

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ  
«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ  
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

Кафедра онкологии

**Л.Б. Пархоменко**

**ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ  
ЛУЧЕВЫХ РЕАКЦИЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ  
ПОЛОСТИ РТА**

Учебно-методическое пособие

Минск, БелМАПО

2020

УДК 617.51/.53-006.6-085.849.1-06:616.311-002-08-039.71-08(075.9)

ББК 55.6я73

П 18

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия  
НМС государственного учреждения образования  
«Белорусская медицинская академия последипломного образования»  
протокол № 3 от 24.04.2020

**Автор:**

*Пархоменко Л.Б.*, доцент кафедры онкологии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», кандидат медицинских наук, доцент

**Рецензенты:**

*Минайло И.И.*, ведущий научный сотрудник лаборатории лучевой терапии ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова», главный внештатный специалист Министерства здравоохранения республики Беларусь по лучевой терапии, кандидат медицинских наук

*Кафедра* онкологии УО «Белорусский государственный медицинский университет»

**Пархоменко, Л.Б.**

П 18

Профилактика и лечение лучевых реакций слизистой оболочки полости рта: учеб.-метод. пособие / Л.Б. Пархоменко. – Минск: БелМАПО, 2020 – 22 с.

ISBN 978-985-584-458-8

В учебно-методическом пособии освещены проблемы острой токсичности лучевой терапии у пациентов с диагнозом рака органов головы и шеи. Представлены современные рекомендации по профилактике и лечению мукозита. Подробно описаны наиболее эффективные препараты и мероприятия, подтвержденные в клинических исследованиях с высоким уровнем доказательности. Отражены сведения о мерах профилактики с сомнительной эффективностью. Обсуждаются современные подходы к профилактике и лечению ранних лучевых реакций слизистых оболочек полости рта и глотки.

Материал изложен в соответствии с современными представлениями о данной теме, отраженными в отечественной и зарубежной литературе, приказах Минздрава РБ.

Учебно-методическое пособие предназначено для слушателей, осваивающих содержание образовательных программ: переподготовки по специальности «Онкология» (дисциплина «Лучевая терапия опухолей различных локализаций»), «Радиология» (дисциплина «Лучевая терапия опухолей различных локализаций»), а также повышения квалификации врачей-онкологов, врачей-радиологов.

УДК 617.51/.53-006.6-085.849.1-06:616.311-002-08-039.71-08(075.9)

ББК 55.6я73

ISBN 978-985-584-458-8

© Пархоменко Л.Б., 2020

© Оформление БелМАПО, 2020

**Общее время занятия: 4 часа.**

**Мотивационная характеристика темы.**

Современная лучевая терапия (ЛТ) у онкологических пациентов позволяет с высокой точностью подвести дозу ионизирующего излучения к опухоли, уменьшив лучевую нагрузку на окружающие нормальные ткани. Однако, у пациентов с плоскоклеточным раком органов головы и шеи (ОГШ) кроме облучения опухоли обязательным является облучение регионарных лимфоузлов шеи с включением в этот объем тканей и органов, у которых толерантная доза намного ниже запланированной дозы. Кроме того, нетрадиционные режимы фракционирования ЛТ (гиперфракционирование, ускоренное фракционирование) и одновременное использование химиолучевой терапии (ХЛТ) также усиливают выраженность ранних лучевых реакций нормальных тканей и органов, попадающих в объем облучения. К сожалению, частота возникновения тяжелых лучевых повреждений нормальных тканей и в первую очередь слизистой оболочки полости рта (СОПР) и глотки остается на достаточно высоком уровне. Мукозит или лучевые реакции слизистой оболочки полости рта (СОПР) является наиболее распространенной и тяжелой дозозависимой реакцией в этой зоне, которая может привести к значительному снижению качества жизни пациентов, уже страдающих от физического и психологического истощения. Лучевые реакции СОПР в виде повреждения как самой слизистой оболочки, так и подлежащих тканей длятся от 7 до 98 дней с клиническими проявлениями нарушения целостности слизистой оболочки через 5-15 дней после начала ЛТ. Радо-индуцированный мукозит III-IV степени встречался у 56% пациентов с плоскоклеточным раком ОГШ, получавших ЛТ. Поэтому важной проблемой является разработка мер по профилактике развития и лечению лучевых реакций СОПР у пациентов, страдающих раком ОГШ во время лучевого лечения.

**Цель занятия:**

- Ознакомить слушателей с проблемами острой токсичности при проведении лучевой терапии рака головы и шеи.
- Ознакомить слушателей с разработками различных мероприятий по профилактике и лечению лучевых реакций слизистых оболочек полости рта и глотки.

**Задачи занятия:** в результате изучения учебного материала каждый слушатель должен знать:

- Лучевые реакции нормальных тканей и органов во время лучевой

терапии;

- Меры по профилактике развития мукозита;
- Препараты и другие мероприятия для лечения тяжелого мукозита;
- Обоснование назначения препаратов или других мероприятий для снижения частоты и выраженности мукозита.

К концу практического занятия слушатель должен **уметь**:

- диагностировать ранние и поздние лучевые реакции нормальных тканей;
- оценить степень выраженности лучевых реакций слизистых оболочек;
- обосновать назначение препаратов или других мероприятий для снижения частоты и выраженности мукозита;
- оценить проведенное лечение мукозита.

### **Требования к исходному уровню знаний.**

Для полноценного усвоения темы курсанту необходимо повторить:

- общие принципы и методы лучевой терапии;
- основы радиобиологии нормальных тканей;
- критические органы и их толерантные дозы;
- развитие и клинические проявления ранних и поздних лучевых реакций нормальных тканей.
- оценка ранних и поздних лучевых реакций нормальных тканей.

### **Содержание занятия**

Теоретическая часть будет проходить в лекционном зале, и включать рассмотрение следующих вопросов:

1. Когда и для чего была создана исследовательская группа по мукозиту MASCC/ISOO.
2. Последние международные рекомендации по профилактике и лечению мукозита.
3. Мероприятия по гигиене полости рта при мукозитах.
4. Средства для полоскания рта при мукозитах.
5. Диета при мукозитах.
6. Криотерапия при мукозитах.
7. Какие факторы роста и цитокины при мукозитах.
8. Противовоспалительные средства при мукозитах.
9. Применение амифостина при мукозитах.
10. Противомикробные препараты при мукозитах.
11. Обезболивающие препараты при мукозитах.
12. Антиоксиданты при мукозитах.
13. Низкоинтенсивное лазерное излучение при мукозитах.
14. Магнитотерапия при мукозитах.

## 15.Современные биологические модификаторы при мукозитах.

Практические занятия будут иметь следующую форму:

1. Опрос слушателей с уточнением и разъяснением сложных для понимания вопросов.
2. Оценка клинических проявлений и установление степени выраженности ранних и поздних лучевых реакций нормальных тканей.
3. Назначение мероприятий по профилактике мукозита.
4. Назначение мероприятий по лечению мукозита.
5. Оценка проведенного лечения мукозита.

Часть учебного времени будет отведена для работы в стационарных радиологических отделениях, на радиотерапевтических установках, на поликлиническом приеме.

## 1. МЕРЫ ПО ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ МУКОЗИТА

Обзор литературы показал, что еще с прошлого века в многочисленных клинических исследованиях для профилактики и лечения оральных мукозитов (ОМ) применялись различные фармакологические и нефармакологические агенты. Одним из путей снижения числа и тяжести лучевых реакций являлось создание гипоксии с целью преимущественной защиты нормальных тканей. Было установлено, что вдыхание обедненных кислородом газовых смесей (например, смеси, содержащей 10% кислорода) позволяет добиться преимущественной защиты нормальных тканей. Снижается тяжесть побочных эффектов ЛТ и при создании гипоксии посредством перитуморального внутритканевого введения вазоактивных веществ.

Эта тема и сейчас остается популярной и широко используемой в области поддерживающей терапии при специальном лечении рака. Однако до последнего времени не было установлено агентов, действительно влияющих на одну из 5 фаз патогенеза мукозита для его профилактики или лечения. Были получены некоторые положительные результаты, но не было значимых доказательств высокой эффективности каких-либо агентов в профилактике ОМ.

Для определения наиболее эффективных средств лечения мукозита в 1998 году была создана исследовательская группа по мукозиту MASCC/ISOO (Многонациональная ассоциация по поддерживающей терапии при раке/Международное общество оральной онкологии), которая уже в начале этого века опубликовала первое научно обоснованное руководство по клинической практике мукозита с последующим периодическим пересмотром с учетом появившихся новых данных. Последнее обновление этих методических рекомендаций было опубликовано в 2013 году и суммировано в 2014 году.

В данном руководстве из множества клинических исследований, описанных в мировой литературе, были выбраны и рекомендованы только те вмешательства, которые подтверждены I или II уровнем доказательности (только в рандомизированных контролируемых исследованиях или для доказательств более низкого уровня, но при наличии последовательных данных многочисленных исследований и когда группа экспертов достигла консенсуса в интерпретации этих данных). MASCC/ISOO «рекомендует» или «предлагает» в зависимости от уровня доказательности мероприятия для профилактики или лечения мукозита полости рта в определенных группах пациентов.

Направленные на мукозит полости рта стратегии включают профилактические и лечебные мероприятия.

#### *Профилактика мукозита полости рта.*

Исторически ранее в онкологической практике очень мало внимания уделялось санации и гигиене полости рта. Хотя считается важным поддержание чистоты полости рта, доказательств роли гигиены полости рта в профилактике или лечении орального мукозита было недостаточно. Механизмы, с помощью которых различные способы ухода за полостью рта могут напрямую влиять на патогенез ОМ, неясны. Более вероятно, что эти мероприятия могут создать среду в полости рта, которая уменьшает или препятствует развитию локальной инфекции и дальнейших неблагоприятных последствий ОМ. Однако существуют данные о том, что при ЛТ в режиме гиперфракционирования, одновременной ХЛТ или ЛТ в сочетании с таргетными препаратами из-за высокого риска развития тяжелых мукозитов поддержание хорошего ухода за полостью рта является основной профилактической мерой. По мировым литературным источникам самые последние подходы для профилактики мукозитов полости рта включают в себя следующие мероприятия:

#### *Гигиена полости рта.*

Установлено, что хорошая гигиена полости рта является одним из наиболее эффективных способов снижения риска развития радиоиндуцируемого орального мукозита, а также минимизации его прогрессирования. Плохая гигиена рта связана с увеличением риска кандидоза и вторичной бактериальной инфекции, а также развитием тяжелых форм мукозита. Поэтому очень важно выявить и устранить инфекцию в полости рта до начала лечения, чтобы уменьшить развитие местной инфекции и сепсиса во время проведения лучевой терапии. С этой целью должны быть удалены не подлежащие восстановлению зубы, зубной камень и зубной налет, проведено лечение кариозных зубов, корневых каналов, заболеваний пульпы и пародонта, выполнено исправление острых дефектов зубов и реставраций, а плохо установленные съемные устройства и протезы должны быть либо исправлены, либо удалены. То есть необходимо исключить все возможные источники раздражения слизистой оболочки полости рта. Пациенты должны быть проинструктированы и обучены правилам гигиены полости рта.

MASCC/ISOO рекомендуют использовать чистку мягкой зубной щеткой с зубной пастой, чистку зубной нитью (не рекомендуется при низких показателях тромбоцитов в крови), удаление налетов, и использование немедикаментозных полосканий (солевым раствором, раствором бикарбоната

натрия или другими нераздражающими слизистую оболочку растворами, например, физиологическим раствором, для улучшения качества слюны), минимизировать использование зубных протезов, не курить и не принимать алкоголь.

Руководство MASCC/ISOO по мукозиту рекомендует использовать протокол ухода за полостью рта для профилактики ОМ во всех возрастных группах и при всех методах лечения рака и не рекомендует использовать хлоргексидин для профилактики мукозита у пациентов с раком ОГШ, получающих ЛТ.

Для всех других вмешательств не установлено достоверных доказательств их эффективности. Основываясь на экспертном мнении, полоскание бикарбонатом натрия или физиологическим раствором рассматривались как безвредные вмешательства при включении в обычные методы ухода за полостью рта, такие как использование зубной щетки, и они могут помочь поддерживать гигиену полости рта и повысить комфорт пациента. Другое вмешательство – стоматологическая помощь, оказанная специалистами, также имеет важное значение, в частности, для снижения местных инфекций, а также для снижения потенциальной травмы слизистой оболочки неровными острыми краями поврежденных зубов или протезов. Было отмечено, что ополаскиватели смешанного состава для полоскания рта имеют некоторые ограничения. Например, жидкости, содержащие лидокаин, подавляют рвотный рефлекс у пациентов. Средства для полоскания рта, включающие вязкие вещества, могут прилипать к слизистой оболочке, делая уход за полостью рта более трудным и неудобным. Содержащие сахар жидкости могут способствовать разрушению зубов. Наконец, при неправильном хранении или загрязнении эти смеси могут стать потенциальными источниками инфекции для пациентов с ослабленным иммунитетом.

#### *Диета.*

Диета играет важную роль в поддержании хорошего состояния слизистой оболочки полости рта. Поэтому пациентам необходимо рекомендовать щадящую диету с ограничением кислых, соленых, сладких, копченых, жаренных блюд. Еда должна быть мягкой, пюреобразной, теплой или прохладной, но не горячей, грубой, липкой или раздражающей слизистую оболочку. Не рекомендуется использовать крепкий кофе и чай, напитки с кофеином или алкоголь.

Питание должно быть сбалансировано, поскольку пациенты могут испытывать изменение вкуса, снижение аппетита, нарушение глотания и появление сухости во рту. Ксеростомия и гипосаливация при ЛТ ОГШ



приводят не только к потере вкуса, но и к увеличению частоты кариеса и микробной инфекции в полости рта, тем самым усугубляя выраженность мукозита. Для снятия сухости и увлажнения слизистой можно периодически по мере необходимости ополаскивать рот чистой водой, включая искусственную слюну. Не использовать полоскание рта алкоголь-содержащими растворами. Полоскать рот теплым раствором пищевой соды и/или поваренной соли несколько раз в день для очищения и обволакивания тканей рта, чтобы улучшить состояние тканей полости рта. При необходимости использовать холинергические агенты, стимулирующие выработку слюны, например, пилокарпин или жевательную резинку без сахара (на основе сорбита или ксилита).

От 50 до 75% пациентов, страдающих раком ОГШ и по поводу чего получающих лучевое или химиолучевое лечение, испытывают извращение и ослабление вкуса (дисгевзия, гипогевзия). Тяжесть дисгевзия коррелирует с суммарной дозой лучевой терапии и может влиять на аппетит, вызывая у пациента отказ от пищи и в соответствии с этим снижение веса. Все это приводит к снижению качества жизни пациентов. В нескольких клинических исследованиях для уменьшения эффекта дисгевзии была предложена добавка цинка, хотя эффективность ее применения была непостоянной в разных исследованиях.

Во время еды пациентам рекомендуют пить много жидкости, что позволит растворить компоненты пищи со своими вкусовыми характеристиками и облегчить их контакт с вкусовыми рецепторами полости рта. Пищу необходимо жевать медленно и тщательно, чтобы увеличить контакт ее компонентов с рецепторами и стимулировать образование слюны. А также менять продукты с разными вкусами во время еды для предотвращения адаптации вкусовых рецепторов.

#### *Криотерапия.*

Теория локального охлаждения полости рта заключается в том, что в результате вазоконстрикции уменьшает приток крови к эпителию, уменьшая количество химиотерапевтических препаратов, доставляемых в клетки слизистой оболочки. Оральная криотерапия включает в себя размещение кубиков льда или чипсов во рту и постоянное пополнение свежести в течение периода цитотоксического лечения (обычно 30–60 минут). Это привлекательное вмешательство из-за его низкой стоимости и универсального доступа. Криотерапия возможна только в том случае, если химиотерапия назначается в виде короткого вливания и имеет короткий период полураспада. Несколько исследований показали, что криотерапия оказывает значительное профилактическое действие при развитии мукозита,

вызванного химиотерапией, особенно если химиопрепарат назначается в виде коротких внутривенных введений и имеет короткий период полураспада.

Одно исследование изучало использование локальной криотерапии в виде кусочков льда в течение 10 минут до и после лучевой терапии опухолей головы и шеи. Было установлено, что в контрольной группе средняя интенсивность боли значительно увеличилась со временем ( $p < 0,001$ ) и увеличился дискомфорт в полости рта по самооценке пациентов ( $p = 0,012$ ), тогда в группе с криотерапией не выявлено значительных изменений болевого синдрома на протяжении всего времени лечения ( $p > 0,05$ ) и не было существенных изменений дискомфорта ( $p > 0,05$ ). В исследовании Sorensen J.V. с соавторами было обнаружено значительное снижение частоты ( $p < 0,005$ ) и продолжительности ( $p < 0,01$ ) мукозита у пациентов, которых лечили криотерапией, по сравнению с нормальным полосканием рта с физиологическим раствором.

Однако во многих других исследованиях роль криотерапии в профилактике радио-индуцируемого мукозита полости рта не была доказана. Последние рекомендации группы MASCC/ISOO по применению криотерапии относятся только для мукозита полости рта, индуцированного ХТ (болюсное введение 5-фторурацила) и при использовании высоких доз мелфалана перед трансплантацией стволовых клеток с полным облучением тела или без него.

#### *Факторы роста и цитокины.*

Гематопозитические факторы роста, такие как гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF) и гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF), способствуют локальному накоплению нейтрофилов в слизистой оболочке и могут индуцировать пролиферацию эндотелия и кератиноцитов. Метаанализ клинических исследований показал, что только системное (но не локальное) введение GM-CSF и G-CSF влияло на развитие мукозита полости рта. В то же время существует более раннее исследование, связанное с уменьшением местного контроля опухоли при использовании гранулоцитарного колониестимулирующего фактора во время ЛТ рака головы и шеи. В 2014 году Hoffman K.E. с соавторами опубликовали результаты исследования GM-CSF для профилактики и лечения радиоиндуцируемого мукозита у пациентов с плоскоклеточным раком ОГШ, в котором не установлено статистически значимых различий в общем бале симптомов по качеству жизни между группами ( $p > 0,05$ ), однако пациенты, получавшие GM-CSF, имели большее количество здоровой слизистой ( $p = 0,008$ ), чем пациенты с плацебо.

Палифермин или рекомбинантный фактор роста-1 кератиноцитов человека (KGF-1), который принадлежит к семейству факторов роста фибробластов (FGF), индуцирует пролиферацию, дифференцировку и миграцию клеток эпителия в нормальной эпителиальной ткани (в отличие от опухолевых клеток). Этот препарат также обладает плеотропной, антиапоптотической, антиоксидантной и противовоспалительной активностью. При внутривенном введении палифермин снижает частоту и степень ОМ у пациентов с ХТ и трансплантацией стволовых клеток. Этот препарат был одобрен в качестве лекарственного средства Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) и Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA) для использования ограничено только у этой группы пациентов. Руководство MASCC/ISOO 2013 года рекомендовало палифермин для профилактики мукозита у пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями, получающих высокодозную ХТ с ЛТ или без и последующей трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток. Однако стоимость палифермина является важным фактором для рассмотрения использования фактора роста кератиноцитов для профилактики мукозита полости рта.

Эффективность палифермина при ЛТ рака ОГШ недостаточно изучена. Существуют рандомизированные исследования, подтверждающие его эффективность для профилактики ОМ у пациентов с распространенным раком ОГШ, получающих ХЛТ. Le Q.T. с соавторами показали, что III или IV степени ОМ встречались статистически значимо ниже ( $p=0,041$ ) в группе пациентов, получающих палифермин дозе 180 мкг/кг, чем в группе плацебо.

#### *Противовоспалительные средства*

Бензидамина гидрохлорид – это противовоспалительный нестероидный препарат, который может ингибировать выработку провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) и интерлейкин-1 $\beta$  (IL-1- $\beta$ ), а также обладает обезболивающими, анестезирующими и антимикробными свойствами. Применение перорального полоскания бензидамина для профилактики радиационно-индуцированного ОМ оказалось эффективным по результатам некоторых клинических исследований. Например, Kazemian A. с соавторами установили, что частота ОМ III-IV степени составила 43,6% в группе с использованием полоскания бензидамином, в отличие от 78,6% в группе плацебо ( $p=0,001$ ). В обеих группах до 4 недели лечения в основном развивался мукозит 2 степени, затем к концу курса лучевой терапии в группе пациентов с применением бензидамина степень мукозита оставалась приблизительно постоянной, а в

контрольной группе степень мукозита увеличивалась ( $p < 0,001$ ). Максимальная степень мукозита во время лечения значительно различалась между двумя группами ( $p = 0,049$ ).

Руководство MASCC/ISOO 2013 года рекомендует использовать полоскание рта бензидамином для профилактики ОМ у пациентов, страдающих раком ОГШ при ЛТ с умеренной суммарной дозой излучения (до 50 Гр) без сопутствующей ХТ.

В 2017 году Rastogi M. с соавторами опубликовал новые данные о роли бензидамина в профилактике мукозита при ЛТ рпкка ОГШ дозой  $\geq 60$  Гр с/без сопутствующей ХТ. Результаты показали, что у пациентов, получавших ЛТ на фоне полоскания бензидамином, ОМ III степени выявлялся статистически значимо реже, чем в контрольной группе ( $p = 0,038$ ). Однако статистически значимых различий частоты и тяжести мукозита при использовании ХЛТ получено не было ( $p = 0,091$ ).

Из-за недостаточных доказательств или противоречивых результатов между исследователями группа по мукозиту MASCC/ISOO не смогла рекомендовать или предложить следующие средства:

1. Кортикостероиды в виде полоскания бетаметазоном или таблеток преднизолона (для профилактики ОМ при ЛТ ОГШ);

2. Простогландины местно в виде таблеток простагландина E2 (PGE2), цитопротектора, стимулирующего капиллярный кровоток, продукцию муцина, пролиферацию и миграцию эпителия (для профилактики и лечения ОМ при ХЛТ ОГШ);

3. Антигистаминные препараты:

- полоскание рта димедролом (для лечения ОМ при ЛТ ОГШ);
- таблетки азеластина местно (для профилактики ОМ при ХЛТ ОГШ).

4. Нестероидные противовоспалительные препараты:

- таблетки индометацина местно (для профилактики ОМ при ЛТ ОГШ);
- растворимые таблетки дисприна/аспирина (для лечения ОМ при ЛТ ОГШ);
- зубной пластырь с флурбипрофеном (для профилактики ОМ при ЛТ ОГШ);

5. Ферменты и белки:

- орготеин/супероксиддисмутаза в/м (для лечения ОМ при ЛТ/ХЛТ ОГШ);
- плацентрекс/экстракт плаценты человека в/м (для лечения ОМ при ЛТ ОГШ);
- иммуноглобулин в/м (для профилактики ОМ при ЛТ/ХЛТ ОГШ).

Руководство MASCC/ISOO 2013 года рекомендует не использовать для профилактики ОМ при ЛТ ОГШ хлоргексидин для полоскания рта, мизопростол для полоскания рта, пилокарпин перорально, пасту РТА

(полимиксин, тобрамицин, амфотерицин В) и VCoG-антимикробные таблетки.

*Амифостин* (органический тиофосфат) – является антиоксидантом и цитопротектором. Назначается перед ЛТ или ХЛТ рака ОГШ. При внутривенном или подкожном введении после дефосфорилирования щелочной фосфатазой в эндотелиоцитах превращается в свою активную форму – тиол, который отдает ионы водорода для связывания свободных радикалов или активных форм кислорода (ROS). Поглощается он преимущественно нормальными, хорошо васкуляризированными тканями, клетки которых содержат большое количество щелочной фосфатазы, тем самым являясь селективным цитопротектором. С применением амифостина внутривенно связывают развитие таких побочных эффектов, как гипотензия, тошнота или рвота, а также дисгевзия. При подкожном введении выраженность этих эффектов снижается, однако снижается и его эффективность.

Из-за противоречивых данных по результатам 30 исследований по амифостину, для профилактики ОМ в различных условиях, группа MASCC/ISOO не дала никаких рекомендаций по его использованию. Хотя на начальных этапах применения амифостина FDA США одобрило этот препарат для снижения ксеростомии от умеренной до тяжелой степени у пациентов после ЛТ рака ОГШ, где объем облучения включал значительную часть околоушных желез.

*Противомикробные препараты, покрывающие средства, анестетики, анальгетики.*

Группа MASCC/ISOO рассмотрела 20 исследований, посвященных использованию сукральфата, покрывающего слизистую оболочку рта, в различных условиях. Сукральфат связывается с белками, подвергшимися воздействию язв, обеспечивая защитную оболочку от действия пепсина и желудочной кислоты. Более того, он стимулирует выработку местных простагландинов, ангиогенез и пролиферацию фибробластов. С другой стороны, он ингибирует высвобождение цитокинов и обладает антимикробной активностью. Было высказано предположение, что он потенциально может быть полезен при лечении мукозита путем генерирования грануляционной ткани и процесса заживления ран. Однако результаты клинических испытаний с использованием этого соединения были противоречивыми. Сукральфат включен как потенциальное мукопротективное средство в ряд эмпирических протоколов симптоматической помощи в онкологии. Полученные данные подтверждают рекомендации в отношении использования сукральфата для профилактики

или лечения ОМ у пациентов раком ОГШ, получающих ЛТ, а также у пациентов, получающих ХТ. Группа MASCC/ISOO не нашла достаточных доказательств полезного применения сукральфата при ОМ.

Несколько местных противомикробных препаратов были исследованы для лечения ОМ с отрицательными или неясными результатами. MASCC/ISOO не рекомендует использование пастилок, содержащих полимиксин, тобрамицин и амфотерицин и бацитрацин, клотримазол и гентамицин, а также полимиксины, тобрамицин и амфотерицин для профилактики орального мукозита у пациентов, получающих ЛТ по поводу рака ОГШ. При определенных условиях лечения возможно использование анальгезии с морфином, фентанилом (подкожно), полосканием рта с морфином и полосканием рта с доксепином. Не нашлось данных для установления каких-либо рекомендаций по использованию ацикловира, кларитромицина, нистатина, повидон-йода, флуконазола, гиалуроната натрия, тетракаина, диклонины, MGI-209 (с бензокаином), кокаина, аметокаина, капетаина, капсаина и габапентина.

#### *Антиоксиданты.*

Активные формы кислорода играют значительную роль в патогенезе ОМ. Следовательно, сокращение их производства или удаление их из ткани является потенциальной интервенционной стратегией. Антиоксидантные препараты могут играть роль в уменьшении реакций слизистых оболочек путем подавления ROS или увеличения эндогенного производства антиоксидантных ферментов.

N-ацетилцистеин – антиоксидант, содержащий тиоловые группы, ингибитор провоспалительных цитокинов и сфингомиелиназы. Он участвует в антиоксидантном процессе, снижая выработку ROS, миелопероксидазную активность, а также ксантидегидрогеназную и ксантиоксидазную активность. Кроме того, он включает модуляцию множества путей, известных в патогенезе мукозита, активируя ядерный фактор транскрипции (NF-κB). При полосканиях рта 10% раствором ацетилцистеина на треть снизилась частота тяжелых ОМ при ЛТ рака ОГШ, что дало основание рассматривать его как возможное средство профилактики ХТ-ОМ.

Витамин А (ретинол) – антиоксидант, оказывающий противовоспалительное и эпителиальное пролиферативное действие. Он способен приостанавливать митозы, что может снизить чувствительность эпителиоцитов к ХТ. Лишь один литературный источник свидетельствует о снижении частоты тяжелых ОМ при одновременном назначении каротина (провитамин А), ЛТ и ХТ.

Витамин Е ( $\alpha$ -токоферол) может ограничивать повреждение тканей, вызванное высвобождением свободных радикалов. Результаты его исследований были противоречивы. Только в одном рандомизированном двойном слепом клиническом исследовании было показано, что витамин Е (токоферол) снижает окислительное повреждение слизистой оболочки полости рта и снижает частоту мукозита у пациентов с плоскоклеточным раком ОГШ.

Глутамин – это незаменимая аминокислота с антиоксидантными свойствами, ускоряющая ремоделирование слизистой оболочки. При катаболическом стрессе (в том числе при развитии рака и лечении его ХТ) возникает внутриклеточный дефицит глутамина. В ряде небольших рандомизированных исследований показано, что местное назначение суспензии глутамина при ХТ солидных опухолей значительно поднимает его локальный и общий уровень, сокращает частоту, тяжесть и длительность ОМ. Относительно пользы системного назначения глутамина единого мнения нет.

Орально-цинковая – антиоксидант, приводящий к пролиферации эпителия, синтезу внеклеточного матрикса и заживлению ран в поврежденных тканях. Хотя существует мало доказательств, подтверждающих его эффективность и механизм действия его не совсем ясен, применяемая системно орально-цинковая добавка может использоваться для профилактики ОМ у пациентов с плоскоклеточным раком полости рта, перенесших ХТ/ХЛТ.

Пентоксифиллин активен против TNF (фактор некроза опухоли), ингибирует провоспалительные цитокины, такие как IL-1- $\beta$ , TNF- $\alpha$  и NF- $\kappa$ B. Нет данных, подтверждающих его использование в клинической практике, хотя в настоящее время проводится исследование для оценки влияния пентоксифиллина и витамина Е на снижение выраженности клинической картины мукозита у пациентов с раком ОГШ, получающих ЛТ.

#### *Низкоинтенсивная лазеротерапия.*

Низкоинтенсивная лазерная терапия (LLLT) оказывает противовоспалительное действие и способствует заживлению ран. Ее профилактическое применение снижало общий риск развития серьезного мукозита у пациентов со злокачественными опухолями. Лазерное излучение усиливает синтез ДНК и РНК, а также клеточный метаболизм, способствует неоангиогенезу и стимулирует выработку коллагена, серотонина и кортизола, оказывает благоприятное противовоспалительное действие, увеличивая процессы васкуляризации, реэпителизации и репарации.

Группа экспертов MASCC/ISOO по мукозиту рекомендует использовать низкоинтенсивную лазеротерапию для профилактики мукозита полости рта у пациентов, получающих высокодозную ХТ и у пациентов раком ОГШ, получающих ЛТ без сопутствующей ХТ.

К физическим методам профилактики и лечения мукозитов относится магнитотерапия. Перспективным направлением является разработка методов с одновременным использованием лазерного излучения и магнитных полей. Лазеротерапия локальна, дозирована и неинвазивна. Воздействие производится на клетки и ткани извне, нормализуя окислительно-восстановительные и биосинтетические процессы тканей. Лечебное действие лазеротерапии обезболивающее, противовоспалительное, сосудорасширяющее, иммунорегулирующее, антигиперкоагуляционное. Магнитотерапия позволяет улучшить общее состояние, повысить устойчивость к различным неблагоприятным факторам, в том числе к радиационному облучению, и расширить компенсаторные возможности организма. Кроме того, магнитотерапия оказывает обезболивающее, противоотечное, седативное, гипотензивное действие, интенсифицирует обменные процессы, улучшает микроциркуляцию, трофику и регенерацию тканей. Одновременное применение этих двух модальностей потенцирует эффекты друг друга. В магнитном поле действие лазеротерапии распространяется на более глубоко лежащие ткани.

В настоящее время в разных фазах развития находятся разработки биологических модификаторов, направленных на сложный патогенез мукозита.

Изучен новый 21 аминокислота-пептид, полученный из Antrum Mucosal Protein-18 (AMP-18), который обеспечил стимуляцию роста нормальных эпителиальных клеток и уменьшил тяжесть радиационно-индуцированного орального мукозита на модели рака головы и шеи животных, подавляя при этом функцию раковых клеток *in vitro*. Благодаря дифференциальному воздействию на апоптоз AMP-18 может стимулировать рост и восстановление поврежденных эпителиальных клеток слизистой оболочки и в то же время ингибировать пролиферацию клеток рака ОГШ. Эти наблюдения подтверждают мнение о том, что нормальные клетки и опухолевые клетки могут по-разному реагировать на общие биологические стимулы. Это открытие может внести существенный вклад в практику радиационной онкологии.

Недавно были опубликованы результаты рандомизированного клинического исследования 2 фазы по изучению врожденного иммунного ингибитора дускетида (dusquetide). У пациентов, перенесших химиолучевую



терапию по поводу рака ОГШ, было продемонстрировано 50% снижение тяжелого мукозита при внутривенном использовании дускетида и также наблюдалось снижение частоты клинического проявления инфекции в полости рта, что подтвердило данные проведенного ранее доклинического исследования.

Запатентованная формула клонидина (clonidine) в виде мукоадгезивной буккальной таблетки успешно сократила продолжительность ОМ у пациентов, получающих одновременную химиолучевую терапию при раке ОГШ. Исследования показали, что используемый местно клонидин проявляет активность в снижении активации NF-κB и снижает частоту тяжелого ОМ, хорошо переносится и не вызывает значительных системных эффектов.

Изучаются терапевтические антиапоптотические стратегии, так как было показано, что апоптоз имеет решающее значение для развития ОМ. Исследуется ряд органических природных агентов для определения потенциального профилактического или терапевтического воздействия на мукозит. Витамин А, аскорбиновая кислота мед, алоэ вера, ромашка, куркумин и другие растительные экстракты являются лишь некоторыми примерами появляющегося подхода к профилактике и лечению лучевых реакций слизистой оболочки полости рта.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Для повышения эффективности мероприятий по профилактике и лечению ранних лучевых реакций слизистой оболочки полости рта и глотки у пациентов со злокачественными новообразованиями ОГШ при проведении ЛТ/ХЛТ необходим комплексный подход с использованием медикаментозных, химических и физических агентов для снижения радиопоражаемости окружающих нормальных тканей. Эксперты MASCC/ISOO по мукозиту рекомендуют использовать низкоинтенсивную лазеротерапию для профилактики мукозита полости рта и глотки у пациентов, получающих ЛТ в умеренных дозах. Четких рекомендаций по отношению к другим методам воздействия на мукозит или при других условиях облучения в настоящее время не существует. Продолжаются разработки мероприятий по снижению частоты и степени лучевых реакций при ЛТ или ХЛТ у пациентов, страдающих плоскоклеточным раком ОГШ.

## ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

1. Для чего и в каком году создана исследовательская группа по мукозиту MASCC/ISOO?
2. В каком году опубликованы последние международные рекомендации по профилактике и лечению мукозита?
3. Что входит в мероприятия по гигиене полости рта при мукозитах?
4. Какие средства для полоскания рта рекомендует использовать группа MASCC/ISOO по мукозиту?
5. Какая диета рекомендована для профилактики развития мукозита?
6. Как применяется криотерапия при мукозитах?
7. Какие факторы роста и цитокины используются при мукозитах?
8. Перечислите эффективные противовоспалительные средства при мукозитах?
9. Принцип влияния амифостина на развитие мукозита?
10. Какие противомикробные препараты применяются при мукозитах?
11. Какие препараты используются для контроля над болью?
12. Назовите антиоксиданты, применяемые при мукозитах?
13. Механизм влияния низкоинтенсивного лазерного излучения на развитие мукозита?
14. Какие биологические модификаторы мукозита разрабатываются в настоящее время?

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sonis, S. T. Mucositis: the impact, biology and therapeutic opportunities of oral mucositis / S. T. Sonis // *Oral Oncol.* – 2009. – Vol. 45, № 12. – P. 1015–1020.
2. Oral mucositis induced by anticancer therapies / S. Al-Ansari [et al.] // *Curr. Oral Health Rep.* – 2015. – Vol. 2, № 4. – P. 202–211.
3. Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review / A. Trotti [et al.] // *Radiother. and Oncol.* – 2003. – Vol. 66, № 3. – P. 253–262.
4. Создание новой формы метронидазола и ее клиническое применение в схемах комплексного лечения больных раком прямой кишки / Ю. А. Барсуков [и др.] // *Тазовая хирургия и онкология.* – 2012. – № 3. – С. 11–18.
5. Oral mucositis prevention by low-level laser therapy in head-and-neck cancer patients undergoing concurrent chemoradiotherapy: a phase III randomized study / A. Gouvea de Lima [et al.] // *Int. J. of Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2012. – Vol. 82, № 1. – P. 270–275.
6. Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis / D. M. Keefe [et al.] // *Cancer.* – 2007. – Vol. 109, № 5. – P. 820–831.
7. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy / R. V. Lalla [et al.] // *Cancer.* – 2014. – Vol. 120, № 10. – P. 1453–1461.
8. New thoughts on the pathobiology of regiment-related mucosal injury / L. Anthony [et al.] // *Support. Care in Cancer.* – 2006. – Vol. 14, № 6. – P. 516–518.
9. Oral mucositis in cancer treatment: natural history, prevention and treatment / M. I. D. C. Campos [et al.] // *Mol. and Clin. Oncol.* – 2014. – Vol. 2, № 3. – P. 337–340.
10. Management of oral and gastrointestinal mucosal injury: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up / D. E. Peterson [et al.] // *Ann. Oncol.* – 2015. – Vol. 26, suppl. 5. – P. v139–v151.
11. Mallick, S. Radiation induced oral mucositis: a review of current literature on prevention and management / S. Mallick, R. Benson, G. K. Rath // *Eur. Arch. of Otorhinolaryngol.* – 2016. – Vol. 273, № 9. – P. 2285–2293.
12. A systematic review of dysgeusia induced by cancer therapies / A. J. Hovan [et al.] // *Support. Care in Cancer.* – 2010. – Vol. 18, № 8. – P. 1081–1087.
13. Svanberg, A. Five-year follow-up of survival and relapse in patients who received cryotherapy during high-dose chemotherapy for stem cell transplantation

shows no safety concerns / A. Svanberg, K. Ohn, G. Birgegard // *Eur. J. of Cancer Care.* – 2012. – Vol. 21, № 6. – P. 822–888.

14. Kakoei, S. Effect of cryotherapy on oral mucositis in patients with head and neck cancers receiving radiotherapy / S. Kakoei, A. Ghassemi, N. R. Nakhaei // *Int. J. Radiat.* – 2013. – Vol. 11, № 2. – P. 117–120.

15. Double-blind, placebo-controlled, randomized study of chlorhexidine prophylaxis for 5-fluorouracil-based chemotherapy-induced oral mucositis with nonblinded randomized comparison to oral cooling (cryotherapy) in gastrointestinal malignancies / J. B. Sorensen [et al.] // *Cancer.* – 2008. – Vol. 112, № 7. – P. 1600–1606.

16. Preventive intervention possibilities in radiotherapy- and chemotherapy-induced oral mucositis: Results of meta-analyses / M. A. Stokman [et al.] // *J. of Dent. Res.* – 2006. – Vol. 85, № 8. – P. 690–700.

17. The impact of concurrent granulocyte-macrophage colony stimulating factor on quality of life in head and neck cancer patients: Results of the randomized, placebo-controlled Radiation Therapy Oncology Group 9901 trial / K. E. Hoffman [et al.] // *Qual. Life Res.* – 2014. – Vol. 23, № 6. – P. 1841–1858.

18. Villa, A. Mucositis: pathobiology and management / A. Villa, S. T. Sonis // *Curr. Opin. in Oncol.* – 2015. – Vol. 27, № 3. – P. 159–164.

19. Palifermin Reduces Severe Mucositis in Definitive Chemoradiotherapy of Locally Advanced Head and Neck Cancer: A Randomized, Placebo-Controlled Study / Q. T. Le [et al.] // *J. of Clin. Oncol.* – 2011. – Vol. 29, № 20. – P. 2808–2814.

20. Systematic review of anti-inflammatory agents for the management of oral mucositis in cancer patients / O. Nicolatou-Galitis [et al.] // *Support. Care in Cancer.* – 2013. – Vol. 21, № 11. – P. 3179–3189.

21. Benzydamine for prophylaxis of radiation-induced oral mucositis in head and neck cancers: A double-blind placebo-controlled randomized clinical trial / A. Kazemian [et al.] // *Eur. J. of Cancer Care.* – 2009. – Vol. 18, № 2. – P. 174–178.

22. Role of benzydamine hydrochloride in the prevention of oral mucositis in head and neck cancer patients treated with radiotherapy (>50 Gy) with or without chemotherapy / M. Rastogi [et al.] // *Support. Care in Cancer.* – 2017. – Vol. 25, № 5. – P. 1439–1443.

23. Maria, O. M. Radiation-Induced Oral Mucositis / O. M. Maria, N. Eliopoulos, T. Muanza // *Front. in Oncol.* – 2017. – Vol. 7. – P. 1–23.

24. Lalla, R. V. Management of oral mucositis in patients who have cancer / R. V. Lalla, S. T. Sonis, D. E. Peterson // *Dent. Clin. of North Am.* – 2008. – Vol. 52, № 1. – P. 61–77.

25. Efficacy of sucralfate mouth wash in prevention of 5-fluorouracil induced oral mucositis: a prospective, randomized, double-blind, controlled trial / S. Ala [et al.] // *Nutr. and Cancer.* – 2016. – Vol. 68, № 3. – P. 456–463.

26. Ozben, T. Antioxidant supplementation on cancer risk and during cancer therapy: an update / T. Ozben // *Curr. Top in Med. Chem.* – 2015. – Vol. 15, № 2. – P. 170–178.

27. Protective effect of alpha-tocopherol in head and neck cancer radiation-induced mucositis: a double-blind randomized trial / P. R. Ferreira [et al.] // *Head & Neck.* – 2004. – Vol. 26, № 4. – P. 313–321.

28. L-glutamine decreases the severity of mucositis induced by chemoradiotherapy in patients with locally advanced head and neck cancer: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial / T. Tsujimoto [et al.] // *Oncol. Rep.* – 2015. – Vol. 33, № 1. – P. 33–39.

29. New Frontiers in the Pathobiology and Treatment of Cancer Regimen-Related Mucosal Injury / M. Cinausero [et al.] // *Front. in Pharmacol.* – 2017. – Vol. 8. – P. 1–16.

30. Modulation of radiation-induced oral mucositis by pentoxifylline: preclinical studies / S. Gruber [et al.] // *Strahlenther. und Onkol.* – 2015. – Vol. 191, № 3. – P. 242–247.

31. Effect of prophylactic low level laser therapy on oral mucositis: a systematic review and meta-analysis [Electronic resource] / S. Oberoi [et al.] // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9, № 9. – P. 1–10.

32. Systematic review of laser and other light therapy for the management of oral mucositis in cancer patients / C. Migliorati [et al.] // *Support. Care in Cancer.* – 2013. – Vol. 21, № 1. – P. 333–341.

33. Principles of Development of Multifunctional Equipment for Low-Intensity Laser and Magnetolaser Therapy / V. Yu. Plavskii [et al.] // *Biomedical Engineering.* – 2011. – Vol. 45, № 2. – P. 54–58.

34. A Novel Peptide for Simultaneously Enhanced Treatment of Head and Neck Cancer and Mitigation of Oral Mucositis / P. Chen [et al.] // *PLoS ONE.* – 2016. – Vol. 11, № 4. – P. 1-16.

35. Dusquetide: a novel innate defense regulator demonstrating a significant and consistent reduction in the duration of oral mucositis in preclinical data and a randomized, placebo-controlled phase 2a clinical study / M. Kudrimoti [et al.] // *J. Biotechnol.* – 2016. – Vol. 239. – P. 115–125.

36. PO-0636: Safety profile support efficacy of gingival clonidine tablet to prevent severe oral mucositis in HNC / Y. Tao [et al.] // *Radiother. and Oncol. (Supl.)* – 2016. – P. 297-298.

37. Kwon, Y. Mechanism-based management for mucositis: option for treating side effects without compromising the efficacy of cancer therapy / Y. Kwon // *OncoTargets Ther.* – 2016. – Vol. 9. – P. 2007-2016.

Учебное издание

**Пархоменко** Лариса Борисовна

**ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ЛУЧЕВЫХ РЕАКЦИЙ  
СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА**

Учебно-методическое пособие

В авторской редакции

Подписано в печать 24.04.2020. Формат 60x84/16. Бумага «Discovery».

Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. 1,31. Уч.- изд. л. 1,0. Тираж 50 экз. Заказ 76.

Издатель и полиграфическое исполнение –  
государственное учреждение образования «Белорусская медицинская  
академия последипломного образования».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,  
распространителя печатных изданий № 1/136 от 08.01.2014.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,  
распространителя печатных изданий № 3/1275 от 23.05.2016.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3, кор.3.

