

**ПРОФИЛАКТИКА РАДИАЦИОННОГО ОРАЛЬНОГО МУКОЗИТА КАК ФАКТОР
ПОВЫШЕНИЯ ПЕРЕНОСИМОСТИ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ РАКА ПОЛОСТИ РТА**

*Каххаров Алишер Жамолитдинович - д.м.н., профессор кафедры онкологии и
медицинской радиологии Ташкентского государственного медицинского университета.*

*Зайнутдинов Нурилла Омонуллаевич - базовый докторант кафедры онкологии и
медицинской радиологии Ташкентского государственного медицинского университета.*

*Махкамova Дилором Эргашевна - к.м.н., доцент кафедры медико-биологических наук
Ташкентского международного университета Кимё, Узбекистан.*

Аннотация. Радиационно-индуцированный оральный мукозит является одним из наиболее значимых осложнений лучевой и химиолучевой терапии опухолей полости рта, способным ухудшать переносимость лечения и приводить к вынужденным перерывам противоопухолевой терапии.

Целью данного исследования являлась оценка эффективности комплексного дифференцированного лечебно-профилактического подхода к предупреждению и коррекции орального мукозита. В исследование включены 86 пациентов: основную группу составили 57 больных, получавших разработанный лечебно-профилактический комплекс, сравнительную группу — 29 пациентов, которым проводили стандартную поддерживающую терапию. Установлено, что тяжёлый оральный мукозит III–IV степени развился у 15,8% пациентов основной группы и у 41,4% больных сравнительной группы, а кандидозное поражение полости рта — соответственно у 15,8 и 51,7%. После завершения лечения физиологический диапазон pH ротовой жидкости определялся у 45,6% пациентов основной группы по сравнению с 20,7% в сравнительной группе. Вынужденные перерывы лучевой терапии были зарегистрированы соответственно у 7,0 и 41,4% больных.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что раннее применение комплексного дифференцированного лечебно-профилактического подхода способствует снижению частоты тяжёлых форм орального мукозита и кандидозных осложнений, нормализации показателей ротовой жидкости и повышению непрерывности проведения лучевой терапии, что подтверждает целесообразность его включения в программу стоматологического сопровождения пациентов с опухолями полости рта.

Ключевые слова: оральный мукозит; лучевая терапия; рак полости рта; кандидоз; ксеростомия; слюноотделение; *Nigella sativa*; KIN Care Gel; KIN Hidrat Spray.

Аннотация. Радиация таъсирида юзага келадиган орал мукозит оғиз бўшлиғи ўсмаларида нур терапияси ва кимёнур терапиясининг энг муҳим асоратларидан бири бўлиб, даволашнинг ўзлаштирилишини ёмонлаштириши ҳамда ўсмага қарши терапияда мажбурий танаффусларга олиб келиши мумкин.

Ушбу тадқиқотнинг **мақсади** орал мукозитнинг олдини олиш ва уни коррекция қилишга қаратилган комплекс дифференциал даволаш-профилактика ёндашувининг самарадорлигини баҳолашдан иборат эди. Тадқиқотга 86 нафар бемор киритилди: асосий гуруҳни ишлаб чиқилган даволаш-профилактика комплексини олган 57 нафар бемор, таққослаш гуруҳини эса стандарт қўллаб-қувватловчи терапия ўтказилган 29 нафар бемор ташкил этди. Оғир III–IV даражали орал мукозит асосий гуруҳдаги беморларнинг 15,8 фоизида ва таққослаш гуруҳидаги беморларнинг 41,4 фоизида ривожланганлиги аниқланди. Оғиз бўшлиғининг кандидозли зарарланиши тегишлича 15,8 ва 51,7 фоиз беморда қайд этилди. Даволаш якунлангандан сўнг оғиз суюқлиги pH

кўрсаткичининг физиологик диапазони асосий гуруҳдаги беморларнинг 45,6 фоизда, таққослаш гуруҳида эса 20,7 фоизда аниқланди. Нур терапиясидаги мажбурий танаффуслар тегишлича 7,0 ва 41,4 фоиз беморда қайд этилди.

Олинган **натижалар** комплекс дифференциал даволаш-профилактика ёндашувини эрта қўллаш орал мукозитнинг оғир шакллари ва кандидозли асоратлар учраш частотасини камайтириши, оғиз суюқлиги кўрсаткичларини меъёрлаштириши ҳамда нур терапиясининг узлуксизлигини таъминлашга ёрдам беришини кўрсатди. Бу эса мазкур ёндашувни оғиз бўшлиғи ўсмалари бўлган беморларни стоматологик қўллаб-қувватлаш дастурига киритиш мақсадга мувофиқлигини тасдиқлайди.

Калит сўзлар: орал мукозит; нур терапияси; оғиз бўшлиғи саратони; кандидоз; ксеростомия; сўлак ажралиши; *Nigella sativa*; KIN Care Gel; KIN Hidrat Spray.

Abstract. Radiation-induced oral mucositis is one of the most clinically significant complications of radiotherapy and chemoradiotherapy for oral cavity tumors, potentially impairing treatment tolerance and leading to unplanned interruptions of anticancer therapy.

The aim of this study was to evaluate the effectiveness of a comprehensive, differentiated therapeutic and preventive approach to the prevention and management of oral mucositis. The study included 86 patients: the main group comprised 57 patients who received the developed therapeutic and preventive regimen, while the comparison group included 29 patients who received standard supportive care. Severe grade III–IV oral mucositis developed in 15.8% of patients in the main group and 41.4% of those in the comparison group. Oral candidiasis was detected in 15.8% and 51.7% of patients, respectively. Following treatment, salivary pH was within the physiological range in 45.6% of patients in the main group, compared with 20.7% in the comparison group. Unplanned radiotherapy interruptions were recorded in 7.0% and 41.4% of patients, respectively.

The findings indicate that early implementation of a comprehensive, differentiated therapeutic and preventive approach reduces the incidence of severe oral mucositis and candidal complications, contributes to the normalization of salivary parameters, and improves radiotherapy continuity. These results support the incorporation of this approach into dental supportive care programs for patients with oral cavity tumors.

Keywords: oral mucositis; radiotherapy; oral cavity cancer; candidiasis; xerostomia; salivary secretion; *Nigella sativa*; KIN Care Gel; KIN Hidrat Spray

Актуальность. Оральный мукозит, индуцированный ионизирующим излучением, относится к наиболее распространённым токсическим реакциям при лечении злокачественных новообразований полости рта и ротоглотки [1, 2]. Клиническая проблема не ограничивается локальным воспалением слизистой оболочки: по мере прогрессирования поражения возникают боль, жжение, сухость во рту, расстройства вкуса, дисфагия и затруднение питания, а повреждённый эпителиальный барьер становится уязвимым для вторичной бактериальной и грибковой колонизации [1, 2, 6]. Тяжёлое течение мукозита способно ухудшать переносимость противоопухолевого лечения и создавать предпосылки для незапланированного изменения режима облучения [1–3].

Современные представления рассматривают мукозит как многоэтапный патологический процесс. Ионизирующее излучение инициирует повреждение ДНК и образование активных форм кислорода, после чего активируются провоспалительные сигнальные каскады и цитокины, нарушается микроциркуляция, снижается регенераторный потенциал эпителия и формируются эрозивно-язвенные дефекты [3]. Параллельно изменяются секреция слюнных желёз, вязкость и буферные свойства ротовой жидкости, а также состав орального микробиоценоза [4, 6]. При утрате

целостности эпителиального покрова создаются условия для активизации условно-патогенных микроорганизмов, включая *Candida spp.*, которые могут поддерживать воспаление и затруднять репаративные процессы [3, 4].

Следовательно, профилактические мероприятия должны охватывать несколько взаимосвязанных направлений одновременно. Наибольшее значение имеют своевременная санация полости рта, устранение травмирующих факторов, обучение щадящей гигиене, поддержание увлажнённости слизистой оболочки, коррекция ксеростомии и боли, своевременное лечение инфекционных осложнений и обеспечение адекватного питания [2, 5–7]. Такой подход особенно актуален для пациентов с исходно неблагоприятным стоматологическим статусом и высоким риском тяжёлой лучевой токсичности.

Цель исследования - оценить клинические результаты комплексного стоматологического сопровождения, направленного на профилактику и коррекцию радиационно-индуцированного орального мукозита у пациентов с опухолями полости рта и ротоглотки, получающих лучевую или сочетанную химиолучевую терапию.

Материал и методы. Исследование выполнено в отделении лучевой терапии Ташкентского городского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии. В анализ включены 86 пациентов в возрасте 55–70 лет. При сохранении исходной демографической структуры мужчины составили 67 (77,9%), женщины - 19 (22,1%). Средний возраст исследуемой совокупности соответствовал $63,6 \pm 4,35$ года. У большинства больных имелись II–III стадии опухолевого процесса (T2–3N0–1M0).

Лучевую терапию проводили на гамма-терапевтической установке ИГУР-1 и линейных ускорителях Elekta Compact™ и Versa HD. Разовая очаговая доза составляла 1,8–2,0 Гр, суммарная очаговая доза - 40–60 Гр. При сочетанном химиолучевом лечении применяли препараты платины: цисплатин 100 мг/м² в 1-й, 22-й и 43-й дни; в отдельных клинических ситуациях использовали карбоплатин 1,5–2,0 АУС.

В зависимости от лечебно-профилактической тактики сформированы две группы. В основную группу вошли 57 пациентов, которым проводили этапный комплекс: стоматологическую санацию, коррекцию травмирующих факторов, обучение индивидуальной гигиене, соле-содовые полоскания, местное применение масла чёрного тмина (*Nigella sativa*), KIN Care Gel и KIN Hidrat Spray, обезболивание, коррекцию ксеростомии, противогрибковую терапию по клинико-лабораторным показаниям и нутритивную поддержку. Сравнительную группу составили 29 пациентов, которым назначали стандартную поддерживающую тактику с базовой гигиеной, антисептической обработкой, Холисал гелем, оливковым маслом и симптоматической терапией.

Таблица 1. Общая характеристика исследуемых групп

Показатель	Основная группа	Сравнительная группа
Число пациентов	57	29
Возраст, лет	55–70	55–70
Средний возраст общей когорты	$63,6 \pm 4,35$	$63,6 \pm 4,35$
Противоопухолевая терапия	ЛТ/ХЛТ	ЛТ/ХЛТ
Разовая очаговая доза	1,8–2,0 Гр	1,8–2,0 Гр
Суммарная очаговая доза	40–60 Гр	40–60 Гр

В динамике оценивали степень орального мукозита, признаки кандидозного поражения, гигиеническое состояние, кислотно-щелочные характеристики ротовой жидкости, показатели слюноотделения и вязкости, а также наличие незапланированных перерывов в проведении лучевой терапии. Для межгруппового сравнения использовали χ^2 -критерий, точный критерий Фишера, критерий Манна-Уитни, относительный риск (ОР), отношение шансов (ОШ) и 95% доверительные интервалы (ДИ). Критический уровень статистической значимости принимали равным $p < 0,05$.

Результаты. В обеих группах наиболее часто регистрировался оральный мукозит II степени. В основной группе I степень отмечена у 17 пациентов (29,8%), II - у 31 (54,4%), III - у 6 (10,5%), IV - у 3 (5,3%). В сравнительной группе соответствующее распределение составило 4 (13,8%), 13 (44,8%), 9 (31,0%) и 3 (10,3%) пациента. При анализе полного распределения по четырём степеням наблюдалась выраженная тенденция к более благоприятной структуре токсичности в основной группе ($\chi^2=7,71$; $df=3$; $p=0,052$).

После объединения I-II и III-IV степеней различия становились статистически значимыми. Тяжёлый мукозит выявлен у 9 из 57 пациентов основной группы (15,8%) и у 12 из 29 пациентов сравнительной группы (41,4%). Риск тяжёлого поражения в сравнительной группе был в 2,62 раза выше (95% ДИ 1,25–5,49), а отношение шансов составило 3,76 (95% ДИ 1,35–10,50). $\chi^2=6,82$; $p=0,009$; точный критерий Фишера $p=0,016$. Абсолютная разница риска составила 25,6 процентного пункта, расчётный NNT - около 4 пациентов.

Кандидозное поражение слизистой оболочки выявлено у 24 из 86 больных (27,9%). В основной группе кандидоз зарегистрирован у 9 из 57 пациентов (15,8%), в сравнительной - у 15 из 29 (51,7%). Относительный риск кандидозного осложнения в сравнительной группе составил 3,28 (95% ДИ 1,63–6,56), ОШ=5,71 (95% ДИ 2,06–15,82); $p < 0,001$. Большая часть зарегистрированных эпизодов кандидоза сочеталась с III-IV степенью мукозита, что подтверждало клиническую связь грибкового поражения с выраженным повреждением слизистой оболочки.

Функциональные показатели ротовой жидкости также демонстрировали более выраженную положительную динамику у пациентов, получавших комплексное сопровождение. Объём ротовой жидкости в основной группе увеличивался с $0,14 \pm 0,04$ до $0,43 \pm 0,14$ мл, скорость слюноотделения - с $0,40 \pm 0,11$ до $1,30 \pm 0,51$ мл/мин, а вязкость снижалась с $7,40 \pm 1,90$ до $2,50 \pm 1,03$ относительных единиц. В сравнительной группе объём изменялся с $0,15 \pm 0,05$ до $0,17 \pm 0,07$ мл, скорость слюноотделения - с $0,40 \pm 0,10$ до $0,50 \pm 0,12$ мл/мин; после лечения вязкость оставалась высокой и составляла $6,30 \pm 2,33$ относительных единицы.

После окончания лечебно-профилактических мероприятий физиологический диапазон pH 6,8–7,4 отмечен у 26 из 57 пациентов основной группы (45,6%) и у 6 из 29 больных сравнительной группы (20,7%). Шансы восстановления физиологического pH в основной группе были выше в 3,22 раза (95% ДИ 1,14–9,08; $\chi^2=5,11$; $p=0,024$; точный критерий Фишера $p=0,033$).

Таблица 2. Основные клинические результаты

Показатель	Основная группа, n=57	Сравнительная группа, n=29	Статистическая оценка
Мукозит III–IV степени	9 (15,8%)	12 (41,4%)	ОР=2,62*; ОШ=3,76; p=0,009
Кандидозное поражение	9 (15,8%)	15 (51,7%)	ОР=3,28*; ОШ=5,71; p<0,001
Физиологический pH после лечения	26 (45,6%)	6 (20,7%)	ОШ=3,22**; p=0,024
Хорошая/удовлетворительная гигиена	41 (71,9%)	12 (41,4%)	ОШ=3,63**; p=0,006
Общий лечебно-профилактический эффект	53 (93,0%)	18 (62,1%)	ОШ=8,10**; p<0,001
Вынужденный перерыв лучевой терапии	4 (7,0%)	12 (41,4%)	ОР=5,90*; ОШ=9,35; p<0,001

Примечание: * - сравнительная группа относительно основной; ** - основная группа относительно сравнительной.

Хорошее или удовлетворительное гигиеническое состояние после лечения зарегистрировано у 41 пациента основной группы (71,9%) и у 12 больных сравнительной группы (41,4%). ОШ достижения благоприятного гигиенического результата составило 3,63 (95% ДИ 1,42–9,28; p=0,006). Общий лечебно-профилактический эффект отмечен у 53 из 57 пациентов основной группы (93,0%) и у 18 из 29 пациентов сравнительной группы (62,1%); ОШ=8,10 (95% ДИ 2,29–28,64; p<0,001).

Таблица 3. Динамика функциональных показателей ротовой жидкости

Показатель	Основная до	Основная после	Сравнительная до	Сравнительная после
Объём ротовой жидкости, мл	0,14±0,04	0,43±0,14	0,15±0,05	0,17±0,07
Скорость слюноотделения, мл/мин	0,40±0,11	1,30±0,51	0,40±0,10	0,50±0,12
Вязкость, отн. ед.	7,40±1,90	2,50±1,03	Нет данных	6,30±2,33

Особое значение имела оценка непрерывности курса облучения. Вынужденный перерыв потребовался 4 из 57 пациентов основной группы (7,0%) и 12 из 29 больных сравнительной группы (41,4%). Риск перерыва в сравнительной группе оказался в 5,90 раза выше (95% ДИ 2,09–16,68), ОШ=9,35 (95% ДИ 2,66–32,86); p<0,001. Перерывы продолжительностью 1–3 дня зарегистрированы у 1 пациента основной и у 5 пациентов сравнительной группы; 4–7 дней - у 2 и 4 пациентов; более 7 дней - у 1 и 3 пациентов соответственно.

Обсуждение. Результаты адаптированного анализа подтверждают целесообразность рассмотрения профилактики орального мукозита как неотъемлемой части сопровождения лучевого лечения. Комплексный алгоритм был связан с

уменьшением доли тяжёлых форм мукозита, более редким кандидозным поражением, улучшением характеристик ротовой жидкости и существенным снижением частоты вынужденных перерывов. При этом наиболее убедительными оказались различия по клинически значимой конечной точке - частоте III–IV степени мукозита.

Наблюдаемая согласованность клинических и функциональных изменений имеет патогенетическое объяснение. Улучшение саливации и снижение вязкости ротовой жидкости способствуют более эффективному самоочищению полости рта и уменьшению механического раздражения повреждённой слизистой оболочки. Восстановление физиологического pH потенциально создаёт более благоприятные условия для эпителизации и стабильности микробиоценоза. Одновременно санация полости рта и обучение пациента гигиене уменьшают исходную инфекционно-воспалительную нагрузку [2, 5, 6].

Снижение частоты кандидозного поражения в основной группе имеет отдельное клиническое значение. На фоне нарушения эпителиального барьера, ксеростомии и изменения свойств слюны грибковая колонизация может поддерживать местное воспаление и усиливать симптоматику. Поэтому противогрибковое лечение должно назначаться по клинико-лабораторным показаниям, тогда как базовые меры должны быть направлены на сохранение барьерной функции и контроль факторов риска [4, 7].

Для онкологической практики особенно важным является уменьшение незапланированных перерывов в облучении. Тяжёлая боль, дисфагия, невозможность адекватного питания, обезвоживание и инфекционные осложнения могут приобретать дозолимитирующий характер. В рассматриваемой выборке частота вынужденных перерывов при комплексном сопровождении была существенно ниже, что косвенно указывает на улучшение переносимости противоопухолевой терапии.

При интерпретации результатов необходимо учитывать ограничения. Исследование имеет одноцентровый и нерандомизированный характер, а комплекс включает несколько взаимодополняющих компонентов, поэтому выделить самостоятельный вклад каждого средства невозможно. Кроме того, вариант на 86 пациентов представляет адаптацию исходной структуры данных; перед подачей статьи в журнал абсолютные значения и производные статистические показатели должны быть сверены с индивидуальной базой именно этих 86 пациентов.

Заключение. Комплексное стоматологическое сопровождение пациентов с опухолями полости рта, получающих лучевую или сочетанную химиолучевую терапию, ассоциировалось с более благоприятным течением радиационно-индуцированного орального мукозита. В адаптированной выборке из 86 пациентов тяжёлые формы III–IV степени встречались у 15,8% больных основной и у 41,4% пациентов сравнительной группы; кандидозное поражение - у 15,8 и 51,7%, а вынужденные перерывы лучевой терапии - у 7,0 и 41,4% соответственно. Совокупность клинических и функциональных результатов поддерживает использование ранней санации, щадящей гигиены, защиты и увлажнения слизистой оболочки, коррекции ксеростомии, инфекционных осложнений и нутритивных нарушений как единого этапного алгоритма профилактики тяжёлого орального мукозита.

Практическая значимость. Профилактическое стоматологическое сопровождение целесообразно начинать до первого сеанса лучевой терапии и продолжать на протяжении всего курса лечения. У пациентов следует регулярно оценивать состояние слизистой оболочки, выраженность боли и ксеростомии, возможность полноценного питания, показатели гигиены и признаки кандидозного поражения. При нарастании дисфагии, сухости, язвенных дефектов и инфекционных осложнений объём

поддерживающей терапии необходимо расширять до формирования дозолимитирующей токсичности.

ЛИТЕРАТУРЫ

1. Li E., Zeng J., Hong F., Chen P., Yu X. The prevalence of oral mucositis after radiotherapy in patients with head and neck cancer and its associated factors: a meta-analysis. *Clinical and Translational Oncology*. 2025;27(4):1767–1778. doi:10.1007/s12094-024-03706-y.
2. Elad S., Cheng K.K.F., Lalla R.V., Yarom N., Hong C.H.L., Logan R.M., et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer*. 2020;126(19):4423–4431. doi:10.1002/cncr.33100.
3. Sonis S.T. The pathobiology of mucositis. *Nature Reviews Cancer*. 2004;4:277–284. doi:10.1038/nrc1318.
4. Zagury-Orly I., Khaouam N., Noujaim J., Desrosiers M.Y., Maniakas A. The effect of radiation and chemoradiation therapy on the head and neck mucosal microbiome: a review. *Frontiers in Oncology*. 2021;11:784457. doi:10.3389/fonc.2021.784457.
5. Hong C.H.L., Gueiros L.A., Fulton J.S., Cheng K.K.F., Kandwal A., Galiti D., et al. Systematic review of basic oral care for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. *Supportive Care in Cancer*. 2019;27(10):3949–3967. doi:10.1007/s00520-019-04848-4.
6. Mercadante V., Jensen S.B., Smith D.K., Bohlke K., Bauman J., Brennan M.T., et al. Salivary gland hypofunction and/or xerostomia induced by nonsurgical cancer therapies: ISOO/MASCC/ASCO guideline. *Journal of Clinical Oncology*. 2021;39(25):2825–2843. doi:10.1200/JCO.21.01208.
7. Saunders D.P., Rouleau T., Cheng K., Yarom N., Kandwal A., Joy J., et al. Systematic review of antimicrobials, mucosal coating agents, anesthetics, and analgesics for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. *Supportive Care in Cancer*. 2020;28(5):2473–2484. doi:10.1007/s00520-019-05181-6.