На правах рукописи

ГВОЗДИКОВА Евгения Николаевна

ОСОБЕННОСТИ ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ ОРАЛЬНЫХ МУКОЗИТОВ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ НА ФОНЕ ЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ И\ИЛИ ХИМИОТЕРАПИИ

14.01.12 – онкология

14.01.14 – стоматология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2017

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении «Российский университет дружбы народов» (ректор - академик РАО, профессор Филиппов В.М.) и в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор - академик РАН, профессор Солодкий В.А.).

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор **Аванесов Анатолий Михайлович**

Научный консультант:
доктор медицинских наук, профессор **Титова Вера Алексеевна**

Официальные оппоненты:
- доктор медицинских наук **Мудунов Али Мурадович**, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, отделение верхних дыхательно-пищеварительных путей, заведующий отделением;
- доктор медицинских наук, профессор **Вагнер Владимир Давыдович**, ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Минздрава России, отдел организации стоматологической службы, лицензирования и аккредитации, заведующий отделом.

Ведущая организация:
Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»

Защита состоится « 26 » февраля 2018 года в 13.00 часов на заседании диссертационного совета Д.208.081.01 при ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, д.86

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России (117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, д.86) и на сайте www.rncrr.ru

Автореферат разослан «____» января 2018 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,

д.м.н., профессор Цаллагова З.С.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Онкологическая заболеваемость населения России продолжает неуклонно возрастать. На конец 2015 года прирост ее показателей за 2005-2015 гг. по «грубому» показателю на 100 000 населения составил 20,4 % [А.Д.Каприн и др., 2016, 2017]. По данным Международной ассоциации по изучению рака [Rebecca L. Siegel, 2017; Michaell A. Huber, 2017] в структуре мировой онкологической заболеваемости злокачественные опухоли головы и шеи и гемобластозы составляют значительную группу злокачественных новообразований, характеризующуюся прогрессирующим ростом.

Отчетливая тенденция роста заболеваемости, высокие уровни смертности при опухолях головы и шеи и гемобластозах, высокая степень инвалидизации среди больных [А.Д.Каприн, 2017; Rebecca L. Siegel, 2017] обусловливают значительный социально-экономический ущерб, который наносится обществу этими тяжелыми заболеваниями, и вызывают необходимость поиска методов повышения качества медицинской помощи при данной патологии.

Усиление агрессивности противоопухолевого лечения, в частности одновременная химиолучевая терапия, неизбежно сопровождается изменениями окружающих нормальных тканей. Частота возникновения сопутствующих осложнений, в том числе и во рту, остается на достаточно высоком уровне, достигающем 100 % случаев [Farrokhi F., 2017; А.Р. Геворков, 2016; А.А. Ярцева, 2014; ESMO 2010].

Оральный мукозит остается одним из самых тяжелых и часто регистрируемых осложнений противоопухолевого лечения, существенно снижающим качество жизни онкологических пациентов. Развитие мукозита приводит к прерыванию курсов проводимого противоопухолевого лечения и, тем самым, снижению его эффективности, что неблагоприятно сказывается на прогнозе заболевания. Кроме этого, мукозит существенно повышает расходы на лечение онкологических пациентов и увеличивает сроки госпитализации.

На сегодняшний день описанные в литературе методы профилактики и лечения оральных мукозитов часто являются сложными, многокомпонентными,

требующими использования дорогостоящего оборудования [ESMO, 2010] и длительной подготовки специалистов по их применению. Зачастую рекомендуемые группы препаратов производятся за рубежом и, как следствие, являются дорогостоящими.

В связи с этим существует необходимость в поиске и разработке высокоэффективных и доступных средств профилактики и лечения различных форм орального мукозита с целью повышения эффективности противоопухолевого лечения онкологических заболеваний и повышения качества жизни онкологических пациентов.

Цель исследования

Повышение эффективности методов профилактики и лечения оральных мукозитов у онкологических пациентов путем использования препаратов на растительной основе пролонгированного действия.

Задачи исследования

1. Оценить стоматологический статус онкологических пациентов на основании стоматологических индексов и определить группы риска развития орального мукозита.

2. Определить клиническую эффективность схем профилактики и лечения оральных мукозитов с использованием растительных препаратов «Тонзинал», пластин «ЦМ-1», «Фармадонт».

3. Оценить влияние предложенных методов профилактики и лечения мукозитов на качество жизни онкологических пациентов, получающих противоопухолевое лечение.

4. Оценить состояние микрофлоры рта у онкологических пациентов на разных этапах противоопухолевого лечения на фоне применения различных схем лечения оральных мукозитов.

5. Определить влияние применяемых методов лечения мукозита на состояние гемомикроциркуляции в тканях слизистой оболочки рта у онкологических пациентов, получающих лучевое и\или химиотерапевтическое лечение.

6. Определить прогностическое значение частоты полиморфизма и мутации в генах, кодирующих ферменты биотрансформации и детоксикации и генах

иммунного ответа, у онкологических пациентов с проявлениями орального мукозита.

Научная новизна

Впервые определены группы стоматологического риска, как фактор прогноза развития мукозитов, определяющий дальнейшую тактику их профилактики и лечения.

Предложены схемы профилактики и лечения мукозитов, основанные на применении препаратов на растительной основе пролонгированного действия.

Проведено изучение состояния гемомикроциркуляции в тканях слизистой оболочки рта у пациентов с плоскоклеточным раком орофарингеальной области на этапах проведения лучевого и\или химиотерапевтического лечения.

Проведено исследование частоты полиморфизма и мутаций в генах биотрансформации и детоксикации и генах иммунного ответа, как фактора, определяющего степень тяжести мукозитов.

Практическая значимость

На основании полученных данных выявлены и определены стоматологические группы риска, позволяющие определить схему профилактики и лечения мукозита.

Научно обоснована система мер по стоматологической профилактике и лечению мукозитов у онкологических пациентов путем использования растительных препаратов пролонгированного действия, а также методика стоматологического сопровождения пациентов со злокачественными опухолями слизистой оболочки рта на всех этапах специализированного лечения.

Показана ценность изучения гемомикроциркуляции тканей слизистой оболочки рта как фактора, определяющего эффективность профилактики и лечения побочных эффектов химиолучевой терапии.

Показана значимость и необходимость проведения исследований по изучению генетических факторов риска развития мукозитов.

Положения, выносимые на защиту

1. Определение групп стоматологического риска на основании стоматологических индексов способствует оптимизации схем профилактики и лечения оральных мукозитов у онкологических пациентов.

2. Применение препаратов на растительной основе пролонгированного действия в качестве средств профилактики и лечения мукозитов более эффективно по отношению к другим распространенным методам и препаратам.

Апробация работы

Результаты диссертации доложены на Всероссийской межвузовской научно-практической конференции «Современные отечественные технологии лечения поражений полости рта и челюстно-лицевой области, возникающих у онкологических больных на фоне комбинированного лечения», Москва 2015; круглом столе «Роль врача-стоматолога в решении общеклинических задач на примере онкологической заболеваемости», Москва, 2016; Всероссийской межвузовской научно-практической конференции с международным участием «Профилактика и подходы к лечению поражений слизистой оболочки рта у больных, получающих лучевую и химиотерапию», Москва 2016; Всероссийской межвузовской научно-практической конференции «Значение междисциплинарной подготовки врача-стоматолога в ранней диагностике общесоматической патологии», Москва 2016; III конгрессе Российского общества специалистов по опухолям головы и шеи «Инновационные решения в лечении опухолей головы и шеи», Москва, 2017; V междисциплинарном конгрессе по заболеваниям органов головы и шеи, Москва 2017. Материалы диссертационного исследования обсуждены на совместном заседании кафедр терапевтической стоматологии и кафедры общей и клинической стоматологии медицинского института Российского университета дружбы народов.

Апробация диссертационной работы состоялась 19.06.2017г. на совместном заседании научно-практической конференции, совета по обсуждению кандидатских диссертаций ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России и кафедры общей и клинической стоматологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов».

Внедрение результатов работы

Предложенные методы профилактики и лечения оральных мукозитов внедрены в клиническую практику ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии».

Методика использования препаратов на растительной основе пролонгированного действия внедрена в учебный процесс кафедры общей и клинической стоматологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов».

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 25 работ, среди них 5 статей, 2 из которых в журнале, рекомендованном ВАК.

Структура и объем работы

Диссертация изложена на 152 страницах машинописи и состоит из введения, обзора литературы, 4 глав собственных исследований, выводов, практических рекомендаций и приложения. Список литературы включает 266 источников, из них 146 отечественных и 120 иностранных. Текст иллюстрирован 22 таблицами и 19 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Характеристика материалов и методов исследования

Для решения поставленных задач были сформированы группы больных, получающих лучевую или химиолучевую терапию по поводу плоскоклеточного рака орофарингеальной области в ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России и получающих химиотерапию по поводу гемобластозов в Гематологическом научном центре Минздрава России с 2009 по 2017 год. В исследовании вошли 120 пациентов. Среди них 69 больных (I группа) плоскоклеточным раком орофарингеальной области I-IV стадии и 51 пациент (II группа) гемобластозами: диффузной В-крупноклеточной лимфомой и острым миелобластным лейкозом.

Все больные I группы получали лучевую или химиолучевую терапию. Средний возраст больных составил 54 ± 8,1 года. Распределение мужчин и женщин: мужчин 68 % (47 пациентов) и женщин 32 % (21 пациент).

Больные I группы были разделены на 3 подгруппы. Основанием для распределения в подгруппы являлось добровольное согласие пациентов выполнять рекомендации врача - стоматолога и использовать для профилактики и лечения мукозитов назначенные схемы лечения. Пациенты с высоким и средним стоматологическим риском развития мукозитов (подгруппа Iа) и пациенты с низким стоматологическим римском развития мукозита (подгруппа Iб)

использовали назначенные им препараты на растительной основе пролонгированного действия в отличии от пациентов подгруппы I в, использующих для профилактики и лечения мукозитов орошение ротовой полости отваром цветков ромашки и олеотерапию.

Комбинированное и комплексное лечение больных раком слизистой оболочки рта осуществляли согласно стандартам лечения злокачественных новообразований. Были использованы следующие методы лечения: дистанционная лучевая терапия в самостоятельном варианте, последовательная химиолучевая терапия. Всем пациентам лучевая терапия была проведена на линейных ускорителях Clinac C2100 (Varían) в режиме тормозного излучения с энергией фотонов 6 MV. Был использован обычный режим фракционирования дозы - разовая очаговая доза (РОД) - 2Гр, 5 фракций в неделю. У 9 пациентов I группы (13 %) применялась химиотерапия по схеме цисплатин — 100мг/м^2 в 7 дней.

Все больные II группы получали химиотерапевтическое лечение по поводу гемобластозов: диффузная В - крупноклеточная лимфома, острый миелобластный лейкоз. Средний возраст больных составил 59 ± 5,3 лет. Больные II группы были разделены на 2 подгруппы. В подгруппе IIа пациенты использовали препараты на растительной основе пролонгированного действия, в подгруппе II б – назначенные гематологом препараты «Тантум Верде» и «Гексорал». В каждой подгруппе исследуемых соотношение больных с указанными выше диагнозами одинаково. Всем больным проводилась химиотерапия согласно возрасту, соматическому статусу, распространенности заболевания и индивидуальному риску прогрессирования, определяемому в соответствии с критериями IPI или aaIPI.

Для оценки стоматологического статуса и определения групп стоматологического риска развития мукозитов **(решение первой задачи исследования):**

1) у всех пациентов определялись стоматологические индексы КПУ (распространенности и интенсивности кариеса), Green V. (индекс индивидуальной гигиены, PMA (индекс интенсивности воспаления десны), индекс CPITN (распространенности болезней пародонта). Индексы определялись при первичном осмотре, а также на этапах лучевого и\или химиотерапевтического лечения;

2) для определения групп стоматологического риска развития мукозита больные I группы были разделены на три подгруппы: подгруппа высокого стоматологического риска – пациенты с показателем индекса КПУ более «6-10», индексом Green V. более «1,7-2,5», наличием металлических конструкций и разрушенных зубов ; подгруппа среднего стоматологического риска – пациенты с показателем индекса КПУ «6-10», индексом Green V. «1,7-2,5», отсутствием металлических конструкций и разрушенных зубов; подгруппа низкого стоматологического риска - пациенты с показателем индекса КПУ менее «6-10», индексом Green V. менее «1,7-2,5», отсутствием металлических конструкций и разрушенных зубов. В каждой подгруппе после окончания лучевого и\или химиотерапевтического лечения определялась степень тяжести орального мукозита, проводилась сравнительная оценка и определение статистической достоверности.

Для определения клинической эффективности схем профилактики и лечения оральных мукозитов с использованием растительных препаратов пролонгированного действия «Тонзинал», пластин «ЦМ-1», «Фармадонт» **(решение второй задачи исследования)** у всех пациентов определялась степень тяжести орального мукозита. Диагностику и выраженность мукозитов у пациентов I группы оценивали по шкале, разработанной Американской онкологической группой по радиационной терапии (Radiation Therapy Oncology Group - RTOG**)**. Степень тяжести мукозита определялась и регистрировалась каждые 2-3 дня при СОД (суммарная очаговая доза) 0 - до начала лучевой терапии, 6 Гр, 10 Гр, 16 Гр, 20 Гр, 26 Гр, 30 Гр, 36 Гр, 40 Гр, 46 Гр, 50 Гр. У пациентов II группы для определения степени тяжести мукозита использовали шкалу токсичности CTCAE v.4.03 - Common Terminology Criteria for Adverse Events, степень тяжести мукозита определялась и регистрировалась до и после каждого курса химиотерапии.

Для оценки влияния предложенных методов профилактики и лечения мукозитов на качество жизни онкологических пациентов, получающих лучевое и\или химиотерапевтическое лечение **(решение третьей задачи исследования)**, у всех пациентов проводилось анкетирование с помощью опросника EORTC - QLQ - C30 - опросник Европейской организации исследований в лечении рака. Анкетирование проводилось на протяжении лечения, а также после его окончания. Оценка качества жизни проводилась у пациентов I группы каждые 7 дней при СОД

0 - до начала лучевой терапии, 10 Гр, 20 Гр, 30 Гр, 40 Гр, 50 Гр. У пациентов II группы изменения субъективных ощущений фиксировались до и после проведения каждого курса химиотерапии.

С целью подтверждения эффективности предлагаемых схем профилактики и лечения мукозитов проводились лабораторные исследования:

- микробиологическое исследование посева изо рта
- определение трех параметров микроциркуляции крови: изменение перфузии ткани кровью, динамика изменения кислородной сатурации крови (SO2), общий уровень кровенаполнения микроциркуляторного русла (Vr)
- определение полиморфизма генов, кодирующих ферменты, отвечающие за биотрансформацию лекарственных средств, механизмы детоксикации (TPMT, Гены цитохромов P450).

Динамика состояния микрофлоры рта у онкологических пациентов **(решение четвертой задачи исследования**) оценивалась по результатам микробиологического исследования посева изо рта у 23 пациентов I группы, среди которых 14 пациентов относились к подгруппе Iа и 9 пациентов – к подгруппе Iв, а также исследования посева изо рта у 17 пациентов II группы (11 пациентов IIа подгруппы и 6 пациентов IIб подгруппы). Забор материала для исследования проводился до и после проведения противоопухолевого лечения. Микробиологическое исследование выполнялось в микробиологической лаборатории Федерального научно-клинического центра детской гематологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева.

Состояние гемомикроциркуляции в тканях слизистой оболочки рта у онкологических пациентов, получающих лучевое и\или химиотерапевтическое лечение на фоне применяемых методов лечения мукозитов **(решение пятой задачи исследования)** определялось с помощью аппарата ЛАКК М (2-е исполнение) в стоматологическом кабинете ФГБУ РНЦРР методом лазерной доплеровской флоуметрии. Измерения параметров гемомикроциркуляции проводилось у 23 пациентов I группы (14 пациентов, использующих препараты на растительной основе пролонгированного действия и 9 пациентов, не использующих данные препараты), а также у 18 пациентов контрольной группы. Данная группа была сформирована только для этого исследования и включала соматически и

стоматологически здоровых пациентов. Исследования проводились до и после лучевой терапии, а также на ее этапах при СОД 8-18 Гр, 20-28 Гр, 30-38 Гр, 40 Гр.

Для определения прогностического значения частоты полиморфизма и мутации в генах, кодирующих ферменты биотрансформации и детоксикации и генах иммунного ответа **(решение шестой задачи исследования)** проводилось определение наличия полиморфизма и мутаций в генах *CYP1A1, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, ABCB1 (MDR1), NAT2, MTHFR, TPMT, PTPN22, TLR1, TLR2, TLR4, IL-4, IL-10, IL-12b, IL7R, NOD2, Dectin*-1. Исследовался соскоб буккального эпителия у 23 онкологических пациентов с плоскоклеточным раком орофарингеальной области, имеющих проявления орального мукозита разной степени тяжести и использующих для его профилактики и лечения препараты на растительной основе пролонгированного действия. Пациенты были разделены на две подгруппы: пациенты с 0-2 степенью тяжести мукозита по RTOG и пациенты с 3-4 степенью тяжести мукозита.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

В нашем исследовании при определении стоматологического статуса у онкологических пациентов, поступающих в стационар для проведения лучевой и\или химиотерапии (первичный стоматологический статус) были получены следующие результаты: 1) уровень интенсивности кариеса во всех группах пациентов имел высокие значения, соответствующие средним показателям на территории РФ; 2) уровень распространенности и интенсивности болезней пародонта в соответствии с индексом CPITN во всех группах соответствовал показателю нуждаемости всех пациентов в проведении профессиональной гигиены рта и обучении индивидуальной гигиене рта; 3) степень воспалительных заболеваний в тканях десны в среднем соответствовала гингивиту средней степени тяжести; 4) уровень индивидуальной гигиены рта соответствовал неудовлетворительным показателям; 5) показатель наличия несъемных зубных протезов у онкологических и онкогематологических пациентов был выше, чем средние показатели на территории РФ (рис.1).

При определении стоматологического статуса на этапах лучевого и\или химиотерапевтического лечения выявлено: после окончания курса противоопухолевого лечения в подгруппах Iа, Iб и IIа (пациенты, использующие

препараты на растительной основе пролонгированного действия) наблюдалось снижение показателей индексов PMA на 3,3 %, 3,4%, 0,2 % и повышение значений Green V. на 3,8% , 5,1% , 2,8 % , КПУ на 2,8%, 2,2% , 2,8 % и CPITN на 42,4%, 45,2% , 41, 7 % соответственно. Что касалось больных в группах сравнения Iв и IIб - было отмечено повышение значений индексов Green V. на 35 %, 35,1 % и PMA на 19,2%, 23 % соответственно, и повышение значений индексов КПУ на 4,2, 4,6 % и CPITN на 32, 44 % соответственно (Таблица 1).



Рисунок 1. Исходное состояние рта у онкологических пациентов

Таблица 1. Показатели стоматологических индексов до и после лечения во всех подгруппах больных (p< 0,01)

	Ia (n=30) M, д		Iб (n=22) M, д		Iв (n=17) M, д		IIa (n=23) M, д		IIб (n=28) M, д	
	До	После	До	После	До	После	До	После	До	После
КПУ	13,9 ± 0,73	14,3 ± 0,60	5,9 ± 0,72	6,03 ± 0,72	14,63 ± 1,09	15,25 ± 0,97	13,8 ± 0,83	14,20 ± 0,69	14,82 ± 0,95	15,51 ± 0,83
CPITN	2,2 ± 0,73	3,1 ± 0,70	1,41 ± 0,64	2,04 ± 0,64	2,53 ± 0,61	3,35 ± 0,59	2,30 ± 0,62	3,26 ± 0,61	2,11 ± 0,62	3,04 ± 0,68
GREENV.	2,1 ± 0,30	2,17 ± 1,20	1,01 ± 0,21	1,06 ± 0,21	1,82 ± 1,18	2,46 ± 0,20	2,12 ± 0,27	2,18 ± 0,18	1,82 ± 0,17	2,46 ± 0,21

Р М А	45 ± 8,30	43,5 ± 7,90	24 ± 2,83	23,1 ± 0,83	41,71 ± 4,99	49,76 ± 5,29	44 ± 6,74	43,87 ± 6,54	40,97 ± 6,57	50,64 ± 5,95

При определении групп стоматологического риска развития мукозита у пациентов группы высокого риска показатели степени тяжести мукозита соответствовали значениям «3-4» по RTOG, в группе среднего стоматологического риска – «2» по RTOG, в подгруппе с низким стоматологическим риском – «0-1» по RTOG ($p< 0,05$). Эти данные легли в основу определения подгрупп Iа и Iб, которые были сформированы на основании групп стоматологического риска развития мукозитов. Подгруппа Iа - пациенты с плоскоклеточным раком орофарингеальной области с высоким и средним стоматологическим риском развития орального мукозита. Данная подгруппа использовала препараты на растительной основе пролонгированного действия и начинала их применять до начала противоопухолевого лечения в отличие от подгруппы Iб, в которую входили пациенты с низким стоматологическим риском развития оральных мукозитов. Эти больные начинали использовать данные препараты уже на этапе лучевого лечения при суммарной очаговой дозе 10 Грей.

В результате определения клинической эффективности схем профилактики и лечения оральных мукозитов с использованием растительных препаратов пролонгированного действия «Тонзинал», пластин «ЦМ-1», «Фармадонт» в группе сравнения Iв показатели интенсивности мукозита на 73,5 % ($p< 0,01$) превышали те же показатели в подгруппе Iа. Кроме того, у них отмечено более быстрое нарастание клинической картины мукозита, первые клинические проявления которого начинались с первых сеансов облучения - $p<0,01$(Рис.2). В группе сравнения IIб показатели степени тяжести мукозита ($p<0,05$) на 30,6 % превышали аналогичные показатели у пациентов в подгруппе IIа.

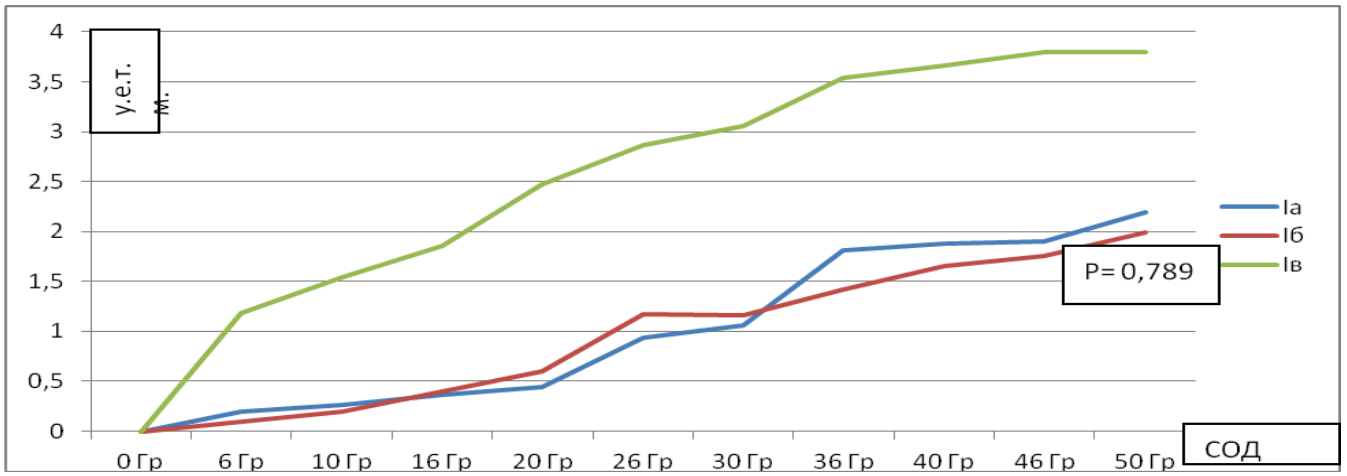


Рисунок 2.Динамическая оценка степени тяжести мукозита в I группе больных на фоне лучевого лечения

В результате оценки влияния предложенных методов профилактики и лечения мукозитов на качество жизни онкологических пациентов, получающих лучевое и\или химиотерапевтическое лечение, установлено, что интенсивность симптомов, снижающих качество жизни пациентов в подгруппе Iв на 50,05% выше, чем в подгруппе Iа ($p<0,01$). В подгруппе IIб симптомы мукозита также нарастали достоверно быстрее и проявления их были выраженнее (на 61,7 %) по сравнению с подгруппой IIа, $p< 0,01$(Рис.3).

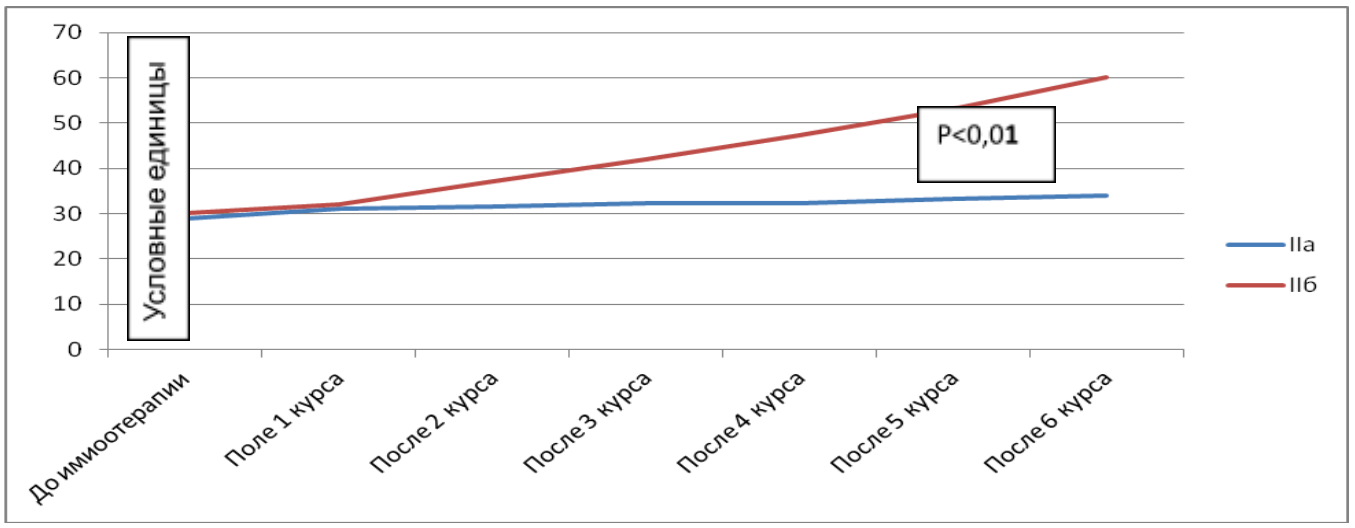


Рисунок 3. Динамическое изменение качества жизни больных гемобластозами (II группа)

Оценка динамики состояния микрофлоры рта у онкологических пациентов, получающих лучевое и\или химиотерапевтическое лечение на фоне применяемых методов лечения мукозитов показала, что у пациентов, использующих препараты на растительной основе пролонгированного действия, наблюдалась тенденция к сохранению нормальной микрофлоры рта, проявляющаяся в неизменном

количественном и качественном составе стрептококковой флоры, в отличие от пациентов, данные препараты не использующих. Также у этих больных с нарастанием дозы лучевого лечения наблюдалось снижение роста всех условно-патогенных и патогенных микроорганизмов. Данная тенденция рассматривалась нами как положительный эффект и подтверждала эффективность предлагаемых схем профилактики и лечения оральных мукозитов на микробиологическом уровне.

В результате изучения динамики показателей гемомикроциркуляции в тканях слизистой оболочки рта у онкологических пациентов, получающих лучевое и\или химиотерапевтическое лечение на фоне применяемых методов лечения мукозитов, показатель микроциркуляции у пациентов подгрупп Iа и Iв до проведения лучевой терапии был выше, чем после проведения лучевой терапии на 49,6 % и 57,0 % соответственно, при этом в подгруппе Iа данный показатель на 7,4 % меньше по сравнению с пациентами подгруппы Iв. Также в подгруппе Iа наблюдалось увеличение показателей микроциркуляции до максимальной точки, достигаемой на дозе 20-28 Гр с последующим снижением, в отличие от пациентов подгруппы Iв, у которых наблюдалось увеличение показателей микроциркуляции до максимальной точки, достигаемой на дозе 8-18 Гр. При этом данное максимальное значение показателей гемомикроциркуляции клинически соответствовало началу клинических проявлений орального мукозита в обеих подгруппах (Рис.4).

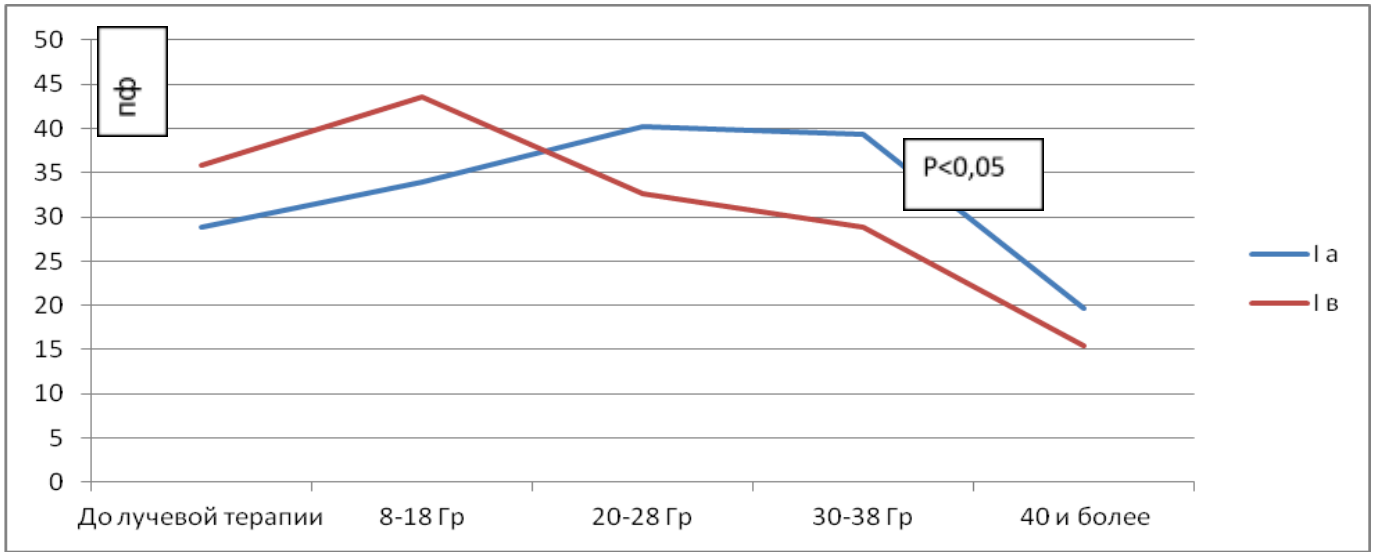


Рисунок 4. Динамическое изменение параметра микроциркуляции ПМ в точке А (область пародонта в проекции зубов 31,41) у пациентов плоскоклеточным раком орофарингеальной области, использующих для профилактики и лечения оральных

мукозитов препараты пролонгированного действия (подгруппа Iа) и пациентов использующих орошения ротовой полости ромашкой и олеотерапию (подгруппа Iв)

Как видно из полученных данных, несмотря на исключительно местное использование, препараты на растительной основе пролонгированного действия весьма эффективны для профилактики и лечения оральных мукозитов. А наличие определенной зависимости между началом клинических проявлений орального мукозита и максимальным значением уровня гемомикроциркуляции определяет важное прогностическое значение гемомикроциркуляции крови в развитии мукозита.

В результате определения прогностического значения частоты полиморфизма и мутации в генах, кодирующих ферменты биотрансформации и детоксикации и генах иммунного ответа у онкологических пациентов во всех исследованиях аллелей генов метаболизма и детоксикации ксенобитиков статистически значимых результатов не получено. В результате генотипирования по генам иммунного ответа выявлено, что полиморфный вариант гена *IL4* (rs2070874) ассоциирован с риском развития орального мукозита тяжелой степени. Т.е. полученные предварительные результаты подтверждают вероятность наличия генетических предпосылок развития орального мукозита у онкологических пациентов, получающих противоопухолевое лечение. Данное пилотное исследование определяет перспективность научно-клинического направления по определению прогностического значения генетических факторов в развитии оральных мукозитов и разработке эффективных методов их профилактики и лечения на основе генетического скрининга, что требует проведения подобных исследований на большей выборке пациентов.

Таким образом, полученные в работе результаты подтверждают эффективность предлагаемых схем профилактики и лечения мукозитов у онкологических больных на фоне лучевого и\или химиотерапевтического лечения как на клиническом (снижение степени тяжести мукозита и улучшение качества жизни пациентов), так и на лабораторном (микроциркуляторном, микробиологическом) уровне по сравнению с использованием распространённых терапевтических методов (орошение отварами цветков ромашки, олеотерапии, Тантум Верде и Гексорал). При этом следуют отметить, что предложенные схемы не требуют использования дополнительного оборудования и после консультации и обучения пациентов в стоматологическом

кабинете могут использоваться ими самостоятельно как в условиях стационара, так и в амбулаторных условиях. Кроме этого, данные препараты являются нетоксичными и позволяют «не нагружать» онкологических пациентов, получающих и без того многокомпонентные схемы лечения.

Определение групп стоматологического риска на основе стоматологических индексов способствует оптимизации схем профилактики и лечения мукозитов за счет сокращения количества используемых препаратов у пациентов с низким стоматологическим риском, которые без потери эффективности могут начинать использовать рекомендованные препараты на этапе лучевой терапии при суммарной очаговой дозе 10 Грей.

ВЫВОДЫ

1. Первичный стоматологический статус у онкологических пациентов характеризуется высоким уровнем интенсивности кариеса, соответствующим среднему показателю на территории РФ; уровнем распространенности и интенсивности болезней пародонта соответствующим показателю нуждаемости всех пациентов в проведении профессиональной гигиены рта и обучении индивидуальной гигиене рта; степенью воспалительных заболеваний в тканях десны соответствующей гингивиту средней степени тяжести; уровнем индивидуальной гигиены рта соответствующим неудовлетворительным показателям; более высоким показателем наличия несъемных зубных протезов, чем средние показатели на территории РФ.

2. Определение групп стоматологического риска на основании индексов стоматологического статуса способствует оптимизации схем профилактики и лечения мукозитов. Достоверных различий между результатами в подгруппах сформированных на основании стоматологических групп риска не получено. У пациентов с низким стоматологическим риском обосновано начало использования препаратов на растительной основе пролонгированного действия при суммарной очаговой дозе 10 Гр, что приводит к сокращению количества препаратов и сроков их использования.

3. Применение методов профилактики и лечения мукозитов, основанных на использовании препаратов на растительной основе пролонгированного действия,

более эффективно по сравнению с традиционными методами лечения. При оценке степени тяжести мукозитов, у пациентов получающих лечение с использованием данных препаратов показатели интенсивности на 73,5 %, 71,3 % и 30,6 % ниже, чем у пациентов, данные препараты не использующих ($p<0,05$).

4. Качество жизни онкологических пациентов, применяющих препараты на растительной основе пролонгированного действия, выше, чем качество жизни пациентов, использующие традиционные методы. Интенсивность симптомов орального мукозита, снижающих качество жизни пациентов, применяющих данные препараты, значительно ниже на 50,05 %, чем у пациентов, данные препараты не применяющие ($p<0,01$).

5. Применение для профилактики и лечения оральных мукозитов препаратов на растительной основе пролонгированного действия способствует сохранению состава нормальной микрофлоры рта у онкологических пациентов, получающих противоопухолевое лечение, за счет сохранения качественного и количественного состава стрептококковой группы микроорганизмов ($p<0,05$).

6. У пациентов, получающих лечение с использованием растительных препаратов пролонгированного действия и у пациентов, не использующих данные препараты, после проведения лучевой терапии показатели гемомикроциркуляции в тканях слизистой оболочки рта снижаются на 49,6 % и 57,0 %, соответственно ($p <0,05$). При этом у пациентов, использующих данные препараты, снижение показателей гемомикроциркуляции на 7,4 % меньше.

7. У пациентов с различной степенью тяжести проявлений орального мукозита отмечается разная частота встречаемости полиморфизма в генах иммунного ответа. Аллель rs2070874-T гена *IL4* ассоциирован с развитием орального мукозита тяжелой степени тяжести ($p<0,01$). Данный вариант находится в промоторном участке гена противовоспалительного цитокина *IL4* и может влиять на его экспрессию.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Предлагаемые схемы профилактики и лечения оральных мукозитов с использованием препаратов на растительной основе пролонгированного действия (Тонзинал, пластины ЦМ-1, Фармадонт) могут быть рекомендованы онкологическим

пациентам, как получающим специализированное (лучевое и химиотерапевтическое) лечение в онкологических медицинских организациях городского и федерального уровня, так и в амбулаторных условиях. Для использования данных препаратов требуются минимальные рекомендации врача - стоматолога и не требуется специального оборудования.

Перед проведением противоопухолевого лечения (лучевой терапии, химиотерапии, хирургического лечения) всем онкологическим пациентам рекомендуется посещение врача - стоматолога для получения консультации по уходу за органами и тканями рта во время и после проведения лучевой и\или химиотерапии.

Применение препаратов на растительной основе пролонгированного действия зависит от группы стоматологического риска, основанной на оценке исходного стоматологического статуса. При высоком и среднем стоматологическом риске развития мукозита (индекс КПУ «6» и более, индексом Green V. «1.7» и более, наличием металлических конструкций и разрушенных зубов) рекомендуется начать использование данных препаратов до начала лучевого и\или химиотерапевтического лечения. При низком стоматологическом риске развития мукозита (индекс КПУ менее «6», индекс Green V. менее «1.7», отсутствие металлических конструкций и разрушенных зубов) данные препараты для эффективной профилактики и лечения достаточно начать использовать при суммарной очаговой дозе 10 Гр и\или на 1-м этапе химиотерапевтического лечения.

Всем онкологическим пациентам, получающим лучевую и\или химио-терапию, рекомендовано орошение рта и ротовые ванночки раствором Тонзинал (1 пакетик на 300 мл воды с добавлением 1 чайной ложки оливкового масла) от 3-4 до 12 раз в день в зависимости от выраженности клинических проявлений мукозита. Выбор для аппликаций определенного вида пластин зависит от выраженности ксеростомии и наличия фибринового налета. При выраженном фибриновом налете и наличии густой и вязкой слюны рекомендуются аппликации пластин Фармадонт до 6-8 раз в сутки. При отсутствии фибринового налета и ксеростомии рекомендуются аппликации пластин «ЦМ-1» 2-3 раза в сутки.

После окончания лучевой и\или химиотерапии онкологическим пациентам рекомендуется продолжить орошения рта растворами Тонзинал и аппликации пластин не менее, чем на протяжении 1 месяца.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Аванесов А.М., Гвоздикова Е.Н., Соколова О.А., Аванесов К.А. Малоинвазивные технологии в лечении стоматогенных и одонтогенных осложнений на основе применения пластин «цм-1» у больных с различными заболеваниями системы крови. Электронный научно-образовательный вестник Здоровье и образование в XXI веке.-2009. Т. 11.№ 5. С. 212-213.
2. Гвоздикова Е.Н., Аванесов А.М. Технология местного применения препаратов на основе растительных экстрактов при поражениях слизистой оболочки полости рта у больных с миелотоксическим агранулоцитозом. Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. 2010. Т. 12. № 3. С. 387-388.
3. Гвоздикова Е.Н.,Аванесов А.М. Опыт клинического применения препаратов растительного происхождения при лечении язвенно-некротических поражений полости рта у больных острыми и хроническими лейкозами. Материалы XXV Всероссийской научно-практической конференции "Актуальные проблемы стоматологии". (Москва. 10-11 февраля 2011 г.). 2011. С.6 – 8
4. Аванесов А.М., Гвоздикова Е.Н. Значение 3D-рентгеновских методов в диагностике стоматологических заболеваний у больных с сочетанной патологией. X-Ray Art, №2(01). 2013. С. 49 – 50
5. Аванесов А.М., Гвоздикова Е.Н. Некоторые результаты клинического применения препаратов на основе растительных экстрактов при лечении стоматологических осложнений у больных лимфопролиферативными заболеваниями. Материалы юбилейного XX Российского национального конгресса "Человек и лекарство". Тезисы докладов. (Москва 15-19 апреля 2013 г.). 2013. С. 195 - 196
6. Аванесов А.М., Гвоздикова Е.Н. Фитотерапия как перспективный метод лечения язвенно-некротических поражений. Материалы симпозиума "Достижения инновационной фитотерапии в стоматологии и отоларингологии, проводимого в рамках XXIX Всероссийской научно-практической конференции "Актуальные вопросы стоматологии". (Москва. 20 апреля 2013 г.). 2013. С.195-196
7. Аванесов А.М., Гасанова З.Т., Гвоздикова Е.Н. Особенности хирургического лечения некроза альвеолярного отростка верхней челюсти у больной лимфосаркомой (В-зрелоклеточное лимфопролиферативное заболевание). Материалы второй Российской научно-практической конференции "Клинические и лабораторные аспекты современной гематологии". 2013. С. 31
8. Аванесов А.М., Аванесов К.А., Гвоздикова Е.Н., Тимофеева А.А. Алгоритм применения растительных препаратов Тонзинала и пластин ЦМ-1 при лечении стоматологических осложнений у больных с хроническими лимфопролиферативными заболеваниями. Материалы VIII Межрегиональной научно-практической конференции "Современные технологии лечения стоматологических заболеваний", посвященной

70-летию Рязанского государственного медицинского университета им.акад.И.П.Павлова, 55-летию организации Рязанской стоматологической ассоциации и 85-летию профессора Тихонова Эммануила Сергеевича. (Рязань. 7-8 ноября 2013 г.). 2013. С. 87 - 89
9. Аванесов А.М., Гвоздикова Е.Н. Значение подготовительных и профилактических мероприятий в полости рта при лечении стоматологических осложнений у больных с заболеваниями крови. Материалы VIII Межрегиональной научно-практической конференции "Современные технологии лечения стоматологических заболеваний", посвященной 70-летию Рязанского государственного медицинского университета им.акад.И.П.Павлова, 55-летию организации Рязанской стоматологической ассоциации и 85-летию профессора Тихонова Эммануила Сергеевича. (Рязань. 7-8 ноября 2013 г.). 2013. С. 62 - 64
10. Аванесов А.М., Гвоздикова Е.Н. Значение современных методов диагностики при лечении стоматологической патологии у больных с сочетанной патологией. Материалы VIII Межрегиональной научно-практической конференции "Современные технологии лечения стоматологических заболеваний", посвященной 70-летию Рязанского государственного медицинского университета им.акад.И.П.Павлова, 55-летию организации Рязанской стоматологической ассоциации и 85-летию профессора Тихонова Эммануила Сергеевича. (Рязань. 7-8 ноября 2013 г.). 2013. С. 71 - 74
11. Аванесов А.М., Гвоздикова Е.Н. Малоинвазивные технологии в лечении одонтогенных осложнений у больных с различными заболеваниями системы крови. Материалы VIII Межрегиональной научно-практической конференции "Современные технологии лечения стоматологических заболеваний", посвященной 70-летию Рязанского государственного медицинского университета им.акад.И.П.Павлова, 55-летию организации Рязанской стоматологической ассоциации и 85-летию профессора Тихонова Эммануила Сергеевича. (Рязань. 7-8 ноября 2013 г.). 2013.С. 84 - 87
12. Аванесов А.М., Гвоздикова Е.Н. Опыт клинического применения препаратов на основе растительных экстрактов при лечении стоматологических осложнений у больных с заболеваниями системы крови. Материалы VIII Межрегиональной научно-практической конференции "Современные технологии лечения стоматологических заболеваний", посвященной 70-летию Рязанского государственного медицинского университета им.акад.И.П.Павлова, 55-летию организации Рязанской стоматологической ассоциации и 85-летию профессора Тихонова Эммануила Сергеевича. (Рязань. 7-8 ноября 2013 г.). 2013. С. 79 - 83
13. Титова В.А., Аванесов А.М., Петровский В.Ю., Аршинский Н.И., Гвоздикова Е.Н., Седов Ю.Г., Гасанова З.Т. Оптимизация контактной лучевой терапии злокачественных опухолей полости рта с использованием современных стоматологических пластмасс. X-Ray Art. 2014. №4(01). С. 27 - 28
14. Аванесов А.М., Гвоздикова Е.Н. Патофизиологическое обоснование применения препаратов на растительной основе при лечении мукозитов слизистой оболочки полости рта у больных на фоне проводимого комбинированного лечения. /Материалы Всероссийской межвузовской научно-практической конференции, посвященной 80-летию профессора М.З.Миргазизова "Актуальные вопросы применения 3D- технологий в современной стоматологической практике". (Казань. Март, 2015 г.).2015. С. 31 - 33
15. Гвоздикова Е.Н., Шевченко Л.Н. Научно обоснованные подходы применения препаратов на растительной основе при лечении мукозитов слизистой оболочки полости

рта у больных на фоне проводимого комбинированного лечения. Материалы Петербургского онкологического форума (1-го Российского онкологического научно-образовательного форума с международным участием) "Белые Ночи - 2015". (Санкт-Петербург. 8-10 июня 2015 г.). 2015. С. 108 - 109
16. Аванесов А.М., Титова В.А., Гвоздикова Е.Н., Шеченко Л.Н., Кандакова Е.Ю., Аванесов К.А., Тимофеева А.А. Роль стоматологической помощи в сопровождающей терапии больных, получающих химиолучевое лечение. /Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием "Роль современной конформной радиотерапии в повышении эффективности и качества лечения злокачественных опухолей". (Москва. 24-25 марта 2016 г.). 2016. http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v16/docs/Avanesov.pdf
17. Аванесов А.М., Титова В.А., Гвоздикова Е.Н., Аванесов К.А., Шевченко Л.Н., Петровский В.Ю. Стоматологические технологии в оптимизации подходов брахитерапии. Вестник РНЦРР. 2016. Т.16,№ 4.
18. Аванесов А.М., Гвоздикова Е.Н. Определение групп стоматологического риска развития лучевого мукозита у больных с плоскоклеточным раком орофарингеальной области на фоне лучевой терапии. Материалы Невского радиологического форума. 2017. С. 66
19. Аванесов А.М., Гвоздикова Е.Н. Клинические результаты применения растительных препаратов при лечении мукозитов у онкологических пациентов, получающих комбинированное лечение. Материалы V междисциплинарного конгресса по заболеваниям органов головы и шеи с международным участием. конгресса. 2017. С.94-95
20. Гвоздикова Е.Н., Аванесов А.М., Мануйлов Б.М. Особенности тактики лечения оральных мукозитов у онкологических пациентов, получающих комбинированное лечение по поводу плоскоклеточного рака орофарингеальногй области. Новое в стоматологии. 2017. № 5. С.40-42
21. Аванесов А.М., Гвоздикова Е.Н. Анализ клинического применения препаратов на растительной основе в лечении некротических поражений орофарингеальной зоны у больных ФГБУ РНЦРР. Материалы XII всероссийской конференции молодых ученых-онкологов, посвященной памяти академина РАМН Н.В.Васильева. (Томск, 27-28 апреля 2017 г.). 2017. С.11-12
22. Аванесов А.М., Гвоздикова Е.Н. Клинические результаты оптимизации стоматологического подхода к лечению мукозитов у больных, получающих лучевую терапию по поводу плоскоклеточного рака орофарингеальной области. Материалы III конгресса российского общества специалистов по опухолям головы и шеи «Инновационные решения в лечении опухолей головы и шеи» (Москва, 30-31 марта 2017). 2017. С.43-44
23. Аванесов А.М., Гвоздикова Е.Н. Некоторые клинические результаты стоматологического сопровождения онкологических больных. Материалы межрегиональной заочной конференции с международным участием, посвященной 85-летию профессора В.Ю. Миликевича (Волгоград, 29 апреля 2017 г.). 2017. С.31-34
24. Гвоздикова Е.Н., Аванесов А.М. Исследование генетических факторов, сопряженных с прогнозом развития орального мукозита у пациентов с плоскоклеточным раком орофарингеальной области, получающих противоопухолевое лечение. Вестник РНЦРР. 2017. Т.17, № 3. http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v17/docs/gvozdikova.pdf

25. Гвоздикова Е.Н., Аванесов А.М. Гемомикроциркуляция тканей слизистой оболочки рта как фактор прогноза развития оральных мукозитов и показатель эффективности их лечения. Вестник РНЦРР. 2017. Т.17, № 3.
http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v17/docs/gvozdikova1.pdf