

## СОВРЕМЕННЫЕ КОНЦЕПЦИИ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ОРАЛЬНОГО МУКОЗИТА ПРИ ОНКОТЕРАПИИ

Романенко И.Г., Аракелян К.А., Салищева В.О.

ФГАОУ ВО «КФУ имени В.И. Вернадского», Медицинская академия имени С.И. Георгиевского (структурное подразделение) Министерства образования и науки России, Симферополь, Россия (295051, Республика Крым, г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7), e-mail: office@ma.cfuv.ru

В последние годы отмечается подъем заболеваемости раком слизистой оболочки рта (СОР). В России в 2019 г. зарегистрировано 9287 новых случаев рака СОР, средний возраст заболевших составил 61 год. Злокачественные новообразования (ЗНО) СОР в 97% случаев представлены плоскоклеточным раком. По причине побочных эффектов химиотерапии (ХТ) и лучевого воздействия при лечении ЗНО полости рта возможны осложнения, которые приводят к оральному мукозиту (ОМ), т.е. к потенциально опасным эрозивно-язвенным поражениям СОР, глотки, пищевода и желудочно-кишечного тракта, которые образуются в результате проведения химио- и лучевой терапии (ЛТ) области головы и шеи, существенно ухудшают качество жизни, комплаенс пациентов, за счет прерывания курсов противоопухолевой терапии, снижают ее эффективность и в ряде случаев отдаленные результаты лечения. Целью лечения орального мукозита является уменьшение боли, снижение вторичного инфицирования и улучшение функций ротовой полости. На основании данных литературы в статье представлены современные сведения об оральном мукозите. Рассматриваются основные причины и механизмы развития заболевания, освещаются актуальные методы его лечения и профилактики.

Ключевые слова: оральный мукозит, химио- и лучевая терапия, лечение, профилактика.

## UP-TO-DATE CONCEPTS OF PREVENTION AND TREATMENT FOR ORAL MUCOSITIS IN CANCER THERAPY

Romanenko I.G., Arakelyan K.A., Salishcheva V.O.

Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia (295051, Republic of Crimea, Simferopol, Lenin Boulevard, 5/7) e-mail: office@ma.cfuv.ru

In recent years, there has been an increase in the incidence of oral mucosa (OM) cancer. 9287 new cases of OM cancer were registered in Russia in 2019, the average age of people being 61 y.o. Malignant neoplasms (MNO) of OM are squamous cell carcinoma in 97% of cases. Due to the side effects of chemotherapy (CT) and radiation exposure used in the treatment for oral cancer, there are possible complications that lead to oral mucositis (OM), i.e. to potentially dangerous erosive and ulcerative lesions of the mucosa in the mouth, pharynx, esophagus and gastrointestinal tract, which are formed as a result of chemotherapy and radiation therapy (RT) of the head and neck areas. They significantly impair the quality of life, patient compliance. Due to interruption of the anticancer therapy courses they reduce the efficacy and, in some cases, long-term results of treatment. The goals of treatment for oral mucositis are to reduce pain, reduce secondary infections, and improve the oral cavity functions. The article presents relevant information based on up-to-date literature sources concerning oral mucositis. The main causes and mechanisms of the disease progression are considered, the current methods of its treatment and prevention are highlighted.

Keywords: oral mucositis, chemotherapy, radiation therapy, treatment, prevention.

С 2017 по 2020 год отмечается подъем заболеваемости раком слизистой оболочки рта (СОР). Стандартизованный показатель заболеваемости раком полости рта в России в 2019 г. на 100 тыс. населения среди мужчин составил 6,65 случая, среди женщин – 1,99 на 100 тыс. В России в 2019 г. зарегистрировано 9287 новых случаев рака СОР, средний возраст заболевших составил 61 год. Злокачественные новообразования (ЗНО) СОР в 97% случаев представлены плоскоклеточным раком, реже аденокарциномой (из малых слюнных желез) и саркомами [1].

Лечение этой патологии даже на ранних стадиях – сложная проблема, а результаты общепринятых методов часто остаются неудовлетворительными. По причине побочных эффектов химиотерапии (ХТ) и лучевого воздействия при лечении злокачественных новообразований (ЗНО) полости рта возможны ослож-

нения, которые приводят к оральному мукозиту (ОМ) [2–6]. Частота возникновения осложнений со стороны ротовой полости во время радиотерапии оральной области составляет 100%, при стандартной химиотерапии – у 40% и у 70% пациентов, проходящих химиотерапию, содержащую 5 фторурацил (5-ФУ) [7].

Оральные мукозиты (К12.3) – потенциально опасные эрозивно-язвенные поражения СОР, глотки, пищевода и желудочно-кишечного тракта, которые образуются в результате проведения химио- и лучевой терапии (ЛТ) области головы и шеи, существенно ухудшают качество жизни, комплаенс пациентов, за счет прерывания курсов противоопухолевой терапии, снижают ее эффективность и в ряде случаев отдаленные результаты лечения [8, 9].

Согласно данным ВОЗ, выделяют четыре степени тяжести орального мукозита.

1. Генерализованная эритема, слизистая бледно-розового цвета, равномерно увлажнена, нормальный голос; 2. Эритема, изъязвления отсутствуют, способность к глотанию твердой пищи сохранена; 3. Эритема, отек или распространенное изъязвление, больной способен принимать только жидкую пищу, боль при разговоре; 4. Кровоточивость десен, инфекции, отсутствие слюны, очень сильная боль, энтеральное или парентеральное питание [10].

Частые причины острых поражений – превышение экспозиции процедуры, а также избыточная масса тела больного, приводящая к необходимости увеличения напряжения на трубке и приближению поверхности тела к источнику излучения [11, 12]. Зафиксирована прямая зависимость степени тяжести ОМ от суммарной дозы облучения: при 30 Гр и выше развивается ОМ тяжелой степени, при 40 Гр и выше вероятность появления ОМ 4 степени тяжести возможна в 2/3 случаев [13].

Развитие ОМ после химио- и лучевой терапии происходит по следующей схеме: на 5–10-й день СОР становится ярко гиперемированной и отечной; на неороговевающем эпителии СОР появляются участки с псевдомембранозным налетом: патоморфологически – фибринозная пленка с относительно низким содержанием нейтрофилов; в тяжелых случаях под ним формируются зоны некроза: эрозии и язвы площадью 0,5–4 см<sup>2</sup>. В подслизистом слое происходит расслоение ткани, апоптоз клеток, дегенерация коллагена и желез, серьезные изменения сосудов и повреждение нервных окончаний [14]. В связи с ранним появлением постлучевого ОМ профилактические и лечебные мероприятия для улучшения регенерации эпителия слизистой оболочки рта необходимо начинать в первые дни наблюдения за пациентом [15].

Целью лечения орального мукозита является уменьшение боли, снижение вторичного инфицирования и улучшение функций ротовой полости. Обычно стоматолог проводит симптоматическую терапию, используя для этой цели антисептические и эпителизирующие средства, не учитывая характер и интенсивность поражения, индивидуальные особенности организма, поэтому улучшение самочувствия таких пациентов кратковременное [16]. Практически отсутствуют методы и средства, способные предупредить или, по крайней мере, уменьшить степень негативного влияния химио- и лучевой терапии на органы полости рта.

Методы профилактики мукозита требуют использования дорогостоящих медикаментов и оборудования зарубежного производства, длительной подготовки специалистов, что абсолютно неприемлемо для большинства онкологических центров [17].

Чувство страха, тревоги и депрессии у пациентов с различной степенью выраженности лучевых поражений в полости рта изучали Казанцева Т.А. и соавт. (2018). Беспокойство больных обосновано чувством растерянности, неуверенности и болевым синдромом, а успешное лечение ОМ у данной категории больных возможно только в сотрудничестве специалистов: радиотерапевта, психолога, хирурга-онколога, стоматолога [18, 19]. Романенко И.Г. и соавт. (2019) пришли к выводу, что психосоматическое состояние пациентов при ЗНО ротовой полости влияет на симптоматику и течение мукозита СОР [20, 21].

Разработки программ комплексного лечения больных, страдающих злокачественными опухолями,

объясняют повышенный интерес к использованию всевозможных реабилитационных систем [22].

Пациентам с ЗНО полости рта при ХТ или ЛТ рекомендованы нутритивная поддержка, адекватное питание и поддержание водного баланса, предпочтительно путем перорального питания (сиппинг), подбор диеты, при необходимости в сочетании с противорезфлюксными препаратами. При невозможности приема пищи *per os* показано зондовое, парентеральное или смешанное питание с восполнением суточной потребности в витаминах и микроэлементах. Калорийность рациона должна составлять 25–30 ккал/кг массы тела в сутки, доза белка – 1,0–1,5 г/кг массы тела в сутки. Срок реабилитации – не менее 7 суток. Рекомендуется пререабилитация – лечебная физическая культура, психологическая и нутритивная поддержка, информирование пациентов, для ускорения функционального восстановления, сокращения сроков послеоперационного пребывания в стационаре, снижения частоты развития осложнений и летальных исходов на фоне лечения онкозаболевания, повышение контроля над качеством жизни [23].

Нормальные ткани после облучения очень ранимы и требуют бережного отношения. Травмы, алкоголь, курение, раздражающая пища легко вызывают изъязвление СОР, что нередко сопровождается обнажением кости нижней челюсти с последующим развитием остеомиелита. Оценка стоматологического статуса пациентов с ЗНО орофарингеальной области имеет прогностическое и профилактическое значение в плане развития постлучевого ОМ.

При проведении ЛТ рекомендуются ингаляции полости рта щелочно-масляными растворами для предупреждения развития мукозита [24]. Изучено антибактериальное (за счет участия фосфата в стабильности рН-баланса) и восстанавливающее действие (за счет кальция) действие гипернатриевого раствора фосфата кальция в виде полосканий за день до начала и в течение всего курса ХТ. Авторы отмечают уменьшение ксеростомии, болевого синдрома, степени тяжести и длительности ОМ [25].

Больным с опухолями полости рта и ксеростомией показано обильное питье, регулярное орошение полости рта изотоническим раствором (при этом удаляются остатки пищи и накопившиеся выделения), заменители слюны (растворы с фосфатом кальция; гели, содержащие лизоцим, лактоферрин и пероксидазу), ополаскиватели полости рта, не содержащие спирт, стимуляторы слюноотделения и вкуса (жевательная резинка с ксилитолом, леденцы с сорбитолом/яблочной кислотой, леденцы с ксилитолом), м-холиномиметики (пилокарпин) [26].

При болевом синдроме применяют анестетики местно: растворы 2% лидокаина, диклонина и бензидамина гидрохлорида, гели – «Лидоксор», 3% ксилокаин, суспензию анестезина, вязкий лидокаин, бензокаин, молоко магнезии, каолин, пектин, хлоргексидин и *duphenhydramine* в виде аппликаций на участки поражения, но в этом случае эффект – краткосрочный. Многие препараты местного действия входят в состав микстур, но отсутствуют данные об их эффективности или переносимости. Некоторые из этих препаратов минимально превосходят в эффективности обычный физиологический раствор, но доказательства неубедительны и не позволяют рекомендовать любую паллиативную смесь для лечения ОМ. Однако поскольку существует обеспокоенность

в отношении поглощения амидных анестетиков (например, лидокаин) поврежденными слизистыми, отдельные препараты и смеси требуют дальнейшего изучения, чтобы определить их токсичность и эффективность [27, 28].

Из системных анальгетиков чаще всего назначают опиоиды, причем следует обратить внимание на трансдермальные формы их применения. При тяжелых мукозитах (III и IV степени) необходимо внутривенное введение наркотических анальгетиков – морфина (он необходим в относительно более низких дозах и может быть более щадящим). Описано успешное применение антибактериальных и противогрибковых препаратов общего действия – трихопол, флуконазол или дифлюкан, орунгал, факторов роста [29], ангиопротектора – пентоксифиллин, седативных, снотворных лекарственных средств – талидомид, гиполипидемических препаратов – симва-статин. В схему лечения в качестве дополнительной, иммуномодулирующей, детоксицирующей и антиоксидантной терапии включают препарат полиоксидоний, пробиотики в виде ротовых ванночек 2–3 раза в день по 1–2 минуте в течение 1,5 месяца и, по показаниям, специфические бактериофаги (пиобактериофаг, стафилококковый, стрептококковый, протейный, клебсиеллезный, колипротейный, синегнойный) в виде ротовых ванночек по 20 мл 2–3 раза в день за 30 минут до еды с последующим проглатыванием. Продолжительность курса от 4 недель до 2 месяцев [30].

Сообщают о применении криотерапии у пациентов, принимающих 5-ФУ за 15 минут до начала введения препарата и в течение 30 минут после, они рассасывают кусочки льда. Продемонстрировано снижение остроты мукозита примерно на 50%. Увеличение длительности процедуры от 30 до 60 минут не обеспечивает дополнительных положительных результатов, поэтому рекомендована 3-минутная криотерапия. Пациентам, которые получают эдатрексат-болусные дозы рекомендована 20–30-минутная оральная криотерапия эдатрексатом. Рациональность использования в данной ситуации оправдывают низкая стоимость, минимальная токсичность и краткосрочность периода полураспада его сыворотки, но не полезна в предотвращении ОМ у пациентов, получающих 5-ФУ путем непрерывной инфузии, у пациентов, перенесших терапию метотрексатом, доксорубицином или другими препаратами с длинным периодом полураспада сыворотки.

Значительное количество исследований свидетельствуют об эффективном применении низкоинтенсивного лазерного излучения, которое оказывает противовоспалительное, противоотечное, иммуностимулирующее и обезболивающее действие [31, 32]. Седова Е.С. и соавт. (2019) использовали сертифицированный в России аппарата «Лазмик» (лазерное излучение красного диапазона, длина волны 635 нм, мощность 5 мВт) для лечения мукозита I–III степени тяжести. Профилактические мероприятия проводили перед онкотерапией 3 раза в неделю, время экспозиции на поверхности СОР – 3 минуты. Побочных эффектов выявлено не было [33].

Многоцентровое двойное слепое клиническое исследование, проведенное в 23-х клиниках, оценило эффективность стандартизованного протокола ухода за полостью рта (PRO-Self) в комплексе с паллиативной смесью препаратов (иногда называемой магией, волшебной или чудо-жидкостью для полоскания рта),

солью и содой и хлоргексидином для снижения продолжительности боли, связанной с ОМ в результате стоматоксической химиотерапии. Изначально врач или медсестра подтверждали наличие воспаления СОР, затем пациенты были обучены стандартным индивидуальным гигиеническим процедурам и обеспечены 12-дневным запасом изучаемой жидкости для полоскания рта. Полученные результаты четко продемонстрировали отсутствие существенной разницы между тремя методами лечения, как по времени, так и по уровню снижения боли, несмотря на то, что в состав «магической» жидкости входит лидокаин, а хлоргексидин содержит спирт, который может вызывать жжение при контакте с СОР, однако солевые и содовые полоскания являются наименее дорогостоящим вариантом. По результатам других исследований также не установлен положительный эффект при лечении устойчивого ОМ хлоргексидином, в связи с чем группа экспертов не рекомендует его применение, но можно использовать для профилактики зубного налета или как противогрибковое средство.

Общеизвестно применение протеолитических ферментов (трипсина, хемотрипсина, химопсина) в виде аппликаций для удаления язвенно-некротического налета с пораженных участков СОР.

На эффективность использования препаратов пролонгированного действия на растительной основе по сравнению с распространенными орошениями ротовой полости отваром ромашки и олеотерапией указывают ряд авторов: Геворков А.Р. и соавт. (2016) тестировали препараты российского производства – 23 пациентам проводили орошение полости рта раствором «Тонзилала» (1 порошок на 300 мл воды с добавлением 1 чайной ложки оливкового масла 4–6 раз в день) и аппликации пластин «ЦМ-1» на слизистую оболочку щек 2 раза в день на 3–4 часа, при этом суммарное количество часов непосредственного воздействия на СОР составило 7–8 часов, Гвоздикова Е.Н. и соавт. (2017) апробировали «Тонзилал», «ЦМ-1», «Фармадонт» (показатели интенсивности ОМ были на 73,5% ниже) [34, 35]. Применение препаратов на растительной основе можно рассматривать как один из перспективных методов профилактики и лечения мукозитов [36].

В качестве эпителизирующих средств при ОМ рекомендованы аппликации: витаминов А (бета-каротин) и Е, масел – оливкового, персикового, облепихи и шиповника, аллопуринола, 2% раствор метилурацила, витамин В12, гидроксиметилцеллюлоза и палифермин (Palifermin, Kerivance, Biovitrum, KGF, рекомбинантный фактор роста кератиноцитов), который усиливает пролиферацию и дифференцировку эпителиальных клеток [37]. В педиатрии для лечения и профилактики ОМ применяли мед [38].

На положительный эффект при использовании для профилактики и лечения ОМ нанопрепаратов отечественного производства «Колетекс-гель-ДНК» и «Колетекс-гель-ДНК-Л» на основе биополимера альгината натрия и дерината указывает Ткачев С.И. и соавт. (2016) [39].

В эксперименте на животных обоснована комплексная метаболическая и патогенетическая терапия ятрогенных мукозитов амигдалином на коллагеновой повязке, что представляет интерес для доклинических испытаний [40].

Опубликованы результаты ряда лабораторных и клинических исследований о положительных

свойствах гиалуроновой кислоты (ГК) при местном (*invivo*) применении и возможность использования данного вещества с целью профилактики и лечения воспалительных изменений тканей на фоне лучевой терапии. Клетки фибробласты и эпителиоциты, полученные из тканей полости рта, инкубировали (*invitro*) с перекисью водорода для индукции окислительного стресса, затем изучали методом анализа ДНК, активности галактозидазы и уровня экспрессии белков I6INK4A и –SMA. Доказано, что воздействие ГК приводило к значительному уменьшению выраженности окислительного повреждения ДНК, деградации клеток и повышению скорости миграции эпителиоцитов по сравнению с показателями клеток контрольной группы [41].

Аванесов А.М. и соавт. (2020) у 76 пациентов с плоскоклеточным раком орофациальной области до начала лучевой терапии и после нее оценивали гигиеническое состояние полости рта и выявили достоверную отрицательную динамику: индекс индивидуальной гигиены (Green V.) изменился на 29,2%, показатели распространенности болезней пародонта (CRITN) – на 38% и был больше двух и десневой индекс Silness-Loe (GI) – на 31,2% ( $p < 0,05$ ). Эти пациенты требуют особого ухода за полостью рта: чистка зубов мягкой зубной щеткой, регулярная замена зубной щетки, применение зубной нити и полосканий с антисептиками и увлажняющими средствами. Контроль качества индивидуальной гигиены полости рта и пародонтологическое сопровождение должны проводиться на протяжении всего лечения пациента.

Уход за полостью рта – систематический процесс, в котором определенные препараты не в центре внимания. Важными компонентами реализации процедур являются выполнимость, их соблюдение, эффективность и результаты. Регламентированные процедуры используются с целью предотвратить и сдержать развитие мукозита, с акцентом на осуществимости, соблюдении и всестороннем комплексном обучении специалистов и пациентов, основанном на теории, образовательном подходе, в том числе в вопросах, чего ожидать и как справиться (психообразование), потому что затрагивают как физические, так и психологические аспекты симптомов (например, бедствия, тревоги).

На основании протокола профилактики стоматологических заболеваний GBT разработана и клинически апробирована стандартная операционная процедура «Гигиена рта пациентов, пользующихся протезами на имплантатах». Концепция GBT («Guided Biofilm Therapy» – «лечение, ориентированное на биопленку»), разработана в 2018 г. в соответствии с рекомендациями Европейской федерации периодонтологии. Протокол GBT основан на регулярном контроле и удалении зубных отложений методами индивидуальной и профессиональной гигиены полости рта и предусматривает осуществление стоматологом в сотрудничестве с пациентом ряда последовательных и взаимосвязанных диагностических, мотивационных, лечебно-профилактических и организационных мероприятий [42].

Успешно использованы программы PRO-Self Mouth Aware у больных, получающих ХТ. С реализацией ежедневной профилактической процедуры по уходу за полостью рта (удаление зубного налета, полоскание хлоргексидином (0,2%), физиологическим раствором, йодом и прием нистатина) инфекция и

кандидоз уменьшились, снизилась на 38% заболеваемость и тяжесть ОМ, соответственно, боль в полости рта педиатрических пациентов с раком.

Для стандартизации действий медицинского персонала необходимо создать унифицированный протокол «Лечение и профилактика орального мукозита, вызванного химио- и лучевой терапией». Как базовый вариант можно использовать концепцию GBT. Для достижения качества выполнения манипуляций протокола они должны проводиться обученным персоналом с учетом показаний и противопоказаний для этой категории пациентов. Поскольку уход за полостью рта уже давно является неотъемлемой частью медсестринской практики, как правило, они (медицинские сестры) и обеспечивают уход за полостью рта пациентов с ОМ в учреждениях здравоохранения.

При этом можно констатировать факт нерешенности организационных вопросов лечения, профилактики и диспансеризации пациентов с ОМ: кто проводит (врач-онколог, медицинская сестра онко-стационара или поликлиники, врач-стоматолог или гигиенист стоматологический), источники финансирования данной медицинской услуги, порядок действий медицинских работников.

Общеизвестно, что биопленка – основной этиологический фактор развития мукозита. У больных с ЗНО – это химиотерапия и лучевое воздействие. Поэтому дальнейший поиск и разработка безопасных и эффективных профилактических и лечебных процедур в отношении устранения или снижения воздействия этиологических факторов и предикторов ОМ являются актуальной проблемой и это направление необходимо активно развивать. Важно дать практикующим врачам определенный алгоритм в качестве ориентира для применения в режиме ежедневного ухода за такими пациентами.

*Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.*

*Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.*

## Литература/References

1. Злокачественные новообразования полости рта. Клинические рекомендации / Под ред. А. Д. Каприна. Москва, 2020. 62 с. [Kaprin A.D. Zlokachestvennyye novoobrazovaniya polosti rta. Clinical Guidelines. 2020. 62 p. (In Russ.)]
2. Campos M. I., Campos C. N., Aarestrup F. M., Aarestrup B. J. Oral mucositis in cancer treatment: natural history, prevention and treatment. *Mol. Clin. Oncol.* 2014;2(3):337–40.
3. Siegel R. L., Miller K. D., Jemal A. Cancer statistics. *A Cancer Journal for Clinicians.* 2017;67(1):7–30.
4. Speight P.M., Farthing P.M. The pathology of oral cancer. *British Dental Journal.* 2018;225(9):841–847.
5. Иванова О.В., Матякин Г.Г., Иванов В.М., Шейкин М.В. Стоматологические аспекты сопроводительной терапии при лечении местно-распространенного рака слизистой полости рта // Астраханский медицинский журнал. 2013. № 1. С. 92–97. [Ivanova O.V., Matyakin G. G., Ivanov V. M., Sheikin M.V. Dental aspects of accompanying therapy in the treatment of locally advanced cancer of the oral mucosa. *Astrakhan Medical Journal.* 2013;1:92-97. (In Russ.)]
6. Попруженко Т.В., Углова Т.А., Борис С.П. Химиотерапевтический оральный мукозит: современное со-

- стояние проблемы // Современная стоматология. 2011. № 2. С. 14–19. [Popruzhenko T.V., Ugolovaya T.A., Boris S.P. Chemotherapeutic oral mucositis: the current state of the problem. *Modern Dentistry*. 2011;2:14-19. (In Russ.)]
7. Ашуров Г.Г., Муллоджонова А. Г., Расулов С. Р., Каримов С.М. Эффективность разработанной схемы комплексного лечения стоматологической патологии, индуцированной радио- и химиотерапией, у больных с онкологическими заболеваниями слизистой оболочки рта и языка // Вестник Академии медицинских наук Таджикистана. 2019;2(30):121–125. [Ashurov G.G., Mullojonova A.G., Rasulov S.R., Karimov S.M. Effectiveness of the developed scheme of complex treatment of dental pathology induced by radio-and chemotherapy in patients with oncological diseases of the oral mucosa and tongue. *Bulletin of Medical Science Academy of the Republic of Tajikistan*. 2019;2(30):121–125. (In Russ.)]
8. Алымов Ю.В., Мудунув А.М., Алиева С.Б. и др. Роль препаратов гиалуроновой кислоты в профилактике и лечении лучевого мукозита полости рта и ротоглотки // Опухоли головы и шеи. 2019. Т.9. № 3. С. 29–37. [Alymov Yu. V., Mudunov A. M., Aliyeva S. B. et al. The role of hyaluronic acid preparations in the prevention and treatment of radiation mucositis of the oral cavity and oropharynx. *Head and neck Tumors*. 2019;9:3:29–37. (In Russ.)]
9. Москвин С.В., Притыко Д.А., Сергеев Е.Ю. и др. Краткий обзор литературы и собственный клинический опыт профилактики оральных мукозитов у детей методами лазерной терапии // Вестник новых медицинских технологий. 2018. № 4. С. 58–70. [Moskvin S.V., Prityko D.A., Sergienko E.Yu.. A brief review of the literature and own clinical experience in the prevention of oral mucositis in children by laser therapy. *Journal of New Medical Technologies*. 2018;4:58–70. (In Russ.)]
10. Mallick S., Benson R., Rath G. K. Mallick S. Radiation induced oral mucositis : a review of current literature on prevention and management. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2016;273(9):2285–93.
11. Галстян И. А., Надеждина Н. М. Местные лучевые поражения как осложнения медицинского облучения // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2012. Т. 57, № 5. С. 31–36. [Galstyan I. A., Nadezhdina N. M. Local radiation injuries as complications of medical radiation exposure. *Medical radiology and radiation safety*. 2012;57:5:31–36. (In Russ.)]
12. Зурначян А.А. Лучевые поражения слизистой оболочки полости рта после радиотерапии: подходы к профилактике и лечению // Казанский медицинский журнал. 2015. № 3. С. 397–400. [Zurnachyan A.A. Radiation lesions of the oral mucosa after radiotherapy: approaches to prevention and treatment. *Kazan Medical Journal*. 2015;3:397-400. (In Russ.)]
13. Аванесов А.М., Гвоздиков Е.Н., Тарасова Т.В. Влияние качества индивидуальной гигиены полости рта на тяжесть постлучевого стоматита у пациентов с плоскоклеточным раком орорифациальной области // Южно-российский онкологический журнал. 2020. Т. 1, № 2. С. 6–12. [Avanesov A. M., Gvozdikova E. N., Tarasova T. V. Individual oral hygiene quality influence on the severity of postradiation mucositis in patients with squamous cell carcinoma of the oropharyngeal region. *South-Russian Journal of Oncology*. 2020;1:2:6-12. (In Russ.)]
14. Peterson D. E. Oral and Gastrointestinal Mucositis: Novel Insights into Pathophysiology and Potential Therapies. *Advanced Studies in Medicine*. 2005;5(4B):299–310.
15. Аванесов А.М., Гвоздиков Е.Н., Хайдар Д.А. Стоматологический статус пациентов с плоскоклеточной карциномой орорифациальной области // Исследования и практика в медицине. 2019. Т. 6, № 4. С. 109–115. [Avanesov A. M., Gvozdikova E. N., Khaydar D. A. Dental status of patients with squamous cell carcinoma of the oropharyngeal region. *Research and Practice in Medicine*. 2019;6:4:109-115. (In Russ.)]
16. Sung Lillian Robinson Paula Treister Nathaniel Tina Baggott et. al. Guideline for the prevention of oral and oropharyngeal mucositis in children receiving treatment for cancer or undergoing haematopoietic stem cell transplantation. *BMJ Support Palliat Care*. 2017;7(1):7–16.
17. Гвоздиков Е.Н. Особенности тактики лечения оральных мукозитов у онкологических больных на фоне лучевого лечения и/или химиотерапии: дис. ...канд. мед. наук. Москва, 2017. 152 с. [Gvozdikova E.N. Osobennosti taktiki lecheniya oral'nykh mukozitov u onkologicheskikh bol'nykh na fone lucheвого lecheniya i/ili khimioterapii. [dissertation] Moscow; 2017. 152 p. (In Russ.)]
18. Казанцева Т. В., Чижов Ю. В., Казанцев М. Е. Лучевые повреждения полости рта при лечении злокачественных новообразований челюстно-лицевой области и их психологические аспекты // Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова. Серия: Медицинские науки. 2018. № 4 (13). С. 52–57. [Kazantseva T. V., Chizhov Yu. V., Kazantsev M. E. Radiation damage to the oral cavity in the treatment of malignant neoplasms of the maxillofacial region and their psychological aspects. *Vestnik Severo-Vostochnogo federal'nogo universiteta im. M. K. Ammosova*. Seriya: Meditsinskie nauki. 2018;4(13):52–57. (In Russ.)]
19. Кулаков А.А., Чучков В.М., Матякин Е.Г. Психосоматическое состояние больных до и после коррекции челюстно-лицевых дефектов ортопедическим способом // Опухоли головы и шеи. 2012. № 4. С. 40–45. [Kulakov A.A., Chuchkov V.M., Matyakin E.G. Patients' psychosomatic status before and after orthopedic correction of maxillofacial defects. *Tumors of Head and Neck*. 2012;4:40–45. (In Russ.)]
20. Горобец С.М., Романенко И.Г., Джерелей А. А. Факторы риска развития воспалительных осложнений дентальной имплантации // Таврический медико-биологический вестник. 2017. Т. 20, № 2(22). С. 208–215. [Gorobets S.M., Romanenko I.G., Dzhereley A.A., Bobkova S.A., Kryuchkov D. Y., Gorobets O. V. Risk factors inflammatory complication of dental implantation. *Tavricheskii medikobioologicheskii vestnik*. 2017;20:2(22):208–215. (In Russ.)]
21. Романенко И. Г., Джерелей А.А., Аракелян К.А. Прогнозирование симптоматики орального мукозита у больных раком слизистой оболочки полости рта // Актуальные вопросы медицинской профилактики, диагностики и лечения стоматологических заболеваний: сборник статей международной научно-практической конференции. Минск, 17 мая 2019 г. С. 151–153. [Romanenko I.G., Dzhereley A.A., Arakelyan K.A. Prognozirovanie simptomatiki oral'nogo mukozita u bol'nykh rakom slizistoi obolochki polosti rta. (Conference proceedings) Aktual'nye voprosy meditsinskoi profilaktiki, diagnostiki i lecheniya stomatologicheskikh zabolevanii. Sbornik statei mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii. 2019. May 17; Minsk. P. 151–153. (In Russ.)]
22. Рубенштейн Э.Б., Петерсон Д. Е., Марк Шуберт и др. Практическое клиническое руководство по профилактике и лечению орального мукозита и мукозита желудочно-кишечного тракта после противоопухолевой раковой терапии // Стоматология. 2014. № 2. С. 114–122. [Rubenstein E.B., Peterson D.E., Schubert M., Keefe D., Mc Guire Deborah, Epstein J., Elting Linda S., Fox P. C., Cooksley C., Sonis S. Clinical Practice Guidelines For The Prevention And Treatment

Of Cancer Therapy-Induced Oral And Gastrointestinal Mucositis. *Dentistry*. 2014;2:114–122. (In Russ.)]

23. Сытов А.В., Лейдерман И.Н., Ломидзе С.В., Нехаев И.В., Хотеев А.Ж. Практические рекомендации по нутритивной поддержке онкологических больных // Злокачественные опухоли. Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2018 (том 8). С. 575–583. [Sytov A.V., Leiderman I.N., Lomidze S.V., Nekhaev I.V., Khoteev A.Zh. Practical recommendations for nutritional support of oncological patients. *Malignant Tumors: Practical recommendations RUSSCO #3s2*. 2018;8:575–583. (In Russ.)]

24. Bensadoun R.J. Low-level laser therapy in the management of mucositis and dermatitis induced by cancer therapy. *Photomed Laser Surg*. 2015; 33(10):487–91.

25. Bhatt N., Naithani R. Gupta Supersaturated Calcium Phosphate Rinse in Prevention and Treatment of Mucositis in Patient Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplant. *Exp. Clin. Transplant*. 2017;15(5):567–5705.

26. Kaee J.K., Stenfeldt L. and Eriksen J.G. Xerostomia after Radiotherapy for Oral and Oropharyngeal Cancer: Increasing Salivary Flow with Tasteless Sugar-free Chewing Gum. *Front. Oncol*. 2016;6:111.

27. Басистая А.С., Проданчук А. И. Стоматологический статус пациентов с онкогематологическими заболеваниями и рекомендации по гигиеническому уходу // Молодой ученый. 2017. № 17. С. 111–114. [Basistaya A. S., Prodanchuk A. I. Dental status of patients with oncohematological diseases and recommendations for hygienic care. *Molodoi uchenyi*. 2017;17:111–114. (In Russ.)]

28. Peterson D.E., Bensadoun R.J., Roila F. Management of oral and gastrointestinal mucositis: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology*. 2011; 22(6):78–84.

29. Борис С.П., Попруженко Т.В., Марейко Е.Ю., Гушина Л. М. Оральный мукозит у детей при лечении острого лимфобластного лейкоза методом трансплантации гемопоэтических стволовых клеток // Медицинский журнал. 2013. № 3. С. 52–54. [Boris S.P., Popruzenka T.V, Mareiko E.Yu., Gushina L.M. Oral Mucositis In Paediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Medical journal*. 2013;3:52–54. (In Russ.)]

30. Караков К.Г., Власова Т.Н., Оганян А.В. Совершенствование терапевтического комплекса мероприятий при лечении орального мукозита на фоне лучевой терапии при «заинтересованности» тканей полости рта // Современная стоматология. 2014. № 2(71). С. 114. [Karakov K.G., Vlasova T.N., Ohanyan A.V. Improvement of the therapeutic complex of measures in the treatment of oral mucositis against the background of radiation therapy with interest of oral tissues. *Modern dentistry*. 2014;2(71):114. (In Russ.)]

31. He M., Zhang B., Shen N. [et al.] A systematic review and meta-analysis of the effect of low-level laser therapy (LLLT) on chemotherapy-induced oral mucositis in pediatric and young patients. *Eur. J. Pediatr*. 2018;177(1):7–17.

32. Cheng K.F. Prevention of gastrointestinal side-effects in paediatric oncology: what are the guidelines? K.K.F. *Chen Curr. Opin. Support Palliat. Care*. 2017;11(2):120–124.

33. Седова Е.С., Юсупов В.И., Воробьева Н.Н. Эффективность низкоинтенсивного лазерного излучения для профилактики и лечения радиационно-индуцированного мукозита полости рта и глотки // Сибирский онкологический

журнал. 2018. Т. 17. № 2. С. 11–17. [Sedova E.S., Yusupov V.I., Vorob'eva N.N. The Effectiveness Of Low Level Laser Therapy For Prevention And Treatment Of Radiation-Induced Mucositis. *Siberian Oncological Journal*. 2018;17(2):11–17. (In Russ.)]

34. Геворков А.Р. Основные принципы ведения больных с мукозитом и дерматитом при лучевом лечении с лекарственной модификацией больных плоскоклеточным раком орофарингеальной области // Опухоли головы и шеи. 2016. № 3. С. 9–16. [Gevorkov A. R. Basic Principles Of Managing Radiation And Drug Induced Mucositis And Dermatitis For Oropharyngeal Squamous cell Carcinoma. *Tumors of Head and Neck*. 2016;3:9–16. (In Russ.)]

35. Гвоздикова Е.Н., Аванесов А.М., Мануйлов Б.М. Особенности тактики лечения оральных мукозитов у онкологических пациентов, получающих комбинированное лечение по поводу плоскоклеточного рака орофарингеальной области // Новое в стоматологии. 2017. № 5. С. 40–42. [Gvozdikova E. N., Avanesov A. M., Manuilov B. M. Features of the tactics of treatment of oral mucositis in cancer patients receiving combined treatment for squamous cell carcinoma of the oropharyngeal region. *New in dentistry*. 2017;5:40–42. (In Russ.)]

36. Sonis S.I., Clark J. *Oncology* (Huntingt). 1991;5:11–18.

37. Chaitanya N.C., Muthukrishnan A., DBG Bagu Role of Vitamin E and Vitamin A in Oral mucositis Induced by Cancer Chemo/Radioterapy A meta-analysis. *J. Clin Diagn Res*. 2017;11(5):397–403.

38. Friend A., Rubagumya F., Cartledge P. Global Health Jornal Club: Is Honey Effective as a Treatment for Chemotherapy-induced Mucositis in Paediatric Oncology Patient? *Journal of Tropical Pediatrics*. 2018;64(2):162–168.

39. Ткачев С.И. Профилактика и лечение лучевого мукозита полости рта гидрогелевыми препаратами у больных раком орофарингеальной зоны // Вопросы онкологии. 2016. Т. 62. № 3. С. 531–535. [Tkachev S.I. Prophylaxis and treatment of radiation oral cavity mucositis by hydrogel preparations in patients with oropharyngeal cancer. *Voprosy onkologii*. 2016;62:3:531–535. (In Russ.)]

40. Аракелян К.А., Романенко И.Г., Зяблицкая Е.Ю. Активность апоптоза клеток при терапии мукозита // Актуальные вопросы стоматологии: сб. Всероссийской науч.-практ. конф. с междунар. участием. Киров, 2020. С. 9–12. [Arakelyan K.A., Romanenko I.G., Zyablitskaya E.Yu. Aktivnost' apoptoza kletok pri terapii mukozita. (Conference proceedings). Aktualnye voprosy stomatologii: Sbornik Vserossiiskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem. Kirov. 2020;9–122. (In Russ.)]

41. Cirillo N., Vicidomini A., Cullough M. Mc. A hyaluronic acid-based compound inhibits fibroblast senescence induced by oxidative stress in vitro and prevents oral mucositis in vivo. *J. Cell. Physiol*. 2015;230(7):1421–9.

42. Шашмурина В.Р., Девликанова И.Л. Возможность применения протокола «Guided Biofilm Therapy» для профилактики мукозита и периимплантита // Российский стоматологический журнал. 2018. Т. 22. № 5. С. 262–266. [Shashmurina V. R., Davlikanova L. I. Opportunities Of The Application «Guided Biofilm Therapy» Protocol For Mucositis And Periimplantitis Prevention. *Russian Dentistry Journal*. 2018; 22: 5: 262–266. (In Russ.)]