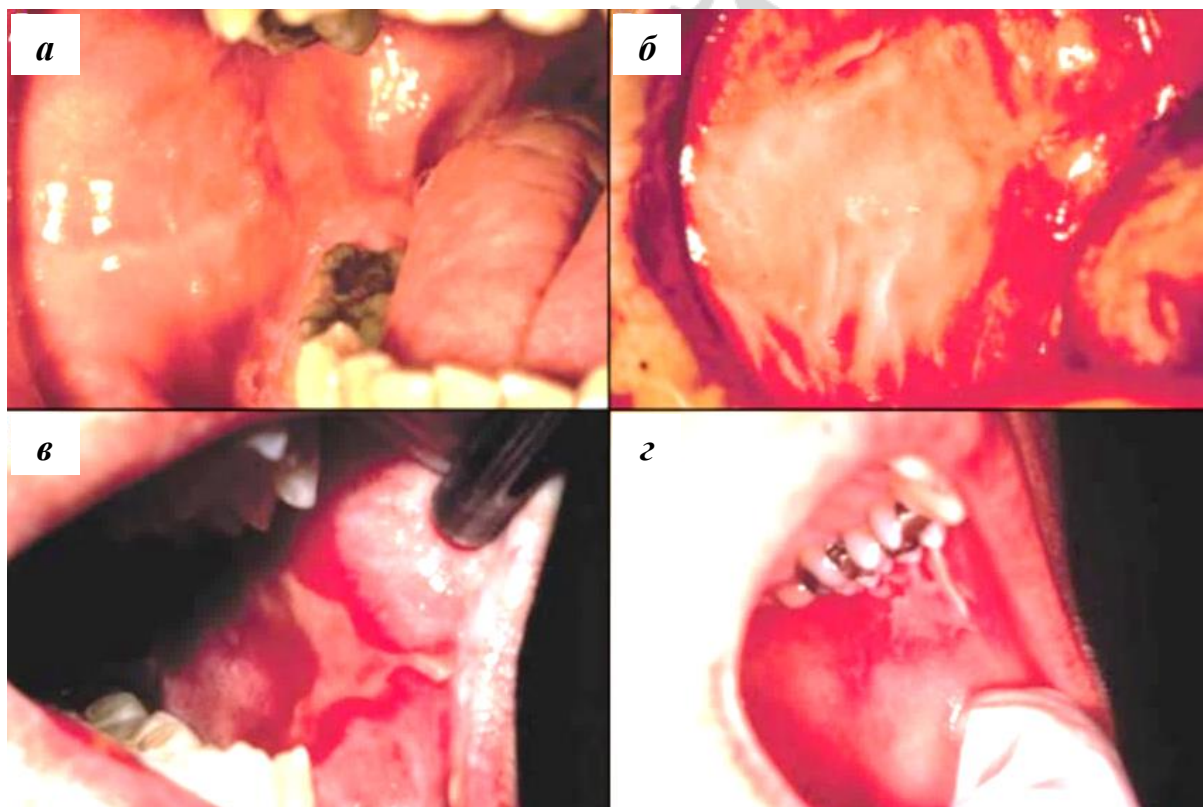


Рис. 5. Клиническая картина орального мукозита по стадиям:
а — фаза инициации; б — фаза передачи сигналов и амплификации; в — фаза изъязвления; г — фаза заживления

Ранние поверхностные изменения слизистой оболочки могут быть замечены во время передачи сигналов и фазы амплификации, но клиниче-

ская картина еще не четкая, так как процессы повреждения происходят под клетками эпителия: повреждение базальных клеток, апоптоз и гибель клеток (рис. 5, б). Последствия прямого и косвенного повреждения и гибели базальных клеток наиболее ярко проявляются в фазе изъязвления. Это наиболее «симптоматическая» фаза орального мукозита (рис. 5, в). Спустя 2–4 недели наблюдается фаза «спонтанного» заживления (рис. 5, г).

ФАКТОРЫ РИСКА

Оральный мукозит может протекать в различной степени тяжести в зависимости от дозы и продолжительности химиотерапевтического лечения и длительности лучевого облучения. Многие факторы риска объясняют тяжесть его течения. *Возраст, ксеростомия, нейтропения, неполноценное питание, хронические травмы СОПР, плохая гигиена полости рта и заболевания периодонта* вносят свой вклад в тяжесть течения заболевания.

Молодые пациенты подвергаются повышенному риску из-за более высокой скорости митоза клеток эпителия. Повреждения заживают быстрее по той же причине. Напротив, пожилые пациенты, проходящие химиотерапию или лучевое лечение, также подвергаются более высокому риску из-за снижения скорости процессов регенерации.

Слюна является ключевым регулятором здоровья полости рта. Терапия рака может привести к изменениям в слюне, приводящим к увеличению микробной нагрузки, изменению микробной флоры и физиологии полости рта. Радиация разрушает серозную оболочку клетки слюнных желез, так как они более радиочувствительны, чем слизистые клетки. Следовательно, уменьшается количество слюны и она становится более вязкой. Буферная способность слюны снижается. Наблюдается сдвиг рН в среднем от 6,5 до 5,5, что может привести к началу деминерализации зубов. Недостаток слюны приводит к затруднению глотания, боли и травме СОПР. Также сообщается о случаях гиперсаливации вязкой слюны с неприятным вкусом; попытки проглотить такую слюну вызывают рвоту, что провоцирует сиалорею.

Также слюна играет роль в противомикробной защите, которая значительно снижается. Как правило, состояние улучшается после завершения курса химиотерапии или облучения, однако в некоторых случаях качество слюны не улучшается, что связано с необратимым повреждением ткани слюнных желез.

Нейтропения диагностируется, если количество нейтрофилов в крови меньше $1500/\text{мм}^3$, и считается тяжелой, если количество нейтрофилов меньше $500/\text{мм}^3$ — распространенный побочный эффект химиотерапии. Это также может произойти, если облучение проводится в нескольких активных участках пролиферации костного мозга. Фебрильная нейтропе-

ния — это состояние, при котором лихорадка ассоциируется с нейтропенией. Это считается чрезвычайной онкологической ситуацией, поскольку указывает на системную инфекцию. Хотя это состояние не поддается профилактике, его можно лечить без серьезных осложнений путем быстрой диагностики, госпитализации и введения антибиотиков. В таком случае изъязвленная слизистая оболочка становится «входными воротами» для проникновения микроорганизмов, а системная циркуляция вызывает септицемию.

Недоедание — состояние отрицательного энергетического и питательного баланса, которое ухудшает иммунный ответ и увеличивает любую связанную с лечением заболеваемость. Рак — это заболевание, характеризующееся изменением обмена веществ, усилением воспаления и катаболизма, приводящих к анорексии и прогрессирующей кахексии. Цитотоксичность, вызванная терапией рака, может еще больше ухудшить состояние питания пациента.

Соединительная ткань СОПР является гибкой и эластичной для размещения пищевого комка с целью его измельчения и глотания. Это делает слизистую более склонной к травматическому повреждению. Острые края зубов, дефектные реставрации, некачественные ортопедические конструкции, грубая и горячая пища могут травмировать слизистую оболочку. Поскольку слизистая постепенно становится тонкой и рыхлой во время лучевой терапии и химиотерапии, даже разговор, жевание и глотание могут вызвать травму. Это приводит к потере барьерной функции, возникновению воспаления.

Также факторы риска, предрасполагающие человека к возникновению осложнения химиолучевого лечения в виде орального мукозита, могут быть разделены на **местные и системные** (рис. 6), однако они не являются изолированными друг от друга. К местным факторам риска относятся *состояние гигиены полости рта, скорость слюноотделения, наличие дефектов реставраций зубов, а также наличие съемных и несъемных ортопедических конструкций в полости рта*. Считается, что уровень гигиены полости рта напрямую влияет на степень выраженности орального мукозита. Поддержание правильного протокола гигиены полости рта способствует уменьшению микробной флоры и поддержанию оптимального pH. Рекомендуется регулярная чистка мягкой щеткой и неабразивной зубной пастой стандартным методом чистки зубов. Зубная паста со фтором рекомендуется пациентам, проходящим лучевую и/или химиотерапию. Зубная нить не рекомендуется к использованию во время лечения, если десна воспалена и имеет тенденцию сильно кровоточить. Наличие очагов хронической инфекции, локализующихся в периапикальной области, периодонтальных карманах, представляет наибольшую опасность для здоровья и жизни пациента.

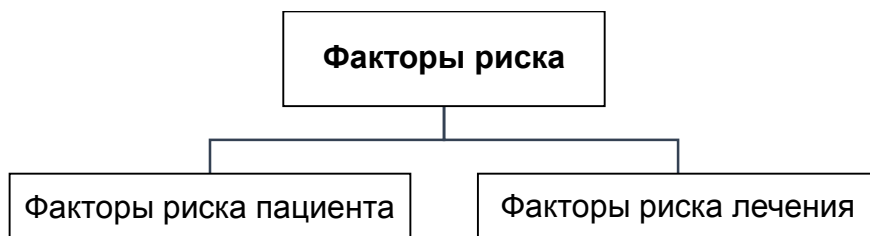


Рис. 6. Факторы риска орального мукозита

Основными предрасполагающими системными факторами являются *вид опухоли и стадия развития, схема проводимого лечения, степень гранулоцитопении во время лечения, нутритивный статус и генетическая предрасположенность пациента*. Лица женского пола и молодого возраста более склонны к возникновению орального мукозита, что объясняется физиологическими особенностями строения слизистой оболочки у лиц более старшего возраста (старше 50 лет). Риск развития мукозита у пациентов предопределяется генетически с точки зрения метаболизма противоопухолевых препаратов и реакции слизистой оболочки на лучевую терапию. Применение таких лекарственных препаратов, как антидепрессанты, гипотензивные препараты, опиаты и седативные средства косвенно увеличивает риск возникновения орального мукозита в связи с их отрицательным влиянием на слюноотделение. Риск возникновения орального мукозита напрямую зависит от проведенного противоопухолевого лечения, интенсивности и режима фракционирования. Проведение комбинированного лечения в виде, например, сочетания лучевого лечения и химиотерапии увеличивает риск возникновения орального мукозита III–IV степени.

КЛАССИФИКАЦИЯ

На сегодня существует несколько систем классификации орального мукозита, но лишь некоторые из них стандартизированы. Для оценки мукозита обычно используются шкалы токсичности ВОЗ, Национального института рака США и классификация радиационной терапии онкологической группы.

Классификация ВОЗ выделяет 4 степени тяжести течения орального мукозита (табл. 1):

- I степень — незначительная гиперемия и отечность СОПР, безболезненные единичные язвы;
- II степень — болезненная эритема, единичные язвы, процесс употребления пищи безболезненный;
- III степень — сильные изъязвления СОПР, невозможность употребления твердой пищи;
- IV степень — сильные боли, питание становится парентеральным.

Степени тяжести орального мукозита по классификации ВОЗ

Степень тяжести орального мукозита	Клинические проявления	Клиническая картина
I степень	Незначительная гиперемия СОПР. Дискомфорт во время акта жевания. Возможно появление первых язв	
II степень	Эритема. Язвы. Способность глотать твердую пищу сохранена	
III степень	Язвы. Обширная эритема. Проглатывание твердой пищи затруднено	
IV степень	Обширное повреждение слизистой оболочки. Употребление пищи невозможно	

Классификация Национального института рака (Common Toxicity Criteria version 4 (USA)) также применяется достаточно часто и выделяет 4 степени тяжести течения мукозита:

- 1-я степень — бессимптомное течение;
- 2-я степень — умеренные боли, питание не затруднено;
- 3-я степень — сильные боли, питание затруднено;
- 4-я степень — жизнеугрожающее состояние.

5 степеней тяжести выделяет **диагностическая шкала оценки степени тяжести орального мукозита**, разработанная Американской онкологической группой по радиационной терапии (Radiation Therapy Oncology Group — RTOG) для оценки изменений СОПР (табл. 2).

Таблица 2

Диагностическая шкала оценки степени тяжести орального мукозита

Степень выраженности орального мукозита (grade)	Клинические проявления
1-я	Слабовыраженная эритема. Сухая десквамация
2-я	Очаговый мукозит. Умеренно выраженная эритема. Десквамация. Умеренный отек
3-я	Выраженный фибринозный мукозит. Влажная десквамация. Кровотечения, вызванные незначительной травматизацией слизистой оболочки
4-я	Некроз и изъязвление СОПР. Самопроизвольные кровотечения
5-я	Смерть пациента

ДИАГНОСТИКА

Клиническое стоматологическое обследование пациентов с оральным мукозитом проводится в соответствии с рекомендациями ВОЗ (2013, 5-е изд.) и клиническим протоколом диагностики и лечения пациентов (взрослое население) на терапевтическом стоматологическом приеме в амбулаторных условиях районных, областных и республиканских организаций здравоохранения, утвержденным приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 1245 от 26.12.2011 г.

Различают ранние и поздние диагностические критерии поражения СОПР. К ранним относят сухой и влажный эпителииты, к поздним — атрофический эпителиит, лучевой фиброз, язвы СОПР (с преобладанием процессов альтерации).

Главную роль в поражении СОПР имеет сосудистый фактор, что обусловлено изменением проницаемости сосудов. Изменения в микроциркуляции приводят к гипоксии и нарушению трофики тканей, подвергшихся высокодозной лучевой терапии и/или цитотоксическому действию химиотерапевтических препаратов, с последующей структурной деградацией СОПР.

АЛГОРИТМ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТА С ОРАЛЬНЫМ МУКОЗИТОМ

Алгоритм диагностики заболеваний и патологических состояний, сопровождающихся наличием элементов поражения СОПР, был разработан и предложен 1-й кафедрой терапевтической стоматологии БГМУ (2012, 2017).

При первичном посещении пациента врач-стоматолог:

1. Проводит клиническое обследование, которое включает:

1.1. Опрос:

– жалобы (жжение, боль, сухость, наличие элементов поражения, дискомфорт и др.);

– анамнез стоматологического здоровья: начало заболевания, наличие факторов риска и местных предрасполагающих факторов, вредных привычек (курения), осложнения кариеса, болезней тканей периодонта, других заболеваний СОПР, проведенное ранее лечение и его эффективность;

– анамнез общего здоровья пациента: перенесенные заболевания, сопутствующие заболевания, наличие вторичного иммунодефицита, аллергический фон организма, прием лекарственных средств (кортикостероидов, антибиотиков, цитостатиков), профессиональные вредности, особенности питания, стресс.

1.2. Визуально-инструментальное обследование челюстно-лицевой области, слизистой рта, периодонта, твердых тканей зубов:

– экстраоральный осмотр (конфигурация лица, цвет кожных покровов, пальпация лимфатических узлов, состояние височно-нижнечелюстного сустава);

– периоральный осмотр (носогубные складки, красная кайма и кожа вокруг губ, физиологическое дыхание);

– интраоральный осмотр СОПР по анатомо-топографическим зонам (комиссуры и слизистая оболочка губ, щек справа и слева, слизистая вестибулярных и оральных поверхностей альвеолярного отростка верхней и нижней челюстей, переход в область ротоглотки — твердое и мягкое небо, зев, все поверхности языка, дно полости рта) с детальной оценкой элементов поражения (изменение цвета (белые, красные, сочетанные); изменения рельефа (гладкие, возвышающиеся); нарушение целостности эпителия; локализация; форма, размер, глубина поражения; изменение фона при- и подлежащей слизистой (гиперемия, отек, уплотнение и др.); болезненность (пальпация в сопоставлении с окружающими тканями); контуры и площадь поражений);

– оценка состояния тканей периодонта (наддесневые и поддесневые зубные отложения, воспаление десны, наличие периодонтальных карманов, рецессия десны, подвижность, патологическая миграция зубов);

– оценка состояния твердых тканей зубов, протезов и зубных рядов;

– определение очагов одонтогенной инфекции (апикальные периодонтиты, болезни тканей периодонта) — об их наличии судят по результатам лучевой диагностики (дентальным рентгенограммам, панорамным и компьютерным томограммам зубов);

– прикус, состояние уздечек, архитектоника мягких тканей преддверия и дна полости рта;

– состояние слюнных желез и их протоков.

1.3. Индексную оценку стоматологического статуса (состояние гигиены полости рта — индекс ОНI-S (J. C. Green, J. R. Vermillion, 1964); выраженность изменений на дорсальной поверхности языка — индекс дорсальной поверхности языка (ИДПЯ) (Л. А. Иванова, Т. Л. Рединова, 2010); состояние тканей периодонта — индекс КПИ (П. А. Леус, 1988); индекс воспаления слизистой (ИВС) (А. С. Рутковская и соавт., 2014); кариозные поражения и их осложнения — индекс КПУ (H. Klein, С. E. Palmer, J. W. Knutson, 1938).

2. Ставит предварительный диагноз на основании клинического обследования.

3. Оказывает неотложную помощь по показаниям. Устраняет боль и воспаление.

4. Нормализует гигиену рта. Формирует мотивацию, дает рекомендации по уходу за полостью рта, осуществляет подбор средств гигиены, профессиональную гигиену (по возможности).

5. Устраняет ятрогенные и другие факторы риска. Мотивирует к отказу от вредных привычек, шлифует острые края зубов, пломб, корректирует ортопедические конструкции.

6. Направляет пациента на обследование общего состояния здоровья в учреждения здравоохранения по месту его жительства:

– для исключения других заболеваний СОПР (онкологических, эрозивно-язвенных и др.), проведения цитологического исследования, биопсии, исследования реакции на стоматологические материалы;

– для определения соматического статуса к врачу-терапевту и другим врачам-специалистам (включает общий и биохимический анализ крови, исследование крови на глюкозу, определение вторичного иммунодефицита и нарушения обмена веществ, показателей гормонов щитовидной железы, флюорографию, осмотр гинеколога (для женщин) и исключение специфических инфекций (ВИЧ, хламидийной, сифилиса, гепатита и др.)).

7. Заполняет учетно-отчетную документацию (формы, утвержденные Министерством здравоохранения Республики Беларусь):

– стоматологическую амбулаторную карту (форма № 43/у-10);

– листок ежедневного учета работы врача-стоматолога (фельдшера зубного) (форма № 037/у-10);

– дневник учета работы врача-стоматолога (фельдшера зубного) (форма № 039/у-10).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Первыми признаками и симптомами орального мукозита являются **покраснение и отек слизистой оболочки**, ощущение жжения, появление повышенной чувствительности к различным раздражителям (горячая, острая пища и др.) (рис. 7).



Рис. 7. Клинические проявления орального мукозита

Оральный мукозит клинически представляет собой *эритему СОПР*, которая в большинстве случаев прогрессирует и приводит к появлению эрозий и очагов изъязвления. Эритематозные участки могут прогрессировать с образованием *белых приподнятых десквамативных очагов и болезненных язв*. В дальнейшем язвы покрываются белой фибринозной псевдомембраной. Поражения начинают свое *обратное развитие только спустя минимум 4–6 недель* после последней высокой дозы лучевого лечения.

Эритематозные участки могут перерасти в белые десквамативные пятна и впоследствии в болезненные язвы. Последние не только часто вторично инфицируются, но и ухудшают питание и потребление жидкости, что приводит к недоеданию и обезвоживанию, которые еще больше мешают регенерации слизистой оболочки. Подвижная некератинизированная слизистая оболочка мягкого неба, щек и губ, вентральная поверхность языка и полость рта наиболее уязвимы к прямой стоматотоксичности, в то время как десна, дорсальная поверхность языка или твердое небо редко страдают — из-за их более медленной скорости клеточного оборота. Повреждения, как правило, появляются в одном и том же месте в каждом эпизоде мукозита при перерывах в лечении и его повторном возникновении. Поражения СОПР обычно исчезают без образования рубцов в течение примерно 4–6 недель после последней дозы стоматотоксической химиотерапии или лучевого облучения.

Следует отметить, что оральный мукозит, индуцированный химиолучевым лечением и лучевой терапией, имеет некоторые различия (табл. 3). Так, оральный мукозит, вызванный химиотерапией, как правило, ограничивается поверхностями полости рта с неороговевающим эпителием (боковой и вентральной поверхностями языка и слизистой мягкого неба). Язвы, как правило, возникают в течение двух недель после начала химио- или химиолучевой терапии.

Скорость возникновения и выраженность лучевого орального мукозита зависят от дозы лучевого воздействия. Установлено, что при облучении

СОПР в еженедельных суммарных дозах 9,5–10 Гр возникает риск развития воспаления слизистой оболочки у радиочувствительных пациентов.

Таблица 3

Различия между оральным мукозитом, индуцированным химиотерапией и лучевым лечением

Оральный мукозит, индуцированный химиотерапией	Оральный мукозит, индуцированный лучевым лечением
Вследствие системного введения препарата очаги поражения не являются узкоспецифичными, могут <i>возникать билатерально</i> в полости рта. <i>Поражает некератинизированную слизистую оболочку</i> (боковую границу и ventральную поверхность языка, дно полости рта, слизистую оболочку щек и мягкое небо)	Ограничивается слизистой оболочкой <i>в области облучения</i>
<i>Острое начало.</i> Возникает в течение 4–5 дней после инфузии и изъязвляется через 5 дней	<i>Скрытое начало.</i> Изменения слизистой оболочки происходят в конце 1-й недели и достигают пика в конце 3-й недели после достижения кумулятивного эффекта в суммарной очаговой дозе 30 Гр
Заблеваемость выше и тяжелее при применении отдельных препаратов, таких как <i>антиметаболиты</i> и <i>алкилирующие агенты</i> . Тяжесть заболевания пропорциональна нейтропении и токсичности препарата	Тяжесть заболевания пропорциональна <i>дозировке, длительности и полю облучения</i>
Исчезает постепенно через 2–3 недели при отсутствии угнетения костного мозга	Заживает в течение 2 месяцев
Заживает спонтанно <i>без образования рубцов</i>	В качестве последствий слизистая оболочка может стать <i>атрофичной, относительно аваскулярной, фиброзной</i> и более склонной к развитию хронических язв

Болевой синдром при оральном мукозите может быть достаточно сильно выражен. Пациенты с III–IV степенью тяжести испытывают затруднения при открывании рта, избегают актов глотания из-за страха испытать боль (рис. 8). Болевые ощущения усиливаются при наличии выраженной ксеростомии.

Клиническое течение мукозита полости рта может осложняться присоединением вторичной инфекции, особенно у пациентов с иммуносупрессией. Чаще всего присоединяются вирусные инфекции (вирус простого герпеса и др.) и грибковые инфекции (*candida albicans* и др.), что затрудняет своевременную диагностику и лечение.

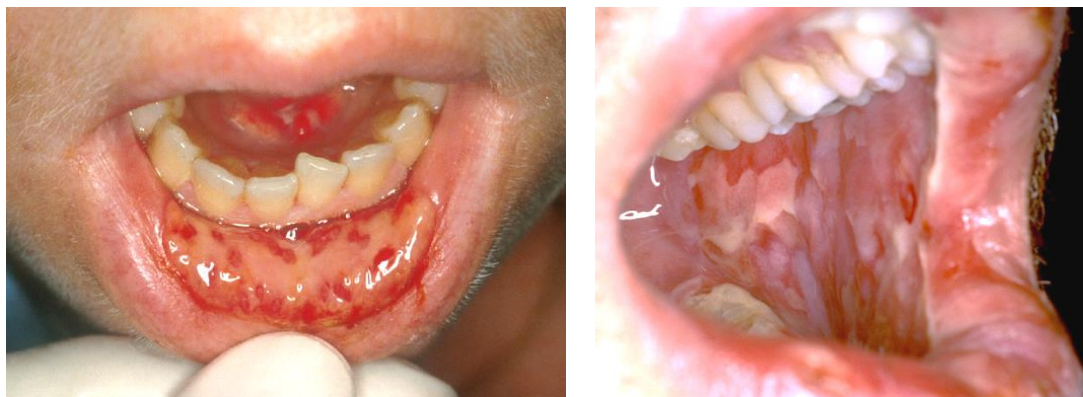


Рис. 8. Оральный мукозит III–IV степени тяжести

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Диагностика орального мукозита основывается на данных истории заболевания, жалобах пациента и клинических признаках, описанных выше. Важно отличать изменения слизистой оболочки полости при оральном мукозите от других схожих с ним заболеваний.

Оральный мукозит:

- *этиология*: следствие воздействия химиолучевого лечения;
- *клиническая картина*: диффузная гиперемия СОПР, множественные язвы, характерно располагающиеся по линии смыкания зубов, выраженный болевой синдром (рис. 9);
- *лечение*: симптоматическая терапия (НПВС, сильные анальгетики), коррекция гигиены полости рта.



Рис. 9. Оральный мукозит

Хронический рецидивирующий афтозный стоматит:

- *этиология*: до конца не установлена;
- *клиническая картина*: рецидивирующее высыпание афт и язв, длительное течение, периодическое обострение (рис. 10);
- *лечение*: комплексное — общее и местное: десенсибилизирующая терапия, общеукрепляющая терапия, антисептическая обработка СОПР.



Рис. 10. Хронический рецидивирующий афтозный стоматит

Герпетический гингивостоматит:

- *этиология*: HSV-1 (вирус простого герпеса);
- *клиническая картина*: одиночные или сгруппированные везикулярные высыпания (рис. 11);
- *лечение*: местное; антисептическая обработка, противовирусная терапия (ацикловир, валацикловир и др.).



Рис. 11. Герпетический гингивостоматит

Кандидоз СОПР:

- *этиология*: грибы Candida;
- *клиническая картина*: «красные» и «белые» поражения СОПР (рис. 12);
- *лечение*: местное; антисептическая обработка, антимикотики (нистагин, флуконазол и др.).

Травма от использования ортопедических конструкций:

- *этиология*: некорректная ортопедическая конструкция;
- *клиническая картина*: характерны наличие раздражающего фактора, болезненность участка поражения, наличие болезненного инфильтрата (рис. 13);
- *лечение*: устранение травмирующего фактора.



Рис. 12. Кандидоз слизистой оболочки полости рта



Рис. 13. Травма от использования ортопедических конструкций

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

На сегодня нет ни одного лекарственного препарата, одобренного FDA (U.S. Food and Drug Administration) для лечения орального мукозита. Уменьшение тяжести клинических симптомов и предотвращение осложнений орального мукозита, включая пищевую поддержку, обезболивание, профилактику и/или лечение вторичных инфекций, считаются основными методами профилактики и лечения орального мукозита.

Методы лечения и профилактики, которые были исследованы и/или применялись в практическом здравоохранении для купирования орального мукозита, сегодня обсуждаются в контексте недавно обновленных научно обоснованных доклинических и клинических исследований.

Индивидуальная гигиена полости рта

Важным в лечении орального мукозита является правильный уход за полостью рта, так как хорошая гигиена полости рта способствует сохранению здоровья слизистой оболочки, ее целостности и функциональности.

Цель индивидуальной гигиены заключается в *снижении воздействия микрофлоры полости рта*. Независимо от степени тяжести орального мукозита гигиена полости рта имеет основополагающее значение для уменьшения влияния бактериальной флоры полости рта, уменьшения болевых симптомов и кровотечений, связанных с противоопухолевой терапией. Для этого всем пациентам рекомендуется использовать стандартный протокол по уходу за полостью рта, включающий чистку зубов 2 раза в день с использованием новой зубной щетки на каждом курсе химиотерапии, ежедневное использование зубной нити, применение стандартного метода чистки зубов (рис. 14). Зубные протезы следует снимать и мыть через 30 мин после еды и на ночь. При оральном мукозите III и IV степени тяжести пациент обычно чувствует сильные болевые ощущения и не может чистить зубы. В таких случаях пациенту рекомендуется полоскать полость рта 0,9%-ным физиологическим раствором 4–6 раз в день и, по возможности, протирать зубы марлевым тампоном.



Рис. 14. Средства для индивидуальной гигиены полости рта

Еще одно связанное с гигиеной вмешательство, показанное для предотвращения вызванного химиотерапией орального мукозита, — это полоскание полости рта. Сегодня ни один раствор для полоскания полости рта не имеет достаточной доказательной базы эффективности в предотвращении орального мукозита. Тем не менее активно используются ополаскиватели для полости рта, которые не требуют высоких технологий, легко применяются в медицинской практике и могут способствовать улучшению качества жизни пациентов, страдающих этой проблемой. Одним из таких препаратов с антимикробной активностью, используемых для полоскания полости рта, является *0,12%-ный раствор хлоргексидина биглюконата* (рис. 15). Он действует на мембрану микробной клетки, подавляя ее специфические ферменты. Тем не менее из-за наличия побочных эффектов, таких как изменение цвета зубов, увеличение наддесневого камня и измене-

ние вкуса, его длительное применение противопоказано. Хотя 0,12%-ный раствор хлоргексидина биглюконата не эффективен для профилактики возникновения орального мукозита, его антимикробное действие позволяет уменьшить тяжесть его течения, позволяя пациентам чувствовать себя более комфортно и избегать перерывов в противоопухолевой терапии. Также активно применяются полоскания полости рта *0,9%-ным физиологическим раствором*, который не раздражает слизистую оболочку и не изменяет рН слюны.



Рис. 15. Растворы для полоскания полости рта

КУПИРОВАНИЕ БОЛЕВОГО СИНДРОМА

Основным симптомом орального мукозита, значительно снижающим качество жизни онкологических пациентов, является боль. Болевой синдром достаточно выражен и влияет на прием пищи, речь, уход за полостью рта и качество жизни. В схему лечения могут быть включены как полоскания «болтушками» с местными анестетиками (лидокаин, Ксилокаин, бензокаин, диклонин, Димедрол), так и системные анальгетики морфинового ряда.

НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Данная группа препаратов помогает своевременно купировать выброс провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1 β и IL-6), которые приводят к повреждению СОПР и гибели клеток. *Бензидамина гидрохлорид* (рис. 16, а) подавляет провоспалительные цитокины. Использование его для полосканий полости рта уменьшает степень выраженности мукозита у онкологических пациентов с раком области головы и шеи, получающих в качестве противоопухолевого лечения лучевую терапию. К новым препаратам для подавления провоспалительных цитокинов относится *Saforis* (MGI Pharma), пероральная суспензия L-глутамина, одобренная FDA, которая усиливает поглощение этой аминокислоты эпителиальными клетками. Глутамин способен снижать степень травматизации СОПР за счет снижения продук-

ции провоспалительных цитокинов и цитокинов, связанных с апоптозом, и может способствовать заживлению, увеличивая синтез фибробластов и коллагена.



Рис. 16. Нестероидные противовоспалительные препараты:
а — бензидамина гидрохлорид; б — амифостин

Еще одним цитопротектором является *амифостин* (рис. 16, б), представляющий собой органический тиофосфат, который после дефосфорилирования в эндотелиоцитах превращается в тиол, отдающий ионы водорода для связывания некоторых цитостатиков и свободных радикалов.

Отдельно стоит отметить применение *пентоксифиллина* (рис. 17) для профилактики развития орального мукозита. Он снижает частоту и тяжесть всех основных осложнений, возникающих на фоне проведения химиотерапевтического лечения и/или высокодозной лучевой терапии, включая снижение частоты возникновения орального мукозита.



Рис. 17. Пентоксифиллин

НУТРИТИВНАЯ ПОДДЕРЖКА

Пациенты, имеющие достаточную нутритивную поддержку, лучше переносят курсы химиотерапии и лучевого лечения. Прием пищи может серьезно пострадать из-за сильных болевых ощущений, связанных с тяжелым течением орального мукозита. Кроме того, часто наблюдаются изменения вкуса на фоне химиотерапевтического и/или лучевого лечения. Важно, чтобы диетолог или другой специалист тщательно следил за питанием и весом онкологического пациента. При оральном мукозите мягкая диета и жидкие пищевые добавки переносятся легче, чем обычная диета.

КОРРЕКЦИЯ КСЕРОСТОМИИ И ГИПОСАЛИВАЦИИ

У онкологических пациентов, получающих противоопухолевое лечение, часто развиваются транзиторная или постоянная *ксеростомия* (субъективный симптом сухости) и гипосаливация (объективное снижение слюнного потока). Гипосаливация может еще больше усугубить воспаление тканей, увеличить риск присоединения местной инфекции и вызвать затруднения акта жевания.

Многие пациенты также жалуются на увеличение вязкости слюнных выделений из-за уменьшения серозного компонента слюны.

Для уменьшения симптомов ксеростомии применяются специальные препараты в виде растворов, находящихся во флаконе под давлением, представляющих искусственную слюну и применяющихся для увлажнения СОПР при симптомах сухого рта (рис. 18). Эффективны аппликации препаратов-заменителей слюны в аэрозолях (*xerolube*, *Glandosane saliva substitute*), которые являются лубрикантами для слизистой, но не имеют защитной антимикробной функции натуральной слюны. Также до настоящего времени не потеряли своей актуальности М-холиномиметики (пилокарпин, ацеклидин) и ингибиторы холинэстеразы (галантамин, Прозерин).



Рис. 18. Препараты искусственной слюны

Также рекомендуется таким пациентам употреблять достаточное количество воды с целью уменьшить сухость слизистой полости рта, полоскать полость рта раствором $\frac{1}{2}$ чайной ложки пищевой соды (и/или $\frac{1}{2}$ чайной ложки столовой соли) в 1 стакане теплой воды несколько раз в день, чтобы очистить и смазать ткани полости рта, использовать жевательную резинку без сахара, чтобы стимулировать выделение слюны.

КРИОТЕРАПИЯ

Применение кусочков льда в полости рта вызывает локальное сужение кровеносных сосудов, что, в свою очередь, уменьшает приток крови к слизистой оболочке и уменьшает количество цитотоксических препаратов, достигающих ее клеток, тем самым снижая риск и частоту развития орального мукозита. Этот метод включает в себя размещение кусочков льда во рту за 5–10 мин до начала цикла химиотерапии и в течение 30–45 мин при проведении курса химиотерапевтического лечения.

ФАКТОРЫ РОСТА

Считается, что снижение пролиферативной способности эпителиоцитов полости рта играет определенную роль в патогенезе мукозита. Поэтому для лечения мукозита полости рта были изучены различные факторы роста, которые могут усиливать пролиферацию эпителиальных клеток.

При тотальном облучении и высоких дозах химиотерапевтических препаратов применяется VI рекомбинантный человеческий фактор роста кератиноцитов-1 (палифермин, одобрен FDA), который значительно снижает частоту развития орального мукозита III и IV степени тяжести по ВОЗ у онкологических пациентов (рис. 19). Международная ассоциация поддерживающей терапии в онкологии (MASSCC) в сотрудничестве с Международным обществом онкологии ротовой полости (ISOO) рекомендуют использовать этот фактор роста с целью профилактики орального мукозита.



Рис. 19. Палифермин

НИЗКОИНТЕНСИВНЫЕ ЛАЗЕРЫ

Низкоинтенсивная лазерная терапия может снизить уровень активных форм кислорода и/или провоспалительных цитокинов, которые являются главными звеньями в патогенезе мукозита. Применение лазера на СОПР при проведении противоопухолевого лечения обладает рядом положительных эффектов, таких как более позднее начало возникновения орального

мукозита, снижение его степени тяжести и сокращение продолжительности течения, что можно объяснить противовоспалительным и обезболивающим эффектами лазера, которые сопровождаются повышенной локальной васкуляризацией и реэпителизацией тканей. Эпителизация повреждений СОПР может быть достигнута путем трансформации фибробластов в миофибробласты, которые способствуют заживлению слизистой. Обезболивающий эффект применения низкоинтенсивного лазера может проявляться через высвобождение эндорфина и/или эукефалина и через деполаризацию клеточной мембраны, преграждая нервный импульс и быструю аксонную передачу.



Рис. 20. Низкоинтенсивный лазер

Очень важную роль в профилактике и лечении орального мукозита играет *контроль присоединения вторичной инфекции*. У онкологических пациентов на фоне иммунодефицита к оральному мукозиту может присоединиться кандидоз полости рта и/или герпетическая инфекция, что диктует необходимость еженедельного осмотра полости рта пациентов. В случае клинической и лабораторной верификации диагноза необходимо назначение противогрибковой или противовирусной терапии.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Алгоритм* диагностики заболеваний и патологических состояний, сопровождающихся наличием элементов поражения слизистой оболочки полости рта : инструкция по применению № 103-1117 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 01.12.2017 / А. С. Рутковская, Л. А. Казеко, Л. Л. Александрова. Минск : БГМУ, 2017. 10 с.
2. *Казеко, Л. А.* Оральный мукозит : современные аспекты / Л. А. Казеко, М. И. Дегтярева // *Здравоохранение*. 2019. № 4. С. 12–19.
3. *Луцкая, И. К.* Системное обследование слизистой оболочки полости рта (СОПР) — способ профилактики злокачественных новообразований / И. К. Луцкая, С. В. Латышева // *Украинский стоматол. альманах*. 2017. № 3. С. 10–14.
4. *Здравоохранение* в Республике Беларусь [Электронный ресурс] : офиц. стат. сб. за 2014 г., 2015 г. Режим доступа : http://med.by/content/stat/stat2015/2014_1.pdf. Дата доступа : 20.05.2020.
5. *Измайлов, Т. Р.* Факторы риска и отдаленные результаты лечения при опухолях головного мозга 3–4-й степени злокачественности [Электронный ресурс] / Т. Р. Измайлов, Г. А. Панышин, П. В. Даценко // *Вестник РНЦРР*. 2010. № 10. Режим доступа : <https://cyberleninka.ru>. Дата доступа : 20.05.2020.
6. *Луцкая, И. К.* Заболевания слизистой оболочки полости рта / И. К. Луцкая. Москва : Медицинская литература, 2014. 224 с.
7. *Борис, С. П.* Факторы риска, медицинская профилактика и лечение орального мукозита у детей с онкогематологическими заболеваниями : дис. ... канд. мед. наук : 03.18.05 / С. П. Борис. Минск, 2018. 121 с.
8. *Луцкая, И. К.* Профилактика патологических состояний слизистой оболочки полости рта у пациентов с онкологическими заболеваниями на фоне химио- и лучевой терапии / И. К. Луцкая // *Новое в стоматологии*. 2017. № 1 (221). С. 44–50.
9. *Добровольский, Н. А.* Методы профилактики и лечения орального мукозита на фоне химио- и/или лучевой терапии / Н. А. Добровольский, Н. Е. Таварткиладзе, С. А. Стороженко // *Университетская клиника*. 2013. № 9 (1). С. 22–25.
10. *Osama, M. M.* Radiation-induced oral mucositis / M. M. Osama, N. Eliopoulos, T. Muanza // *Pront. Oncol*. 2017. N 7 (89). P. 1–23.
11. *Попруженко, Т. В.* Химиотерапевтический оральный мукозит: современное состояние проблемы / Т. В. Попруженко, Т. А. Углова, С. П. Борис // *Совр. стоматология*. 2011. № 2. С. 14–20.
12. *Аванесов, А. М.* Прогностические факторы, определяющие клиническое течение орального мукозита у пациентов с плоскоклеточным раком орофарингеальной области [Электронный ресурс] / А. М. Аванесов, Е. Н. Гвоздиков // *Вестник РУДН (Медицина)*. 2018. № 1. Режим доступа : <https://cyberleninka.ru>. Дата доступа : 20.05.2020.
13. *Napenas, J. J.* Oral mucositis: review of pathogenesis, diagnosis, prevention and management / J. J. Napenas, K. Shetty, C. F. Streckfus // *General Dentistry*. 2007. N 55 (4). P. 335–344.
14. *Perspectives on Cancer Therapy-Induced Mucosal Injury: Pathogenesis, Measurement, Epidemiology, and Consequences for Patients* / S. T. Sonis [et al.] // *Cancer*. 2004. N 100 (S9). P. 1995–2025.
15. *Lalla, R. V.* Management of oral mucositis in patients with cancer / R. V. Lalla, D. E. Peterson // *Dent. Clin. N. Am.* 2009. N 52 (1). P. 61–77.
16. *MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy* / R. V. Lalla [et al.] // *Cancer*. 2014. N 120 (10). P. 1453–1461.

17. *Prevention and treatment of mucositis at an oncology outpatient clinic: a collective construction* [Electronic resource] / L. D. Lopes [et al.] // *Texto Contexto Enferm.* 2016. N 25 (1). Mode of access : <https://www.scielo.br>. Date of access : 20.05.2020.

18. *Барретт, Д.* Можно ли улучшить результаты лечения онкологических больных без увеличения затрат? / Д. Барретт // *Материалы VI российской онкологической конференции.* Москва : Изд. гр. РНПЦ им Н. Н. Блохина, 2002. С. 16–18.

19. *Jham, B. C.* Oral complications of radiotherapy in the head and neck / B. C. Jham, A. R. S. Freire // *Rev. Bras. Otorrinolaringol.* 2006. N 72 (5). P. 704–708.

20. *Радиоэпителииты* слизистой оболочки полости рта при лучевой терапии злокачественных новообразований челюстно-лицевой области / В. Г. Галонский [и др.] // *Сибирское медицинское обозрение.* 2012. № 4 (76). С. 80–84.

21. *Минимальные* клинические рекомендации Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) / пер. под ред. С. А. Тюляндина, Д. А. Носова, Н. И. Переводчикова. Москва : Изд. группа РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, 2010. 436 с.

22. *Синдромы* острой лучевой болезни. Клинические проявления, профилактика и лечение / Г. М. Аветисов [и др.]. Москва : ВЦМК «Защита», 2003. 244 с.

23. *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.

24. *Филиппова, Е. В.* Лечение радиомукозитов у людей старших возрастных групп / Е. В. Филиппова // *Пародонтология.* 2013. № 1 (66). С. 60–63.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	3
Определение	3
Этиология и патогенез.....	5
Факторы риска	9
Классификация.....	11
Диагностика.....	13
Алгоритм обследования пациента с оральным мукозитом.....	13
Клиническая картина.....	15
Дифференциальная диагностика.....	18
Профилактика и лечение.....	20
Индивидуальная гигиена полости рта.....	20
Купирование болевого синдрома.....	22
Нестероидные противовоспалительные препараты.....	22
Нутритивная поддержка	23
Коррекция ксеростомии и гипосаливации.....	24
Криотерапия	25
Факторы роста.....	25
Низкоинтенсивные лазеры	25
Список использованной литературы	27

Учебное издание

Казеко Людмила Анатольевна
Дегтярёва Марина Игоревна

ОРАЛЬНЫЙ МУКОЗИТ: КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ

Учебно-методическое пособие

Ответственная за выпуск Л. А. Казеко
Старший корректор А. В. Царь
Компьютерная вёрстка Н. М. Федорцовой

Подписано в печать 09.12.21. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Херох office».
Ризография. Гарнитура «Times».
Усл. печ. л. 1,86. Уч.-изд. л. 1,5. Тираж 50 экз. Заказ 569.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет».
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.

ISBN 978-985-21-0943-7



9 789852 109437