



ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
Крымский Федеральный Университет им. В.И. Вернадского  
Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт  
им. С.И. Георгиевского

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



И.Г. Романенко  
К.А. Аракелян  
Э.Э. Саттарова

Симферополь – 2023

# АКТУАЛЬНОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Борьба с болезнями онкологического профиля уже не первый год находится в приоритете у медицинской науки, организации здравоохранения, в реализации социальных программ на уровне государства.

**Злокачественные новообразования заняли в структуре причин смерти по частоте ВТОРОЕ место.**

Химиотерапия, таргетная терапия, иммунотерапия, наряду с хирургией и лучевым воздействием – важнейшие компоненты лечения, однако пропорционально этому увеличивается повреждающее действие на клетки здоровых тканей организма, возможны тяжелые повреждения тканей эпителия, вплоть до обширных изъязвлений и диссеменированных инфекционных поражений.



Стоматологическое лечение таких пациентов чрезвычайно важно, но на сегодня практически отсутствуют специфические методы и средства, способные предупредить или уменьшить степень негативного влияния комплексной терапии СОР на прилежащие ткани.

Разработка комплексных методов профилактики мукозита, вызванного химиолучевой терапией – актуальная проблемой стоматологии.



**Объект исследования** – пациенты с мукозитом и раком СОР.

**Предмет исследования** – ротовая жидкость, СОР пациентов при раке СОР, проходящих курс химиолучевой терапии.

## Цель исследования:

- прогнозирование возникновения и повышение эффективности профилактики орального мукозита у больных раком СОР на фоне системного химиолучевого лечения



# Методы исследования:

*Для достижения поставленной цели и решения задач исследования использовали:*

- **клинические** — индексы: КПУ, гигиенический индекс Green-Vermillion, РМА. Мукозит диагностировали согласно классификации ВОЗ (1979). В исследование включали только пациентов с III и IV-й степенью мукозита.
- **медико-социологические** (*специальные*) — ЛОБИ НМИЦ психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева (СПб).
- **функциональные инструментальные** — определение активности желез (рН, вязкость и объем ротовой жидкости, скорость саливации)
- **лабораторные** (*биохимические*) — определяли содержание интерлейкинов методом ИФА в ротовой жидкости
- **морфологические** — на лабораторных белых крысах в ГБУЗ РК «КРОКД им. В.М. Ефетова» воспроизводили модель химиолучевого орального мукозита
- **статистические** (*параметрические и непараметрические*) для определения достоверности полученных результатов и наличия корреляционных связей.



Экспериментальные и лабораторные исследования выполнены

- в vivарии и лицензированных отделах ЦНИИЛ Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского: гистологической лаборатории с иммуногистохимией и отделе иммуноферментного анализа Центра коллективного пользования научным оборудованием «Молекулярная биология».

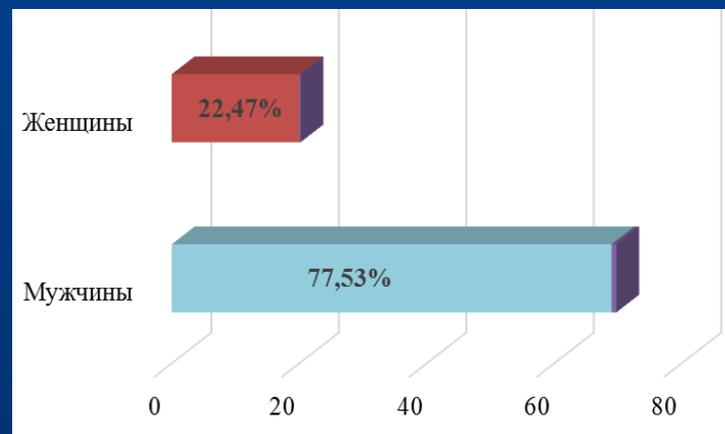
# Контингент обследованных:

Клиническое исследование выполнено на базе ГБУЗ РК  
«Крымский республиканский онкологический клинический диспансер  
имени В.М. Ефетова».

Всего обследовано **89** пациентов  
с диагнозом рак СОР (С00-С06, С10, С13, С14 по МКБ-10)  
II и III стадии (Т2-3, N0-1, M0),  
в возрасте **55-67** лет, (средний возраст  $63,6 \pm 4,35$  года),  
из них мужчин – **69** (77,53%)  
женщин – **20** (22,47%),  
которые получали химиолучевую  
терапию на область головы и шеи

## **СРОКИ:**

обследованы до, на 3, 5 и 7-е сутки наблюдения.



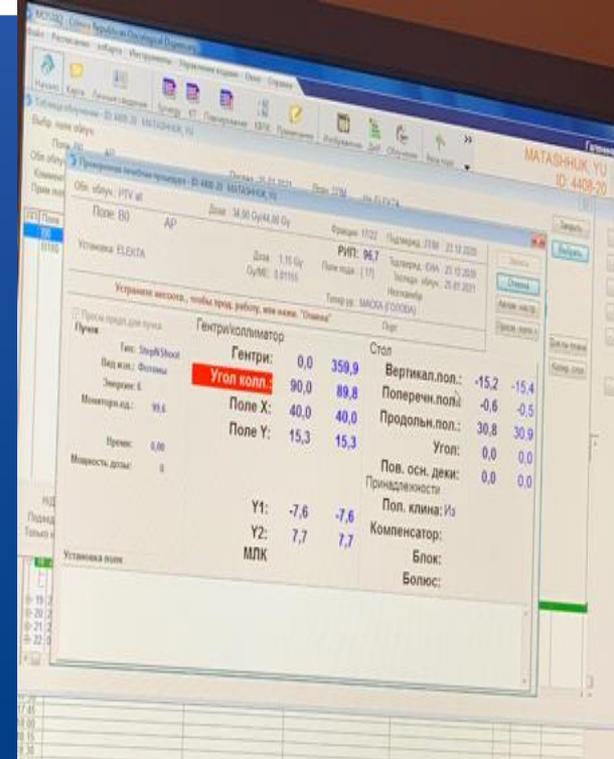
*Распределение пациентов в зависимости от пола*



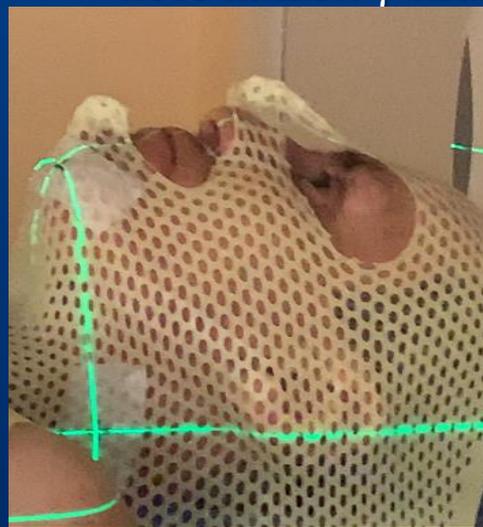
Общий вид аппарата



Гамма-установка ИГУР-1 с источником  $\gamma$ -квантов  $^{137}\text{Cs}$



Расчет СОД 50–54Гр и СТВ2 в РОД 1,8–2Гр

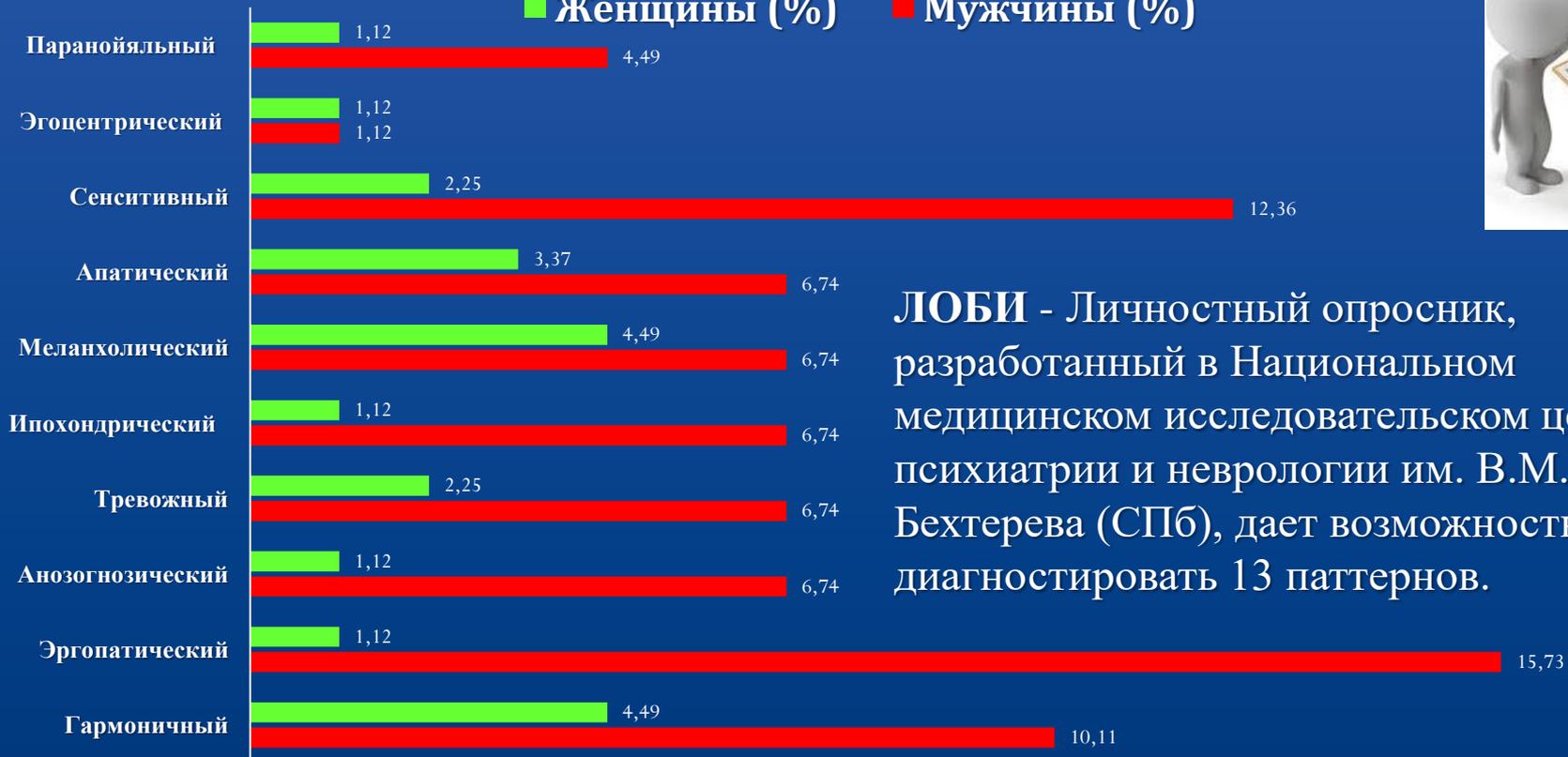


Химиотерапия цисплатином по 100 мг/м<sup>2</sup> внутривенно со скоростью не более 1мг/мин с пред- и постгидратацией каждые 3 недели (в 1, 22 и 43-й дни в процессе ЛТ) и карбоплатином по 1,5-2,0 АУС (в процессе ЛТ).

**Методика облучения – методика фиксации подголовником и термосеткой**

## Характеристика типа психологической реакции

■ Женщины (%) ■ Мужчины (%)



**ЛОБИ** - Личностный опросник, разработанный в Национальном медицинском исследовательском центре психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева (СПб), дает возможность диагностировать 13 паттернов.

### Характеристика типа психологической реакции в зависимости от гендерного признака

Психологическое тестирование проводили перед началом ХТ и ЛТ.

#### Диагностировали стандартизованные показатели:

сложившийся под влиянием заболевания тип отношений к болезни, к ее лечению, к врачам и персоналу, родным и близким, окружающим, работе, одиночеству и будущему, базовые психо-физиологические функции – самочувствие, настроение, сон, аппетит.

# Исследование иммунологического статуса методом ИФА



Сбор стимулированной слюны



Калибровочные образцы ИФА для определения ИЛ-1 и ИЛ-10

## Подготовка конъюгата по шагам



Подготовка раствора ТМБ плюс

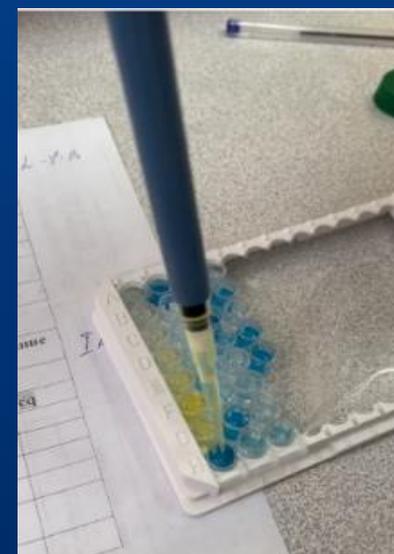
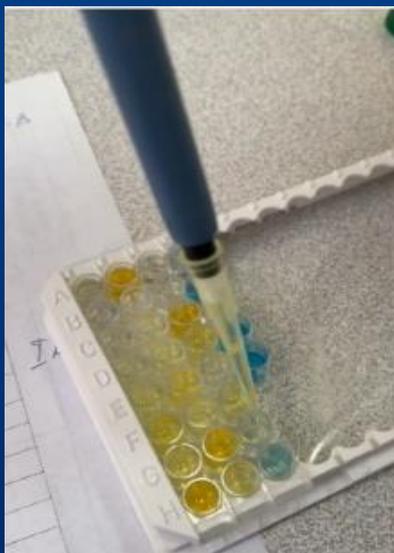


Анализируемый образец (ротовая жидкость)

## Учет результатов

Вычисление среднеарифметического значения оптической плотности для каждой пары лунок, содержащих калибровочные, контрольный и анализируемые образцы

Исследование иммунологического статуса выполнено в отделе иммуноферментного анализа Центра коллективного пользования научным оборудованием «Молекулярная биология» Ордена Трудового Красного Знамени Мединститута им. С.И. Георгиевского



# Принципы формирования групп наблюдения

- Основная группа

- (59 пациентов: мужчин – 44, женщин – 15)

- **разработанная терапия:**

- Антисептическая обработка 0,05% р-ром хлоргексидина и полоскания Лаэтрилом В-17 (15 капель на стакан (200 мл) воды) 2 р/д № 2 недели.

- Язвы и эрозии обезболивали путем нанесения геля Десенсетина на 5-7 мин, после чего смывали его водой и наклеивали коллагеновый пластырь Супрасорб С, смоченный раствором (капли) Лаэтрила В-17.

- Группа сравнения

- (30 человек: мужчин – 25, женщин – 5)

- **традиционная терапия:**

- 0,05% р-р хлоргексидина + аппликации оливкового масла

- Пациентам обеих групп рекомендовали мягкие зубные щетки и зубную пасту Мексидол-фито

# Характеристика лекарственных средств



## Лаэтрил В-17

диглюкозид с циановым радикалом

Природный химиотерапевтический агент, содержится в более чем 1200 видов растений и в семенах обычных фруктов (абрикос, персик и слива).

Содержит экстракты косточек абрикоса, миндаля, виноградных косточек, чаги, калия сорбат, бензоат натрия

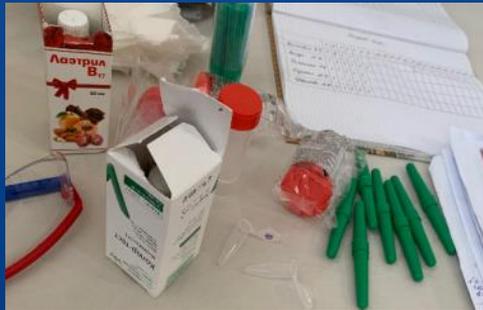
Антисептическое действие

Анальгезирующее действие

регулирует работу клеточной мембраны, выводит из организма продукты окисления

(антиоксидантное действие)

Иммунокорректирующее действие



Десенсетин-гель

## Супрасорб С



Натуральная коллагеновая повязка (4 x 6 x 0,8 см, 5 штук)

Стимулирует грануляции в ране, фактор роста

Стимулирует лечение во всех трех фазах заживления ран



Мексидол —

Активные компоненты:

Мексидол, ксилит, экстракт пихты и подорожника.

Восстанавливает микроциркуляцию, снижает кровоточивость, стимулирует заживление ран, в т.ч. и гнойных, обладает противовоспалительным, противоотечным, метаболическим, иммунокорректирующим действием.

## Материалы и методы экспериментальных исследований

### *Моделирование химиолучевого мукозита*

выполнено в виварии ЦНИЛ Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского и гистологической лаборатории с иммуногистохимией на 30 самцах лабораторных белых крыс *Rattus Norvegicus* линии Wistar с массой тела 98-108г в возрасте 3-х месяцев

Введение Цисплатина



Нанесение Лаэтрила



Животных помещали в полипропиленовый контейнер высотой 8 мм, шириной 12 мм и подвергали краниальному облучению в дозе 6 Гр при мощности 21,07 Гр/мин. Затем однократно подкожно вводили Цисплатин: 0,3 мл препарата разводили в 0,4 мл 0,9% раствора NaCl. Преимущественно на 6-8 день появлялись клинические признаки мукозита в ротовой полости. В этот период брали биопсию слизистой оболочки левой щеки.

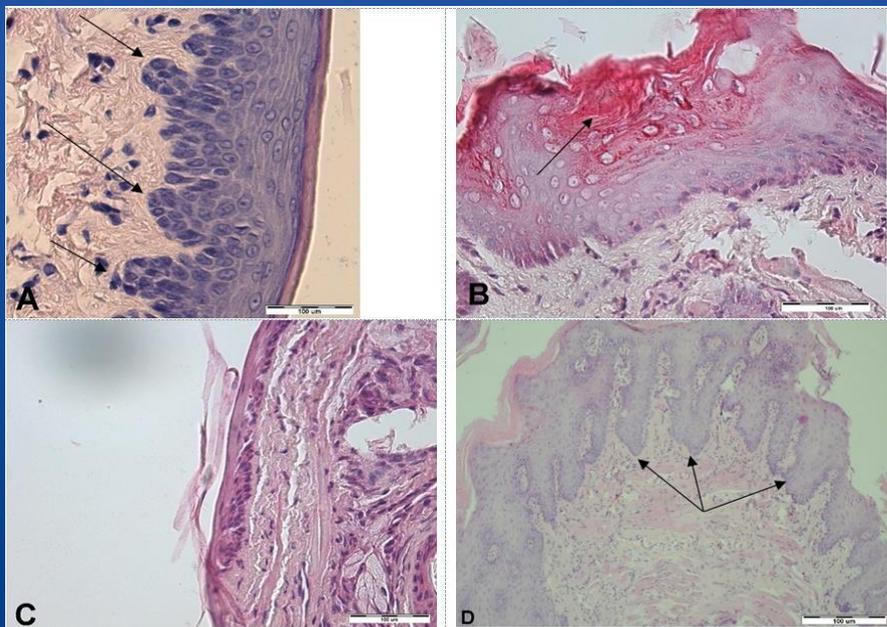
С целью изучения эффективности разработанного нами метода лечения создали 3 экспериментальные группы животных (в первой и второй n=10, в третьей – 20):

- 1) интактные,
- 2) 2) модель мукозита и традиционное лечение,
- 3) 3) модель мукозита и разработанная терапия.

На 7-й день скальпелем брали биопсию **левой щеки (контроль модели)** и лечили животных 14 дней, после брали биопсию с **правой щеки (контроль терапии)**, биопсию проводили под обратимым эфирным наркозом, сохраняя животным жизнь.

Фрагменты слизистой оболочки щеки самца белой крысы. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400х.

# РЕЗУЛЬТАТЫ

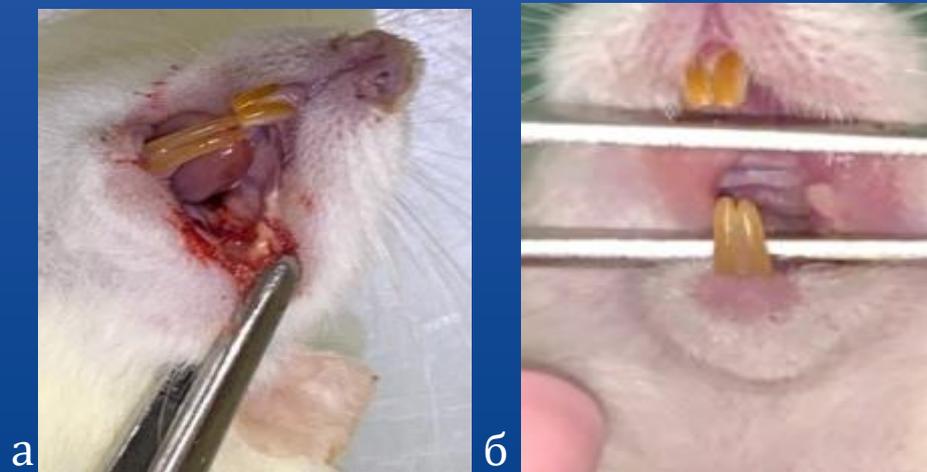


**A.** Контроль, норма. Многослойный эпителий, сосочки (стрелки).  
**B, C.** Классическая терапия. Дефект ткани (стрелка), уплощение хода базальной мембраны. Расслоение тканей, истончение, отсутствие сосочков.  
**D.** Лечение Лаэтрилом. Ув. 100х. Нормальное строение, акантоз (стрелки).

При облучении СО щеки крыс формируются дистрофические структурные изменения вследствие прогресса тканевой гипоксии и запуска FAS-зависимого апоптоза, что ведет к прогрессии альтеративно-экссудативных процессов: эрозированию, изъязвлению и распространению воспалительной инфильтрации с тенденцией к хронизации.

Применение цианида Лаэтрила путем активизации НIF стимулирует макрофагальную популяцию к ремоделированию стромы подслизистого слоя, активизируя процессы ангиогенеза. Помимо активизации клеточных компонентов местного иммунитета, установлен терапевтический антиапоптотический эффект, сопряженный с компенсаторной активизацией пролиферативной активности эпителиальных и стромальных клеток без мутагенного действия.

Мы полагаем возможность экстраполяции данных на человека и выявление прогностических групп пациентов по развитию тяжелых форм мукозита.



## КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ОРАЛЬНОГО МУКОЗИТА В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ

Экспериментальное животное (крыса) в процессе лечения  
**а** – язва в области комиссуры угла рта слева (до лечения),  
**б** – 7-е сутки после лечения.

# РЕЗУЛЬТАТЫ

## Развитие и тяжесть орального мукозита в зависимости от типа психологической реакции (%)



При проведении психологического тестирования с помощью Личностного опросника была выявлена корреляция между типом психологической реакции и степенью выраженности мукозита. На основании этого нами было сформировано 3 психосоматические группы: 1-я группа тревожной направленности – для нее характерна наиболее интенсивная воспалительная реакция, 2-я группа аногностическая (воспалительная реакция средней интенсивности) и 3-я группа гармоничная (воспалительная реакция минимальной интенсивности). Основываясь на этих данных, появилась возможность прогнозирования выраженности мукозита полости рта по типу психологической реакции, что, в свою очередь, позволило провести своевременную и дифференцированную его профилактику.

# Стоматологический статус пациентов с мукозитом на фоне рака СОР до лечения

Исходный стоматологический статус больных –

**35,96%** пациентов имели **«очень высокую»** интенсивность кариеса – КПУ >16,3

у **33,71%** пациентов выявлен **очень высокий индекс**, т.е. «плохой уровень» гигиены рта

у **55,06%** больных диагностирована **тяжелая форма гингивита**



Пациент Т, 61 год, Диагноз:  
Рак слизистой дна полости рта  
 $T_3N_1M_0$ . Определение  
Индекс КПУ=19



Пациент Ве-ко С.В., 57 лет (№ и/б 6568-  
20/759) Диагноз: рак языка  $T_3N_0M_0$ .  
Определение гигиенического индекса  
Green-Vermillion =



Пациент Б-ко, 62 года (№ и/б 3847).  
Диагноз: рак боковой поверхности языка  $T_3N_0M_0$ .  
Определение РМА с помощью «Колор-теста № 1»  
(проба Шиллера-Писарева) РМА=

# РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты клинического обследования пациентов с мукозитом на фоне рака СОР до лечения

Мукозит диагностировали у 100% пациентов, из них с

**III-й степенью – 66,29%** (эритемы и язвы, невозможность глотать твердую пищу)

**IV-й степенью – 33,71%** (язвы, прием пищи невозможен)

У 2,2% больных мукозит осложнился кандидозом



Пациент Т, 53 года, Диагноз: Рак языка T<sub>3</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>, мукозит, осложненный кандидозом.

Пациент Е-в, 67 лет, № и/б – 8372-20/13621. Диагноз рак полости рта T<sub>3</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>. Мукозит III степени

Пациент М, 53 года, Диагноз: Рак языка T<sub>3</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>, а) мукозит III степени, б) ангулярный хейлит



на небе



на языке

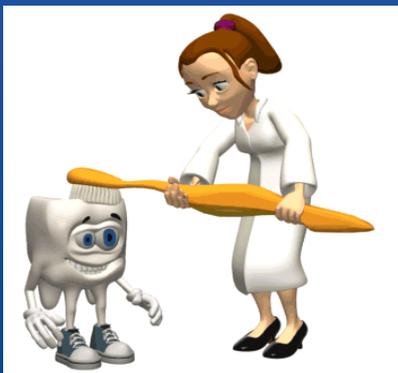


на небе



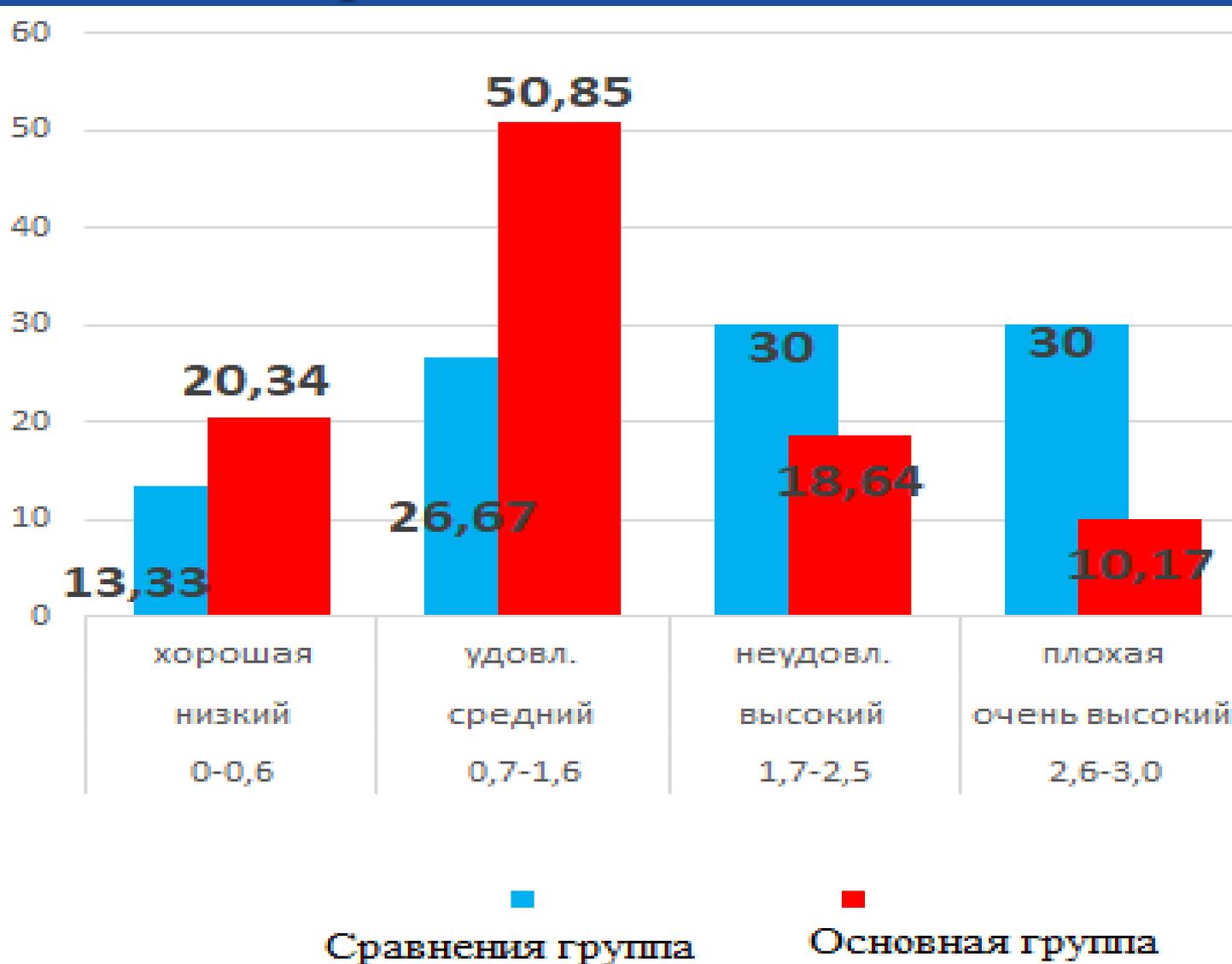
на языке

# Уровень гигиены рта пациентов обеих групп в процессе лечения



**Исходный уровень гигиены (до лечения) у 33,71% пациентов — ПЛОХОЙ**

Гигиена рта у больных в группе сравнения значительно хуже, чем в основной группе. В частности, оценка индекса гигиены «очень высокий» в группе контроля составляет 30%, что значительно (практически в 3 раза) выше, чем в основной группе (10,17%).



# Уровень воспаления десен пациентов

# РЕЗУЛЬТАТЫ

## в процессе лечения

### Группа сравнения 30 пациентов СТЕПЕНЬ ТЯЖЕСТИ ГИНГТИВИТА ДО ЛЕЧЕНИЯ

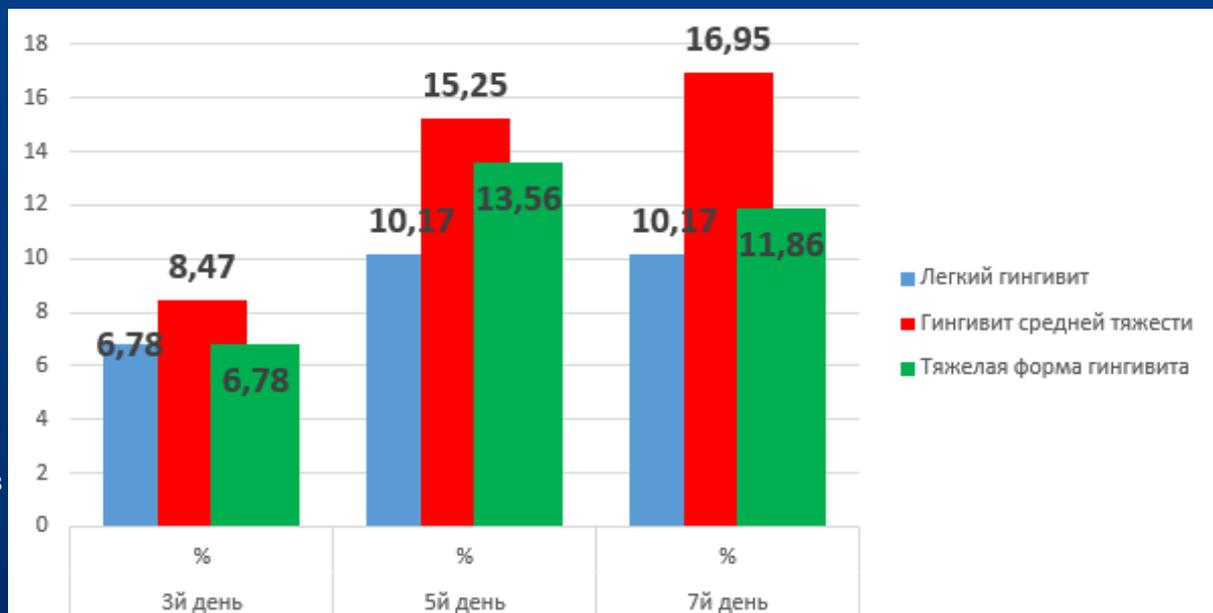
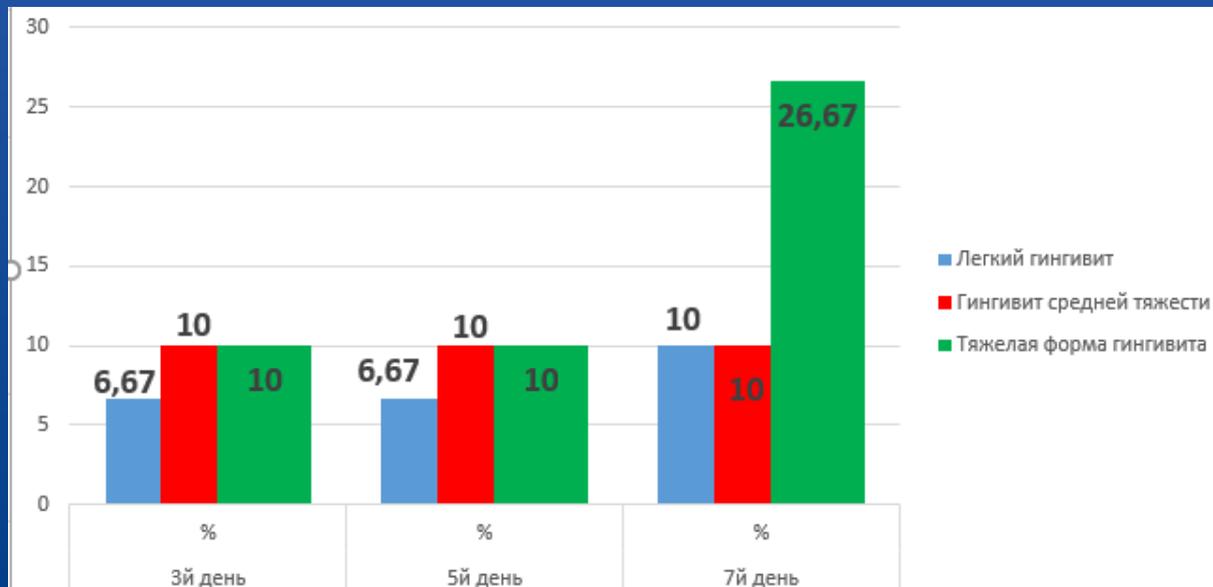
Легкая – **13,48%**

Средней – **31,46%**

Тяжелая – **55,06%**

Уровень воспаления десен пациентов основной группы после лечения значительно ниже, чем в группе контроля: на 7-й день лечения тяжелая форма гингивита выявлена у 11,86 %, средней тяжести у 16,95%, в группе сравнения 26,67% и 10,0%, соответственно, что указывает на одинаковую тенденцию в обеих группах к улучшению состояния десен и уменьшению воспалительных процессов в них.

### Основная группа 59 больных

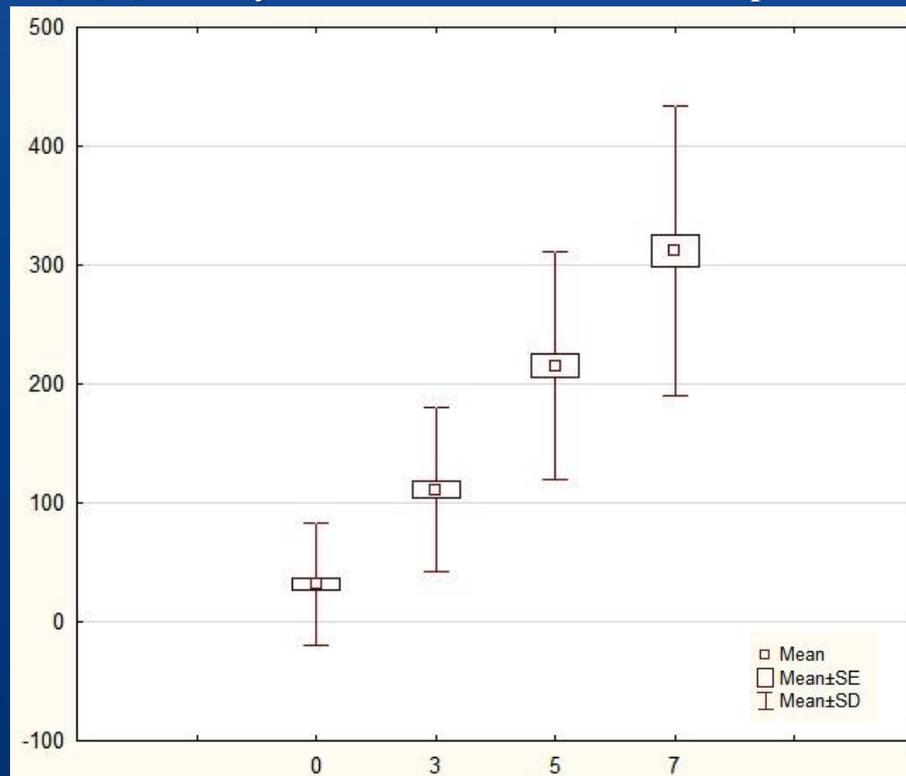
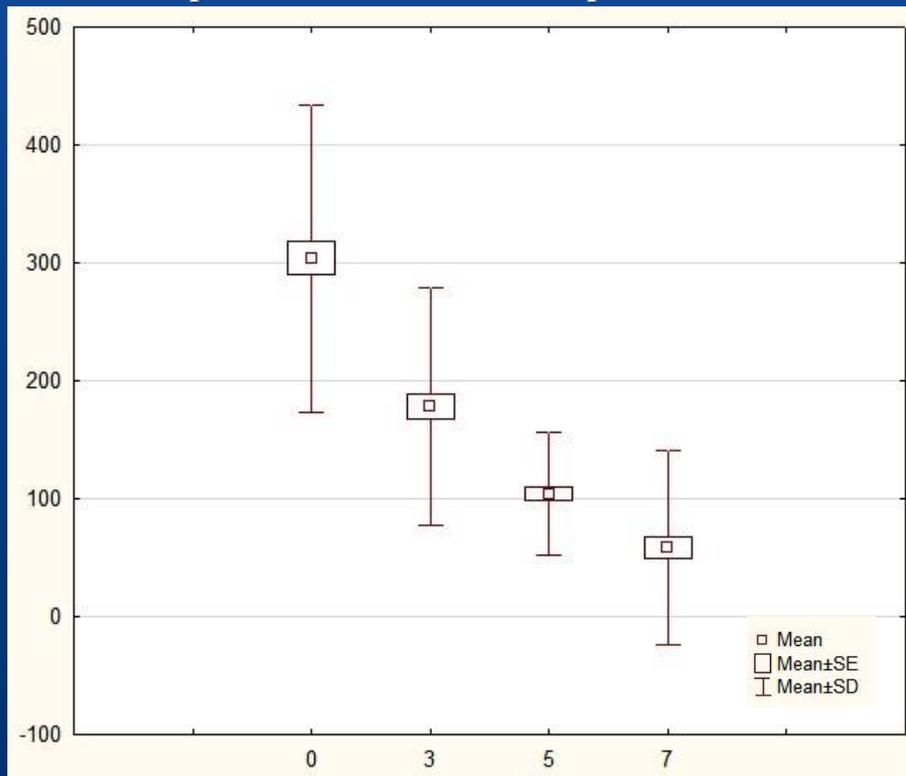


# Динамика изменений интерлейкинов (IL-1 и IL-10) у пациентов в процессе лечения Лаэтрилом (пг/мл)

# РЕЗУЛЬТАТЫ

Перед химиолучевой терапией концентрация IL-1b составила  $126,14 \pm 45,01$  пг/мл, IL-10  $94,96 \pm 44,20$  пг/мл. При проведении основного комплекса терапии рака развился ОМ, потребовавший местной терапии, после ее начала брали пробы РЖ с интервалом в 1 день. Концентрация IL-1b в этот момент составила  $303,99 \pm 130,18$  пг/мл (рост почти в два раза), а IL-10 –  $31,68 \pm 5,91$  пг/мл (снижение на 50%). При использовании традиционной терапии не получили статистически значимых отличий по дням с 1 по 7, колебания значений составляли менее 15–20 %, что не позволило при такой вариабельности считать результаты значимыми.

## Концентрация ИЛ-1 и ИЛ-10 в ротовой жидкости на 0, 3, 5, и 7-е сутки от начала лечения Лаэтрилом



норма = 88-100 пг/мл

Значения достоверно отличаются с вероятностью ошибки 0,05 по критерию Вилкоксона для зависимых выборок

# Кисотно-щелочной баланс у пациентов

## РЕЗУЛЬТАТЫ



Кислотность

53,22%

16

После лучевой и химиотерапии у 55% пациентов с оральным мукозитом кислотно-щелочной баланс сдвигается в кислую сторону.

Применение Лаэтрила ведет к значительному (в два раза) увеличению их количества в pH-диапазоне «норма», по отношению к группе сравнения, и к понижению уровня кислотности процентной составляющей 33,90% в отличие от группы сравнения - 53,33%.

Норма

20,00%

6

группа сравнения

Щелочная

26,67%

8

0 2 4 6 8 10 12 14

*Кисотно-щелочной баланс у пациентов до лечения*

Кислотность

33,90%

20

Норма

45,76%

27

Щелочная

20,34%

12

основная группа



0 5 10 15 20 25 30

## Динамика реологических показателей ротовой жидкости у пациентов в процессе лечения

### Основная группа



При изучении реологических показателей саливации пациентов с оральным мукозитом было выявлено снижение объема, скорости слюноотделения и повышение вязкости ротовой жидкости. На фоне применения Лаэтрила улучшение характеристик саливации позитивно отразилось на самочувствии и поведении онкопациентов в периоды химио- и лучевой терапии, поскольку качество и количество слюны не препятствовали ее автоматическому проглатыванию.

### Сравнения группа



Вискозиметр Освальда

Клинические  
(основная группа)

# Результаты лечения

Пац-нт И., 58 лет. № и/б 191375

## Эффективность лечения Лаэтрилом

19 (63,30%)  
пациентов

55 (93,20%)  
пациентов

Эпителизация эрозий и язв клинически регистрируется через  $7 \pm 0,8$  суток в основной группе и через  $13 \pm 1,8$  суток в группе сравнения.



а



б



Пац-т М-о, 53 года. № и/б 13210-19

Диагноз: рак языка  $T_3N_0M_0$ . Мукозит III-й степени.  
– До лечения. б) После лечения

**Благодарю за внимание!**

**Онкология - не приговор**



**ТВОЁ  
здоровье  
В ТВОИХ  
руках**