

*На правах рукописи*



**СЕДОВА ЕЛЕНА СЕРГЕЕВНА**

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФОТОБИОМОДУЛЯЦИИ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И  
ЛЕЧЕНИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ ЛУЧЕВОЙ И ХИМИЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ  
У БОЛЬНЫХ РАКОМ ОРОФАРИНГЕАЛЬНОЙ ОБЛАСТИ**

14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Нижний Новгород - 2021

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научный руководитель:**

**Масленникова Анна Владимировна** – доктор медицинских наук, доцент, зав. кафедрой онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Официальные оппоненты:**

**Алиева Севил Багатуровна** – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, врач-радиотерапевт Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Раджабова Замира Ахмед-Гаджиевна** – кандидат медицинских наук, заведующая отделением опухолей головы и шеи, научный сотрудник, врач-онколог Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 года в \_\_\_\_ часов на заседании совета по защите кандидатских и докторских диссертаций Д 208.116.01 при ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 197758, г. Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 70.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 197758, г. Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 70 и на сайте центра: <https://rrcrst.ru/dissertacziornyij-sovets/dissertacziornyie-issledovaniya/>

Автореферат диссертации разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2021 года.

**Ученый секретарь**  
**диссертационного совета**  
кандидат медицинских наук



Генералов Михаил Игоревич

## Введение

Рак полости рта и глотки является одной из наиболее актуальных проблем современной клинической онкологии. Заболеваемость злокачественными опухолями данных локализаций в России увеличилась за последние 10 лет, составив к 2018 году 28,5 на 100 000 населения для рака полости рта и 12,3 на 100 000 населения для рака глотки. Смертность от рака полости рта и глотки выросла за последние 10 лет и составила в 2018 году 11,2% из числа пациентов, состоящих на учете с данным диагнозом, для рака полости рта, и 17,3% для рака глотки (Состояние онкологической помощи населению России в 2018 г., М. : 2019). В 80% случаев одним из обязательных компонентов лечения у данной категории пациентов являются различные варианты химиолучевой терапии (Болотина Л. В. и др., 2016; Рак ротоглотки: клинические рекомендации Минздрава РФ, 2018). Наиболее частым и значимым побочным эффектом нехирургического лечения опухолей данной локализации является мукозит – повреждение слизистой оболочки полости рта и глотки, которое сопровождается нарушениями жевания и глотания, а также выраженным болевым синдромом (Jensen S.B., Peterson D.E., 2014). Его коррекция может потребовать зондового питания, интенсивной поддерживающей терапии и незапланированных перерывов лечения, снижающих эффективность лучевой терапии и формирующих клон радиорезистентных опухолевых клеток (Jensen S.B., Peterson D.E., 2014). Общая частота тяжелых (3-4-й степени) мукозитов по данным разных авторов варьирует в зависимости от методики облучения от 34% до 100% (Ferreira J. A. G. et al., 2015; Al-Ansari S. et al., 2015). Использование современных конформных методик облучения позволило снизить частоту и тяжесть побочных эффектов лучевой и химиолучевой терапии, однако не решило данную проблему полностью (Ghosh G., Tallari R., Malviya A., 2016), поскольку существующие протоколы не обеспечивают полного контроля осложнений со стороны слизистой оболочки полости рта и глотки. С этой точки зрения, разработка эффективного и доступного локального метода воздействия на слизистую полости рта в процессе лучевой и химиолучевой терапии является актуальной и значимой задачей современной радиационной онкологии (Villa A., Sonis S. T. et al., 2015).

Низкоинтенсивное лазерное/светодиодное излучение (с 2015 года принят термин фотобиомодуляция) используется для профилактики и коррекции побочных эффектов лучевой терапии с 90-х годов прошлого века (Cowen D. et al., 1997; Кижаяев Е. В., Муфазалов Ф. Ф., Бахмутский Н. Г., 2003). Эффективность его при местном применении во время лучевой и химиолучевой терапии у больных раком полости рта и глотки оказалась настолько высокой, что метод был включен в рекомендации по коррекции мукозита, опубликованными в 2014 году исследовательской группой по мукозитам многонациональной ассоциации поддерживающей помощи при раке и международного общества онкологии полости рта (MASCC/ISOO) (Lalla R.V. et al., 2014). Его применение позволило уменьшить частоту и тяжесть мукозита слизистой оболочки полости рта, выраженность болевого синдрома, продолжительность мукозита и способствовало более позднему началу мукозита (Antunes H.S. et al., 2017). Однако исследования, посвященные изучению эффективности фотобиомодуляции в качестве метода профилактики и лечения мукозита, выполнялись при различных вариантах лазерного/светодиодного воздействия (длина волны, интенсивность, зона воздействия, длительность сеансов и интервалы между ними), что существенно затрудняет сравнение и интерпретацию результатов (McGuire D.B. et al., 2013).

Все современные системы классификации тяжести мукозита (CTCAE 4.0, RTOG/EORTC) основываются на оценке жалоб пациента, а также оценке визуальных изменений слизистой оболочки, выявленных в ходе обследования ротовой полости (Winslow

T. B., Niedzwecki B., Singh A. K., 2017). Они не могут дать объективной информации о состоянии микроструктуры слизистой оболочки, которая бы позволила своевременно (до появления клинических симптомов) начать лечение побочных эффектов лучевой терапии. Эффективность методов профилактики и лечения побочных эффектов также оценивается по их клиническим проявлениям (Oberoi S. et al., 2014; Gautam, A.P. et al., 2015). Исходя из этого, актуальной является разработка методики, позволяющей в ранние сроки после начала профилактического воздействия объективно оценить изменения микроструктуры и микроциркуляторного русла слизистой оболочки полости рта, которые невозможно выявить при стандартном визуальном осмотре (Масленникова А.В. и др., 2009).

Оптическая когерентная томография (ОКТ) – неинвазивный высокоразрешающий метод получения микроскопических изображений живых тканей – активно используется в клинической практике с 1991 года и позволяет в режиме реального времени получать изображения подповерхностных структур на глубине до 2 мм с разрешением 10-15 мкм (Schmitt J. M., 1999; John R. et al., 2013). Для изучения возможностей ОКТ в качестве метода мониторинга радиационного мукозита были проведены экспериментальные (Muanza T.M. et al., 2005; Wilder-Smith P. et al., 2007) и предварительные клинические исследования (Gladkova N. et al., 2008). Далее, на основе данных мониторинга ОКТ, были предложены критерии прогнозирования тяжести мукозита (Масленникова А. В. [и др.], 2009). Также сообщалось о результатах ОКТ для мониторинга поздней радиационной токсичности слизистой оболочки полости рта (Davoudi V. et al., 2016). Метод активно развивается: в настоящее время появились методики, позволяющие *in vivo* визуализировать микроциркуляторное русло (Tsai M.T. et al., 2017), что позволяет количественно оценить не только структурные, но и функциональные изменения, возникающие в тканях. Использование ОКТ в качестве метода мониторинга позволит учесть индивидуальные факторы, влияющие на радиочувствительность полости рта у конкретного пациента и реализовать, таким образом, персонализированный подход, который является основной тенденцией, «трендом» современной клинической онкологии.

**Цель исследования:** повышение эффективности профилактики и лечения мукозита слизистой оболочки полости рта в процессе лучевой и химиолучевой терапии у больных раком орфарингеальной области используя фотобиомодуляцию низкой плотности энергии.

**Для достижения данной цели необходимо было решить следующие задачи:**

1. Изучить эффективность фотобиомодуляции длиной волны 635 нм низкой плотности энергии для профилактики и коррекции мукозита полости рта у пациентов, получающих лучевую и химиолучевую терапию по поводу рака полости рта и глотки.
2. Оценить эффективность фотобиомодуляции длиной волны 780 нм низкой плотности энергии для профилактики и коррекции мукозита полости рта.
3. Провести мониторинг изменений микроструктуры и микроциркуляторного русла слизистой оболочки полости рта в процессе лучевой и химиолучевой терапии методом оптической когерентной томографии.
4. Изучить возможность применения оптической когерентной томографии для повышения эффективности фотобиомодуляции как метода коррекции мукозита полости рта и глотки.

**Научная новизна исследования**

Впервые разработан и реализован в клинической практике метод коррекции мукозита низкоинтенсивным светодиодным излучением красного спектра при исключаяющей тепловые эффекты излучения плотности энергии менее 1 Дж/см<sup>2</sup>.

Впервые проведено сравнение эффективности низкоинтенсивного светодиодного излучения длиной волны 635 нм и 780 нм при плотности энергии менее 1 Дж/см<sup>2</sup> у пациентов в процессе лучевой и химиолучевой терапии рака полости рта и глотки.

Впервые разработана методика и проведен мониторинг микроструктуры и микроциркуляторного русла слизистой оболочки полости рта методом многофункциональной оптической когерентной томографии.

Впервые методом многофункциональной оптической когерентной томографии *in vivo* изучена реакция микроциркуляторного русла слизистой оболочки полости рта в процессе лучевой и химиолучевой терапии.

Впервые показаны возможности оптической когерентной томографии для индивидуальной объективной оценки состояния слизистой оболочки полости рта у пациентов, получающих лучевую и химиолучевую терапию по поводу рака полости рта и глотки в режимах, обеспечивающих высокий градиент дозы на границе «мишень/нормальные ткани».

### **Практическая значимость**

Использование фотобиомодуляции красного спектра в процессе лучевой и химиолучевой терапии позволяет снизить частоту и тяжесть мукозита слизистой оболочки полости рта, увеличить сроки до появления клинических симптомов мукозита, уменьшить длительность мукозита 3-й степени, а также уменьшить потребность в обезболивающих препаратах у пациентов, получающих лучевое и химиолучевое лечение по поводу рака полости рта и глотки.

Многофункциональная оптическая когерентная томография может быть использована для оценки изменений микроструктуры и сосудистого русла слизистой оболочки полости рта в режиме реального времени и более раннего выявления их реакции в ответ на воздействие химиотерапии и ионизирующего излучения. Измерение скорости потери контраста на структурных ОКТ-изображениях дает возможность предсказать степень тяжести лучевой реакции у конкретного пациента, что позволяет своевременно проводить коррекцию лечения побочных эффектов облучения. С помощью многофункциональной оптической когерентной томографии возможна регистрация локальных изменений микроциркуляторного русла слизистой оболочки полости рта в процессе лучевой и химиолучевой терапии, что позволяет оценить особенность реакции у пациентов, которым лучевая терапия проводится с использованием планов, обеспечивающих высокий градиент дозы «мишень – нормальная ткань».

### **Методология и методы исследования**

Проведено проспективное рандомизированное исследование эффективности фотобиомодуляции как метода профилактики и лечения осложнений лучевой и химиолучевой терапии у пациентов с гистологически подтвержденным раком полости рта, носа и глотки. В исследование включены данные 106 пациентов, которые случайным образом были разделены на три группы в зависимости от метода коррекции мукозита: первая – коррекция по стандартам клиники, вторая – с дополнительным воздействием на слизистую оболочку низкоинтенсивным светодиодным излучением длиной волны 635 нм, третья – с дополнительным воздействием на слизистую оболочку низкоинтенсивным светодиодным излучением длиной волны 780 нм. Эффективность фотобиомодуляции (низкоинтенсивного светодиодного излучения) оценивалась как клинически, так и с помощью многофункциональной оптической когерентной томографии. Клинически оценивались

четыре параметра: частота и тяжесть мукозита, срок до появления клинических симптомов мукозита, длительность мукозита наиболее тяжелой степени, и потребность в обезболивающих препаратах. Методом многофункциональной оптической когерентной томографии оценивались изменения микроструктуры и микроциркуляторного русла слизистой оболочки в процессе лучевой и химиолучевой терапии. В ходе исследования использованы клинико-лабораторные, инструментальные, а также аналитические и статистические методики.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Фотобиомодуляция длиной волны 635 нм низкой плотностью энергии эффективна в качестве метода профилактики и лечения мукозита полости рта по сравнению со стандартной коррекцией по критерию частоты и тяжести мукозита, времени появления первых клинических симптомов мукозита, длительности мукозита 3-й степени и потребности в обезболивающих препаратах.

2. Фотобиомодуляция длиной волны 635 нм более эффективна, чем фотобиомодуляция длиной волны 780 нм для профилактики мукозита по критерию времени появления клинических симптомов мукозита.

3. Многофункциональная оптическая когерентная томография может выступать объективным методом оценки микроструктуры и микроциркуляторного русла слизистой оболочки полости рта в процессе лучевой и химиолучевой терапии рака полости рта и глотки.

4. Скорость потери контраста на структурных ОКТ-изображениях отражает индивидуальную чувствительность слизистой оболочки полости рта к воздействию ионизирующего излучения и может служить предиктивным критерием тяжести побочных эффектов лучевой и химиолучевой терапии со стороны слизистой оболочки полости рта.

5. Оптическая когерентная томография позволяет оценить динамику показателей состояния сосудистого русла в различных точках слизистой оболочки полости рта. С ее помощью можно определить особенности реакции слизистой оболочки при использовании планов облучения с высоким градиентом дозы на границе «опухоль/нормальные ткани».

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность выполненного исследования подтверждается достаточным количеством больных в сравниваемых группах (37 человек в первой группе, 36 человек во второй и 33 человека в третьей группах), а также применением современных методов статистического анализа.

Основные результаты диссертационной работы были представлены на Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2017» (Москва, 2017), 22-й Нижегородской сессии молодых учёных (Нижний Новгород, 2017), VI международном симпозиуме «Topical Problems of Biophotonics» (Нижний Новгород, 2017), OSA Biophotonics Congress: Biomedical Optics (Florida USA, 2018), 37-й международной конференции Европейского общества радиотерапии и онкологии «ESTRO 37» (Barcelona, Spain, 2018), научно-практической конференции с международным участием «Научно-практические проблемы профилактики и лечения лучевых поражений полости рта у онкологических больных. Поиск путей решения» (Москва, 2018), научно-практической конференции с международным участием, посвященной 100-летию основания первого в мире рентгенорадиологического института ФГБУ «РНЦРХТ им. академика А.М. Гранова» (Санкт-Петербург, 2018), XI Международном конгрессе "Невский Радиологический Форум - 2019" (Санкт-Петербург, 2019), VII международном симпозиуме



«Topical problems of biophotonics» (Нижний Новгород, 2019), VI съезде биофизиков России (Сочи, 2019). Материалы исследования используются в учебном процессе кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ.

### **Публикации**

По материалам диссертации опубликовано 14 работ, из них четыре статьи в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК, в том числе три статьи в рецензируемых научных изданиях, индексируемых в базах данных Scopus и Web of Science.

### **Конкурсная поддержка работы**

Грант правительства РФ (Договор № 14.В25.31.0015) Разработка новых технологий оптической когерентной томографии для задач индивидуальной терапии рака.

Грант РФФИ 16-02-00670 Разработка метода профилактики и лечения побочных эффектов лучевой терапии на основе низкоинтенсивного лазерного излучения.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы собственных исследований, обсуждения, выводов, заключения и списка литературы. Материал изложен на 105 стр. компьютерного текста, иллюстрирован 7 таблицами и 26 рисунками. Список литературы состоит из 121 наименования, в том числе 18 отечественных и 103 иностранных источников.

## **Содержание работы**

### **Объект и методы исследования**

Проспективное рандомизированное исследование было проведено на базе радиологического отделения ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер». В него включались пациенты, которым по решению врачебного консилиума была назначена лучевая или химиолучевая терапия по поводу гистологически подтвержденного рака полости рта, глотки и носоглотки. Всего в исследование в период с октября 2015 года по май 2018 года было включено 115 пациентов, из которых закончили лечение в полном объеме и были включены в анализ результатов 106 человек (9 человек отказались от продолжения лечения). Общие сведения о пациентах и характеристиках злокачественного новообразования, а также о режимах лечения представлены в таблице 1.

### **Режимы лучевой терапии**

Лечение проводилось в соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава России (2018 г). Облучение проводилось на линейных ускорителях электронов PhilipsSL 75 (6 МэВ), Varian Clinac 600 (6 МэВ) и NovalisTx (6 МэВ) и гамма-аппарате Terabalt ( $Co^{60}$ , 1,25 МэВ) в режиме стандартного фракционирования (2 Гр в день 5 дней в неделю). Суммарная очаговая доза зависела от плана лечения: при лечении по радикальной программе она составляла 60-70 Гр, при предоперационном облучении – 40-44 Гр, при послеоперационном облучении – 46-50 Гр. Всем пациентам проводилась предлучевая КТ-топометрия. Затем проводилось оконтуривание границ мишени (CTV, PTV) в системе планирования и последующее составление 2D, 3D-конформного или IMRT плана облучения.

При химиолучевом лечении использовали 3 схемы (в соответствии с рекомендациями АОР): 1. Введение перед началом облучения 5-фторурацила из расчета  $1000 \text{ мг/м}^2$  поверхности тела человека в сутки непрерывно в течение 96 часов при помощи инфузора, затем еженедельное введение цисплатина в дозе  $40 \text{ мг/м}^2$  в 1, 8 и 15 день лучевой терапии.

2. Введение цисплатина из расчета 100 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела человека в 1, 22, 43-й дни лучевой терапии.

3. Введение цетуксимаба по схеме: за 7 дней до начала лучевой терапии введение цетуксимаба в нагрузочной дозе 400 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела человека, затем в течение всей лучевой терапии еженедельное введение цетуксимаба в поддерживающей дозе 250 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела человека.

Таблица 1. Сведения о пациентах в зависимости от метода коррекции побочных эффектов лучевой и химиолучевой терапии со стороны слизистой оболочки полости рта.

Показатель	Группа стандартной коррекции, чел. (%)	Группа фотобиомодуля ции 635 нм, чел. (%)	Группа фотобиомодуля ции 780 нм, чел. (%)	Всего, чел. (%)
Пол: мужчины	30 (81)	32 (89)	28 (85)	90 (85)
Женщины	7 (19)	4 (11)	5 (15)	16 (15)
Возраст (средний возраст)	37-79 лет (55 лет)	38-78 лет (57 лет)	34-79 (57 лет)	34-79 (56 лет)
Локализация опухоли:				
Полость рта	22 (59)	21 (59)	18 (55)	61 (57,5)
Ротоглотка	13 (35)	12 (33)	12 (36)	37 (35)
Полость носа и носоглотка	2 (6)	3 (8)	3 (9)	8 (7,5)
Стадия заболевания:				
I	4 (11)	1 (3)	6 (18)	11 (10,4)
II	5 (14)	10 (28)	2 (6)	17 (16)
III	12 (32)	10 (28)	8 (24)	30 (28,3)
IV	16 (43)	15 (41)	17 (52)	48 (45,3)
Режим лучевой терапии:				
Предоперационная ЛТ	4 (11)	0	0	4 (3,8)
Послеоперационная ЛТ	7 (19)	5 (14)	6 (18)	18 (17)
Лучевая и химиолучевая терапия по радикальной программе	26 (70)	31 (86)	27 (82)	84 (79,2)
Методика облучения:				
2D	25 (68)	26 (72)	19 (58)	70 (66)
3D-конформное	9 (24)	4 (11)	10 (30)	23 (22)
IMRT	3 (8)	6 (17)	4 (12)	13 (12)
Лучевая терапия	12 (32,5)	11 (30,5)	11 (33)	34 (32)
Химиолучевая терапия	23 (62)	24 (66,5)	20 (61)	67 (63)
Лучевая и таргетная терапия	2 (5,5)	1 (3)	2 (6)	5 (5)
Всего	37	36	33	106

### Профилактика и лечение побочных эффектов лучевой и химиолучевой терапии

Все пациенты были случайным образом разделены на три группы: первая – группа стандартной коррекции (условно «контроль»), вторая – группа коррекции осложнений лучевой терапии фотобиомодуляцией длиной волны 635 нм (условно «ФБМ 635»), третья – группа коррекции осложнений лучевой терапии фотобиомодуляцией длиной волны 780 нм (условно «ФБМ 780»). Сведения о пациентах представлены в таблице 1. Сопоставимость



групп между собой проверялась при помощи формулы Фишера. Статистически значимых различий между группами не наблюдалось ( $p > 0,05$ ), в том числе по критериям: локализации опухоли, запущенных стадий заболевания, методик облучения (2D, 3D-конформного или IMRT) и тактики лечения (лучевая терапия, химиолучевая терапия, лучевая и таргетная терапия). В первой группе коррекция побочных эффектов лучевой и химиолучевой терапии со стороны слизистой оболочки полости рта проводилась по стандартам клиники. Пациенты полоскали полость рта раствором фурацилина или настоем ромашки или шалфея 8-10 раз в день ежедневно, начиная с первого дня лучевой терапии, а также применяли Тантум-Верде (спрей). В случае развития мукозита полости рта 2-й и/или 3-й степени назначалась антибактериальная (Цефтриаксон, Абактал в/в), противогрибковая (Флюконазол перорально/в/в) и противовоспалительная (Дексаметазон в/м, в/в) терапия. Обезболивающие назначались в зависимости от степени выраженности болевого синдрома (Лидокаин спрей местно; Кетопрофен, Ксефокам в/м; Трамадол в/м). С первого дня лучевой терапии всем пациентам данной группы проводилась имитация воздействия фотобиомодуляции на слизистую оболочку полости рта (плацебо). Во второй группе коррекция возникающих осложнений лучевой и химиолучевой терапии со стороны слизистой оболочки полости рта проводилась по стандартам клиники; дополнительно осуществлялось воздействие низкоинтенсивным светодиодным излучением красного спектра (фотобиомодуляцией) длиной волны 635 нм. Воздействие проводилось на аппарате «Лазмик» (НИЦ Матрикс, Россия), сертифицированного для медицинского применения в 2015 году. Воздействие проводилось как минимум 3 раза в неделю, перед сеансом лучевой терапии. Источник излучения устанавливался на уровне передних зубов и бесконтактное непрерывное воздействие проводилось на слизистую оболочку сначала правой стороны полости рта, затем левой стороны полости рта – с профилактической целью, при появлении клинических или зарегистрированных методом мультимодальной оптической когерентной томографии симптомов мукозита полости рта воздействие проводилось в лечебном режиме. Параметры светодиодного излучения представлены в таблице 2. В третьей группе коррекция возникающих осложнений лучевой и химиолучевой терапии со стороны слизистой оболочки полости рта проводилась по стандартам клиники и дополнительным воздействием низкоинтенсивного светодиодного излучения ближнего инфракрасного диапазона (фотобиомодуляцией) длиной волны 780 нм. Воздействие проводилось аналогично описанному выше, параметры представлены в таблице 2.

Таблица 2. Физические параметры светодиодного излучения.

Длина волны (нм)	Мощность излучения (мВт)	Профилактический режим		Лечебный режим	
		Время (секунд)	Плотность дозы (Дж/см <sup>2</sup> )	Время (секунд)	Плотность дозы (Дж/см <sup>2</sup> )
635	5	60	0,3	90	0,45
780	20	30	0,6	40	0,8

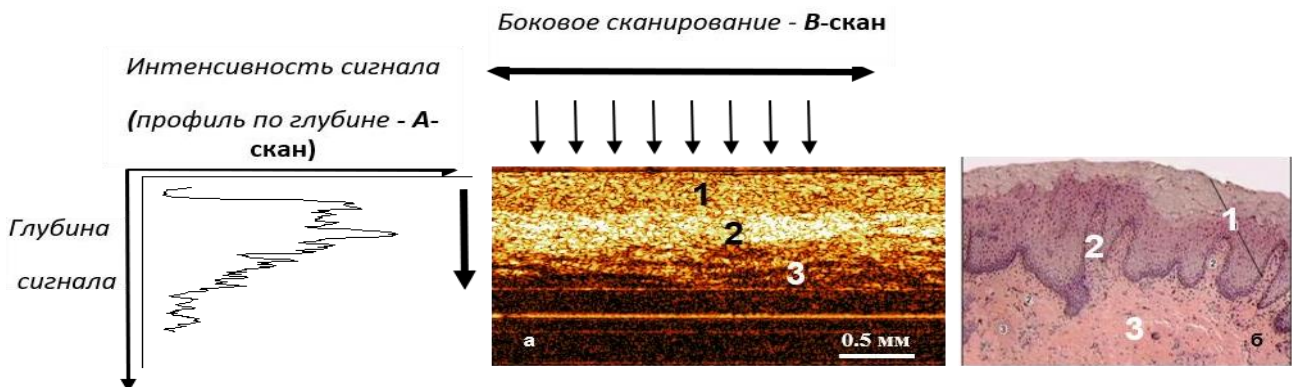
#### **Клиническая оценка степени тяжести побочных эффектов облучения со стороны слизистой оболочки полости рта**

Проводился ежедневный осмотр полости рта пациента с оценкой локального статуса слизистой оболочки: фиксировалось появление гиперемии, фибринозного налета, эрозий и их распространенность на слизистой оболочке полости рта. Ежедневно регистрировались жалобы пациента на сухость в полости рта, боль при глотании, жжение в полости рта. На

основании объективных симптомов и жалоб пациента определяли степень тяжести побочных эффектов по шкале RTOG/EORTC. Для оценки эффективности различных методов коррекции мукозита принимали во внимание следующие параметры: частота и степень тяжести мукозита; время появления первых клинических симптомов мукозита (день от начала лучевой терапии); продолжительность мукозита наиболее тяжелой степени (в днях); обезболивающие препараты, необходимые для купирования болевого синдрома.

### **Оценка состояния слизистой оболочки полости рта методом многофункциональной оптической когерентной томографии**

Тринадцать пациентов в группе стандартной коррекции мукозита, 16 пациентов в группе коррекции мукозита фотобиомодуляцией 635 нм и 15 пациентов в группе коррекции мукозита фотобиомодуляцией 780 нм были дополнительно обследованы методом многофункциональной оптической когерентной томографии. ОКТ – неинвазивный метод визуализации внутренней структуры ткани с пространственным разрешением до единиц микрон, основанный на анализе обратно рассеянного от компонентов ткани зондирующего излучения ближнего инфракрасного диапазона (длина волны 700-1300 нм). ОКТ-системы позволяют получать 2D и 3D-изображения, основой которых являются А-сканы – профили амплитуды рассеяния зондирующего излучения по глубине. Объединяя сканирование по глубине и боковое сканирование (В-скан), строят двухмерные изображения (рис.1). Добавление сканирования по третьей координате приводит к получению объемных (3D) ОКТ-изображений.



*Рисунок 1. Изображение нормальной слизистой щеки: а – структурное ОКТ-изображение, б – гистологический препарат (окраска гематоксилином и эозином, размер гистологического изображения 0,97x0,77 мм). 1 – эпителий, 2 – собственная пластинка слизистой, 3 – подслизистая.*

В данной работе метод ОКТ реализован в многофункциональном ОКТ-томографе (ФИЦ ИПФ РАН, Нижний Новгород), работающем на длине волны 1310 нм (ширина спектра 100 нм) по принципу спектрального приема сигнала. Мощность излучения на объекте 2 мВт. Поперечное пространственное разрешение прибора составляет ~ 20 мкм, разрешение по глубине ~ 15 мкм, глубина сканирования в воздухе 1,7 мм. Скорость сканирования составляет 20000 А-сканов/с, запись 3D-изображения размером 3×3×1,3 мм<sup>3</sup> занимает 26 с. ОКТ установка оснащена торцевым волоконно-оптическим зондом, который подводится контактно к исследуемой ткани (рис.2) и фиксируется неподвижно на время получения изображения. Многофункциональность ОКТ-устройства заключается в одновременном построении структурных и ангиографических изображений. Ввиду случайности интерференционной картины в каждой точке пространства, структурные изображения обладают спекл-структурой (крупчатостью или частым чередованием более светлых и более

темных участков). При этом яркость каждого пикселя на изображении несет информацию об истинном сигнале от объекта и случайно возникших в этой точке спеклах. Сильный спекл-шум, как правило, создает трудности как при визуальном анализе изображений, так и при выработке количественных критериев оценки. Однако при построении ОКТ-ангиограмм (рис. 2) спеклы, наоборот, позволяют отделить участки с движением крови (движение эритроцитов в кровеносных сосудах приводит к частому «миганию» спеклов) от неподвижных зон ткани (где спеклы со временем не меняются) (Moiseev et al., 2018). Минимальный диаметр кровеносных сосудов, которые можно визуализировать при данном разрешении, составляет 20 мкм.

Первое обследование на ОКТ-томографе проводилось перед началом лечения, далее 2-3 раза в неделю перед сеансом лучевой терапии. Голова пациента фиксировалась модифицированным офтальмологическим ограничителем головы, обеспечивающим стабилизацию во время процедуры ОКТ-сканирования (рис. 2). Оптическая когерентная томография выполнялась с двух сторон (справа и слева) слизистой оболочки щеки по центру линии, соединяющей выходное отверстие канала большой слюнной железы и угол рта (на расстоянии 1,5-2 см от угла рта). ОКТ-изображение отражалось в реальном времени на экране монитора (рис.2). Обследование занимало не более 2-х минут.



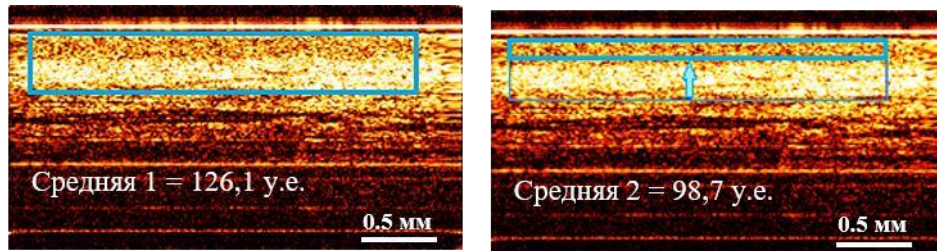
Рисунок 2. Слева – ОКТ-изображения на экране монитора в режиме реального времени, справа – положение пациента и позиционирование зонда в процессе ОКТ-мониторинга.

### **Анализ ОКТ-изображений.**

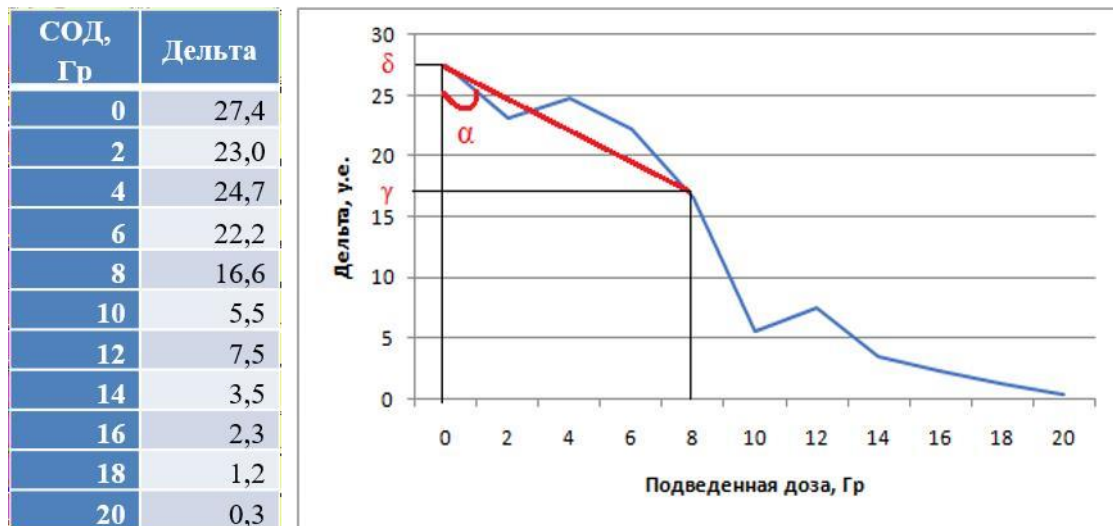
Основным критерием, который принимался во внимание при анализе структурных ОКТ-изображений, было наличие четкой слоистой структуры. ОКТ-изображения в соответствии с разрешающей способностью аппарата соответствуют гистологическому строению ткани и в норме имеют три слоя: верхний соответствует эпителию, средний (наиболее яркий на ОКТ изображении) – собственной пластинке слизистой, нижний – подслизистому слою (рис.1). В процессе лучевой терапии наблюдалась постепенная потеря границ визуально определяемых слоев, что происходило за счет постепенного снижения разницы в интенсивности сигнала от верхнего и от среднего слоя на ОКТ-изображениях. Скорость снижения данного показателя зависела от степени тяжести мукозита. Ее количественная оценка проводилась путем вычисления условного показателя «дельта», отражающего, насколько средняя интенсивность сигнала от среднего слоя больше средней интенсивности сигнала от верхнего слоя.

Для этого в программе ImageJ (1.39p software, NIH, USA) производился расчет средней интенсивности сигнала в совокупности от верхнего и среднего слоя (далее обозначаемой как «средняя 1») и отдельно средней интенсивности сигнала от верхнего слоя

(далее обозначаемой как «средняя 2») (рис.3). Расчет показателя «дельта» производился путем вычитания значения «средняя 2» из значения «средняя 1». Показатель вычислялся для каждого структурного изображения, полученного в процессе мониторинга. Далее составлялся график изменения данного параметра в зависимости от подведенной дозы (рис.3). Строили прямую, соединяющую исходное значение показателя перед началом лучевой терапии и значение показателя в момент подведения суммарно-очаговой 8 Гр (с целью применения показателя «дельта» для прогнозирования степени тяжести мукозита) и рассчитывали угол наклона данной прямой (угол  $\alpha$ ) по формуле:  $\alpha = \sin^{-1} \frac{8}{\sqrt{(\delta_0 - \delta_8)^2 + 64}}$ , где  $\delta_0$  – исходное значение дельта,  $\delta_8$  – значение показателя в момент подведения СОД 8 Гр.



$$\text{Дельта } (\delta_0) = 126,1 - 98,7 = 27,4$$



$$\alpha = \sin^{-1} \frac{8}{\sqrt{(27,4 - 16,6)^2 + 64}}, \alpha = 36,7^\circ.$$

*Рисунок. 3. Пример расчета угла наклона ( $\alpha$ ) прямой, соединяющей исходное значение показателя дельта ( $\delta_0$ ) и значение при подведении СОД 8 Гр ( $\delta_8$ ), отражающий скорость снижения интенсивности сигнала от среднего слоя на структурных ОКТ-изображениях в процессе лучевой терапии.*

При анализе ангиографических ОКТ-изображений все полученные ангиограммы оценивались на предмет наличия артефактов, чаще всего обусловленных движением пациента при сканировании. Далее, все качественные (без артефактов) ангиограммы подвергались численной обработке. Программное обеспечение математического анализа ангиограмм было разработано коллективом физиков ФИЦ ИПФ РАН (г. Нижний Новгород) (рис.4). На первом этапе выполнялась бинаризация исходного изображения, т.е. перевод изображения в черно-белое, где присутствуют только два типа пикселей: 1 – сосуд есть, 0 – сосуда нет. Это достигалось выбором некоторого порогового значения яркости, выше которого все значения определяются как сосуд, ниже – как его отсутствие (рис.4б).



Бинаризация дает возможность вычислить плотность сосудистой сети как отношение количества пикселей, относящихся к сосудам, к общему количеству пикселей на изображении. На следующем этапе обработки выполнялась скелетизация изображения, для чего полученные после бинаризации сосуды пошагово «стирались» по краям до тех пор, пока не оставалась линия шириной 1 пиксель (рис. 4в). Поэтапная скелетизация позволяет рассчитать общую длину сосудов различного калибра.

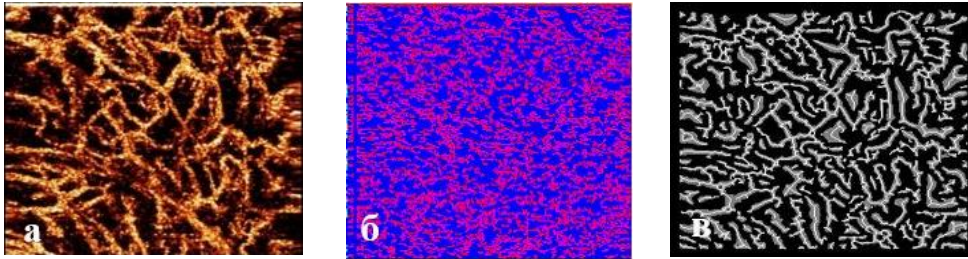


Рис 4. Процесс обработки ОКТ-ангиограмм:  
а – исходное ОКТ-изображение, б- бинаризованное ОКТ-изображение, в – скелетонизированное ОКТ-изображение

### Статистическая обработка данных.

Для сравнительного анализа полученных данных использовалась программа SPSS Statistics. Для оценки статистической значимости различий показателей в группах использовался точный критерий Фишера.

Анализируемые данные результатов были представлены в двух шкалах: номинальные и порядковые. Все данные порядкового характера были проверены на нормальность распределения с помощью критерия асимметрии и эксцесса. Распределение не соответствовало нормальному, следствием чего для анализа полученных данных использовались непараметрические критерии: для расчета показателей по частоте встречаемости интересующего признака (1-я, 2-я, 3-я степень мукозита в трех группах и степень анальгезии в трех группах (отсутствует, местная, нестероидные противовоспалительные (НПВС), наркотические анальгетики)) применялся  $\chi^2$ -Пирсона; для сравнения количественных показателей, учитывая несоответствие выборки нормальному распределению, использовался непараметрический критерий Манн-Уитни – U. Значение  $p \leq 0,05$  принималось в качестве уровня статистической значимости.

### Результаты

#### *Частота и тяжесть мукозита в зависимости от метода коррекции*

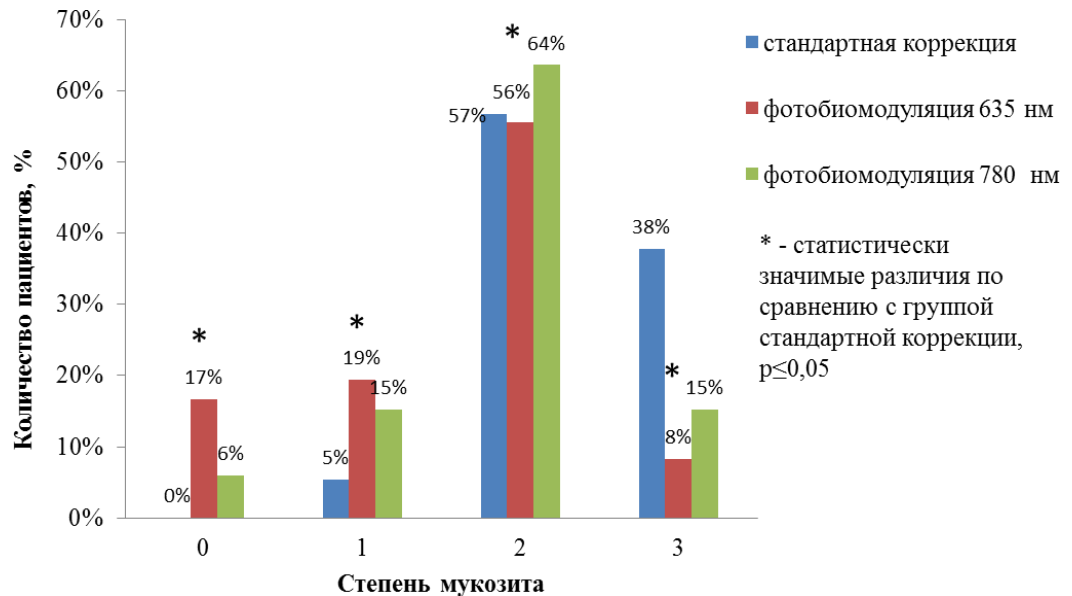
В группе стандартной коррекции мукозит слизистой оболочки полости рта 1-й степени наблюдался в  $5,4 \pm 3,7\%$  случаев (2 пациента), 2-й степени – в  $56,8 \pm 8,1\%$  (21 пациент), 3-й степени – в  $37,8 \pm 7,9\%$  (14 пациентов). Пациентов, завершивших лечение без осложнений со стороны слизистой оболочки полости рта, не наблюдалось.

В группе с дополнительным воздействием низкоинтенсивным светодиодным излучением (фотобиомодуляцией) длиной волны 635 нм частота мукозита 1-й степени составила  $19,4 \pm 6,6\%$  (7 пациентов), 2-й степени –  $55,6 \pm 8,3\%$  (20 пациентов), 3-й степени –  $8,3 \pm 4,6\%$  (3 пациента). Шесть пациентов ( $16,7 \pm 6,2\%$ ) завершили лечение без осложнений со стороны слизистой оболочки полости рта (побочный эффект нулевой степени по шкале RTOG). Различия между группой стандартной коррекции мукозита и группой фотобиомодуляции длиной волны 635 нм по критерию  $\chi^2$  оказались статистически значимыми в пользу группы фотобиомодуляции ( $p=0,002$ , рис. 5).

В группе, где пациентам проводилось воздействие низкоинтенсивным светодиодным излучением длиной волны 780 нм, частота мукозита 1-й степени составила  $15,2 \pm 6,2\%$  (5

пациентов), 2-й степени –  $63,6 \pm 8,4\%$  (21 пациента), 3-й степени –  $15,2 \pm 6,2\%$  (5 пациентов) и два пациента ( $6,0 \pm 4,1\%$ ) завершили лечение без осложнений со стороны слизистой оболочки полости рта. Статистически значимых различий по критерию  $\chi^2$  по сравнению с группой пациентов, которым проводилась коррекция мукозита в соответствии со стандартами клиники, в данной группе выявлено не было ( $p > 0,05$ , рис. 5).

Рисунок 5.  
Частота и  
тяжесть  
мукозита в  
зависимости  
от метода  
коррекции.



Между группами фотобиомодуляции длиной волны 635 нм и длиной волны 780 нм статистически значимых различий по критерию частоты и тяжести мукозита слизистой оболочки полости рта не наблюдалось ( $p > 0,05$ ).

#### **Срок появления первых клинических симптомов мукозита**

При анализе сроков появления начальных симптомов побочных эффектов со стороны слизистой оболочки полости рта (было выявлено, что в группе стандартной коррекции в случае развития первой степени мукозита начальные симптомы появились на 14 [12;16] день, в случае второй степени - на 12 [10;14] день, а при развитии третьей степени мукозита начало клинических проявлений приходилось на 11 [10;14] день.

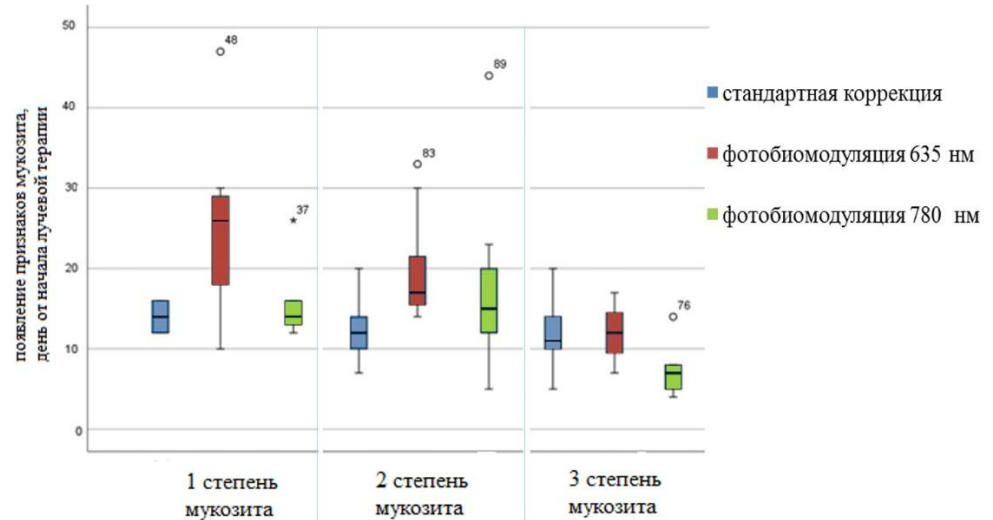
Появление симптомов мукозита у пациентов, которым проводилось светодиодное воздействие на слизистую оболочку длиной волны 635 нм, отмечалось на 26 [18;29] день в случае развития мукозита первой степени, на 17 [15,5;21,5] день в случае развития мукозита второй степени тяжести, и на 12 [9,5;14,5] день при развитии осложнений со стороны слизистой оболочки полости рта третьей степени тяжести.

Появление симптомов мукозита у пациентов, которым проводилось светодиодное воздействие на слизистую оболочку длиной волны 780 нм, отмечалось на 14 [13;16] день в случае развития мукозита первой степени, на 15 [12;20] день в случае развития побочных эффектов второй степени тяжести, и на 7 [5;8] день у пациентов с третьей степенью мукозита.

При анализе момента появления первых симптомов мукозита (в днях от начала лучевой терапии) статистически значимая разница была выявлена при сравнении группы фотобиомодуляции длиной волны 635 нм с группой стандартной коррекции ( $p < 0,05$ ) (рис.6). Данный факт наглядно демонстрирует эффективность фотобиомодуляции длиной волны 635 нм как метода мукозита слизистой оболочки полости рта, поскольку позволяет «отодвинуть» его начало на более поздний срок (рис.6).

Также отмечено статистически значимое увеличение срока до момента появления первых симптомов мукозита в группе фотобиомодуляции длиной волны 635 нм по сравнению с группой фотобиомодуляции длиной волны 780 нм, не зависимо от того факта, что воздействие светодиодным излучением длиной волны 780 нм проводилось при более высокой плотности энергии (0,6 Дж/см<sup>2</sup>) по сравнению с воздействием светодиодного излучения диапазона красного спектра (635 нм, плотность энергии 0,3 Дж/см<sup>2</sup>).

*Рисунок 6. Сроки появления первых клинических симптомов мукозита в зависимости от метода коррекции.*

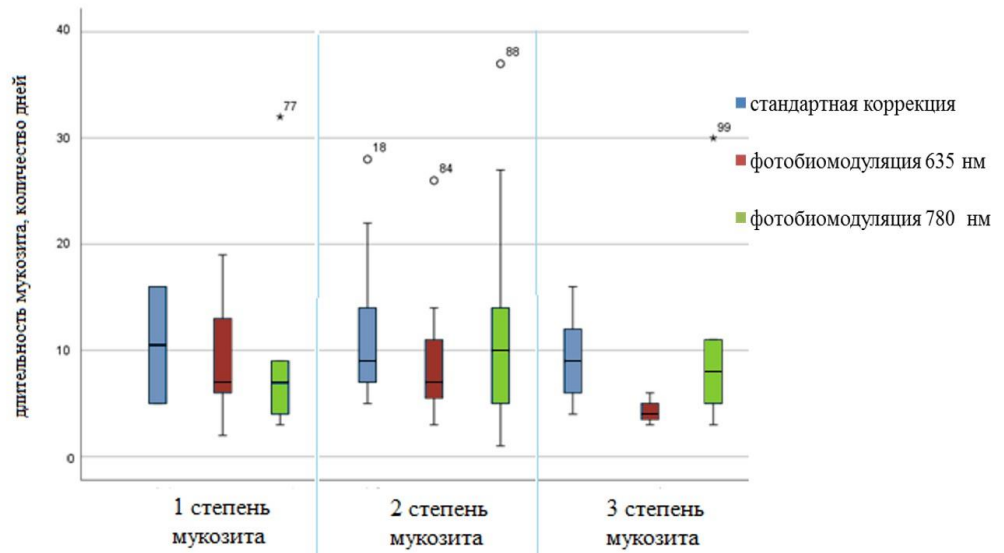


#### **Продолжительность мукозита наиболее тяжелой степени**

Продолжительность мукозита (в днях) в группе стандартной коррекции при развитии 3-й степени тяжести составила 9 [6;12] дней, при 2-й степени тяжести 9 [7;14] дней, длительность мукозита 1-й степени составила 10,5 [5;16] дня.

В группе с дополнительным светодиодным воздействием длиной волны 635 нм длительность мукозита 3-й степени составила 4 [3,5;5] дня, длительность мукозита 2-й степени – 7 [5,5;11] дней, длительность мукозита 1-й степени – 7 [6;13] дней. Учитывая особенность выборки (малая выборка), статистический анализ сравниваемых групп методом Манн-Уитни проводился по параметру длительности 2-й степени и 3-й степени тяжести мукозита отдельно. Статистически значимых различий между группами по параметру длительности мукозита 2-й степени выявлено не было ( $p > 0,05$ ); по критерию длительности мукозита 3-й степени наблюдалась статистически значимая разница в пользу группы фотобиомодуляции длиной волны 635 нм ( $p < 0,05$ , рис. 7).

*Рисунок 7. Продолжительность мукозита наиболее тяжелой степени в зависимости от метода коррекции.*



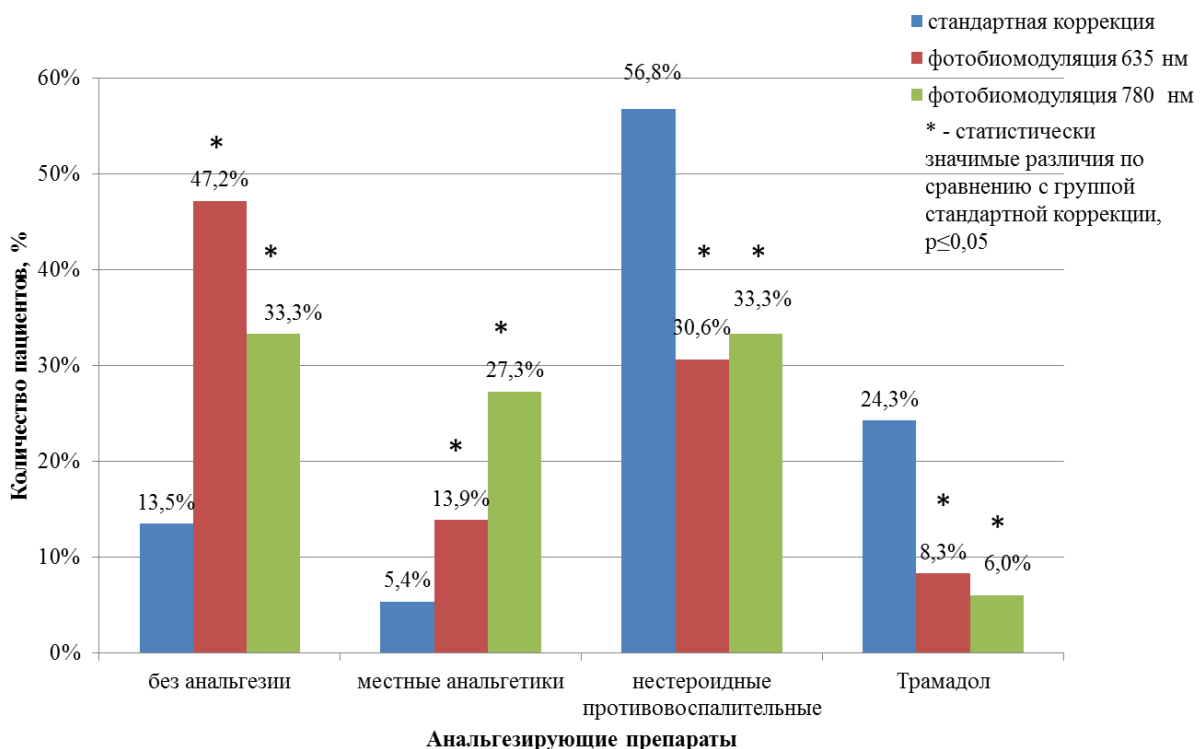


При анализе продолжительности мукозита наиболее тяжелой степени (в днях) в группе со светодиодным воздействием длиной волны 780 нм длительность мукозита 3-й степени составила 8 [5;11] дней, длительность мукозита 2-й степени – 10 [5;14] дней, 1-й степени – 7 [4;9] дней. Статистически значимых различий между группой стандартной коррекции и группой фотобиомодуляции длиной волны 780 нм по критерию Манн-Уитни выявлено не было независимо от степени тяжести мукозита ( $p > 0,05$ , рис. 7).

#### **Необходимость назначения обезболивающих препаратов**

В группе стандартной коррекции мукозита болевой синдром, сопровождавший развитие лучевой реакции, полностью купировался применением местных анестетиков (Лидокаин-спрей) у 2-х пациентов ( $5,4 \pm 3,7\%$ ). Прием нестероидных противовоспалительных препаратов был достаточным для купирования боли в горле и полости рта у 21-го пациента ( $56,8 \pm 8,1\%$ ). Введение наркотических анальгетиков (Трамадола) для купирования болевого синдрома потребовалось 9-ти пациентам ( $24,3 \pm 7,0\%$ ). Пять человек ( $13,5 \pm 5,6\%$ ) завершили лечение без использования обезболивающих препаратов.

В группе фотобиомодуляции 635 нм болевой синдром полностью купировался местными анестетиками у 5-ти пациентов ( $13,9 \pm 5,7\%$ ), нестероидными противовоспалительными препаратами у 11-ти пациентов ( $30,6 \pm 7,6\%$ ), наркотическими анальгетиками (Трамадол) у троих пациентов ( $8,3 \pm 4,6\%$ ). Семнадцать человек ( $47,2 \pm 8,3\%$ ) завершили лечение без применения анальгезирующих препаратов (рис. 8). При сравнении выраженности болевого синдрома в группе с дополнительным воздействием низкоинтенсивным светодиодным излучением длиной волны 635 нм и в группе стандартной коррекции была выявлена статистически значимая разница по критерию  $\chi^2$  ( $p = 0,003$ , рис.8).



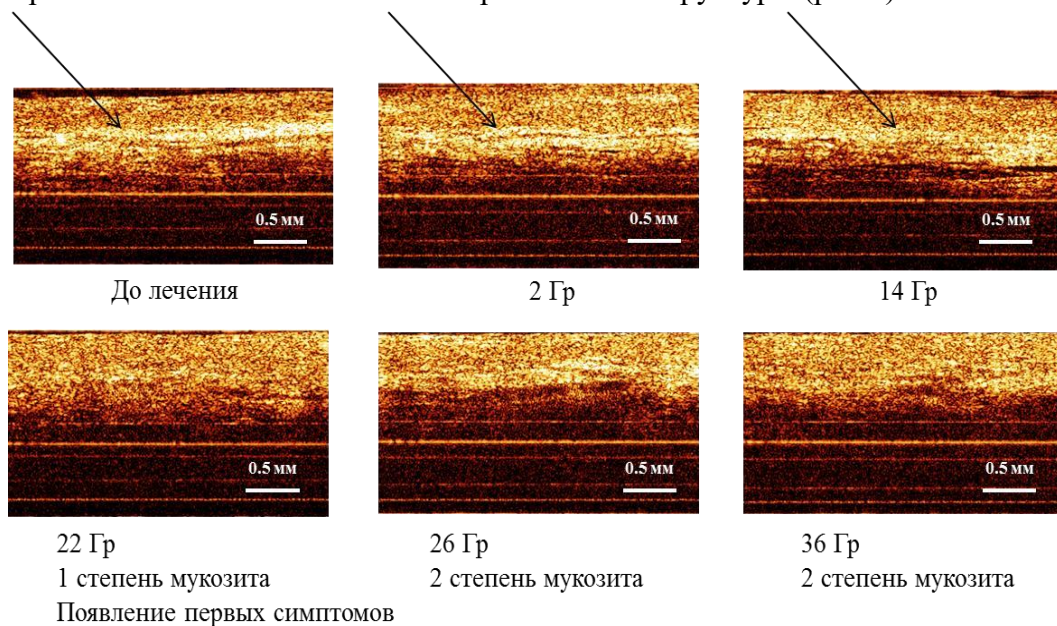
*Рисунок 8. Частота применения анальгезирующих препаратов для купирования болевого синдрома, вызванного мукозитом слизистой оболочки полости рта в зависимости от метода коррекции мукозита.*

В группе, где было использовано низкоинтенсивное светодиодное излучение длиной волны 780 нм, болевой синдром, сопровождавший развитие лучевой реакции полностью

купировался применением местных анальгетиков (Лидокаин-спрей) у 9-ти пациентов ( $27,4 \pm 7,7\%$ ). Прием нестероидных противовоспалительных препаратов был достаточным для купирования боли в горле и полости рта у 11-ти пациентов ( $33,3 \pm 8,2\%$ ). Введение Трамадола для купирования болевого синдрома потребовалось двум пациентам ( $6,0 \pm 4,1\%$ ). Одиннадцать человек ( $33,3 \pm 8,2\%$ ) завершили лечение без применения анальгезирующих препаратов. При сравнении данных по купированию болевого синдрома (рис. 8) была выявлена статистически значимая разница между группами в пользу группы фотобиомодуляции 780нм ( $\chi^2 = 14,1$ ,  $p = 0,003$ ) (рис.8).

***Влияние химиотерапии и ионизирующего излучения на микроциркуляторное русло слизистой оболочки полости рта***

Основным визуальным признаком развития лучевой реакции слизистой оболочки на структурных ОКТ-изображениях была постепенная потеря границ между слоями (рис 9). Независимо от метода коррекции мукозита по мере возрастания суммарно-очаговой дозы наблюдалось постепенное снижение интенсивности сигнала от среднего слоя, соответствующего собственной пластинке слизистой оболочки, что проявлялось снижением яркости среднего слоя на структурном ОКТ-изображении. В различные сроки после начала облучения, но еще до появления клинических симптомов мукозита, у всех пациентов на ОКТ-изображении отмечалась полная потеря слоистой структуры (рис.9).



*Рисунок 9. Структурные ОКТ-изображения слизистой оболочки правой щеки пациента К., мужчина, 44 года. Диагноз: Рак слизистой оболочки дна полости рта T<sub>2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>, II ст. Стандартная коррекция осложнений лучевой терапии.*

Численная обработка изображений позволила выявить количественные закономерности развития лучевой реакции слизистой оболочки в зависимости от степени тяжести побочных эффектов. Основным параметром, который оценивался при анализе структурных ОКТ-изображений, была разница в интенсивности сигнала между слоем, соответствующим эпителию, и слоем, соответствующем собственной пластинке слизистой оболочки (показатель «дельта»). Снижение разницы интенсивности сигнала между слоями на ОКТ-изображении происходило постепенно, что позволило построить график зависимости показателя «дельта» от подведенной дозы и рассчитать угол наклона (угол  $\alpha$ ) прямой, проведенной между значением показателя перед началом лучевой и химиолучевой

терапии и значением показателя при подведении СОД 8 Гр (см. рис.3). На рисунке 10 приведены примеры графиков изменения показателя «дельта» в процессе лучевой терапии в зависимости от степени тяжести развившегося в последующем мукозита.



Рисунок 10. Примеры графиков изменения показателя «дельта» в зависимости от степени тяжести мукозита. Красной линией обозначен угол наклона прямой, проведенной между значением показателя «дельта» до начала лучевой терапии и значением показателя «дельта» при подведении СОД 8 Гр. Стрелками показан момент появления первых симптомов мукозита. а – мукозит 1-й степени (угол  $\alpha=83^\circ$ ), б – мукозит 2-й степени (угол  $\alpha=59^\circ$ ), в – мукозит 3-й степени (угол  $\alpha=41^\circ$ ).

При развитии мукозита первой степени тяжести среднее значение угла  $\alpha$  составило  $81^\circ \pm 4^\circ$ , при развитии мукозита второй степени тяжести –  $56 \pm 15^\circ$ , а при развитии мукозита третьей степени угол  $\alpha$  составил  $36 \pm 5^\circ$ . Значения оказались статистически различны между собой ( $p < 0,05$ ) (рис.11). При анализе изменений значения угла альфа в зависимости от метода коррекции мукозита не было выявлено статистически значимых различий между группами.

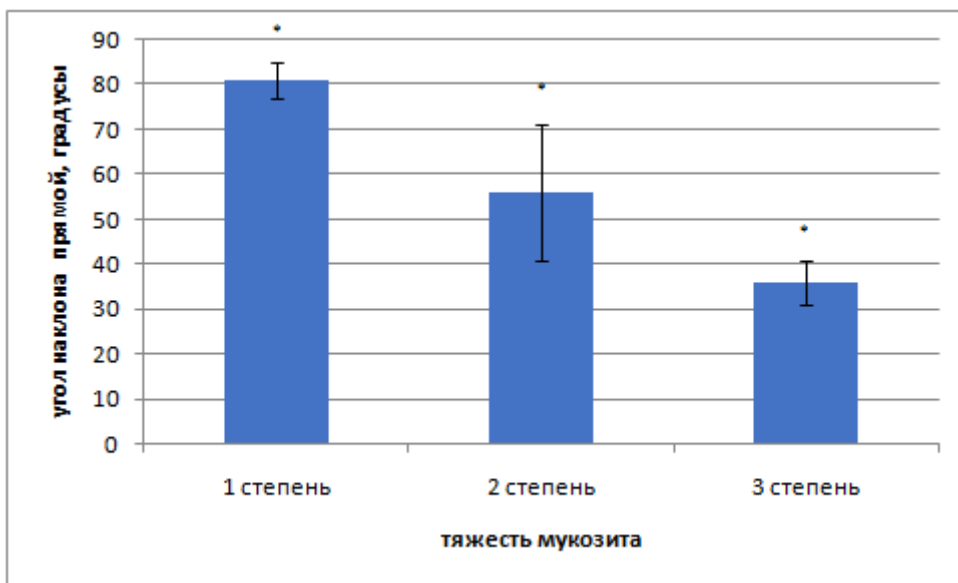


Рисунок 11. Зависимость угла  $\alpha$  (угла наклона прямой, проведенной из точки исходной разницы в интенсивности сигнала между слоями к значению данной разницы в момент подведения СОД 8 Гр) от степени выраженности мукозита слизистой оболочки полости рта. \* - статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ).

Количественная оценка изменений микроциркуляторного русла по ОКТ-ангиограммам в процессе лучевой терапии проводилась по трем параметрам: плотность сосудистой сетки, общая длина сосудов мелкого калибра (толщина которых на изображении составляла 1-3 пикселя, что соответствует максимальному диаметру до 45 мкм – капилляры

и преартериолы, далее «мелкие» сосуды) и общая длина сосудов диаметром более 3-х пикселей (артериолы, далее условно «крупные» сосуды). Учитывая особенность обработки изображений в программе (получение числовых данных в условных единицах и пикселях), все параметры оценивались в динамике по отношению к исходному уровню, принятому за 0 для каждого пациента. Для анализа изменений на ОКТ-ангиограммах в процессе лучевой терапии были выбраны следующие контрольные точки: суммарно-очаговая доза 2 Гр, суммарно-очаговая доза 8 Гр (до появления клинических симптомов мукозита), момент появления первых клинических симптомов мукозита (мукозит первой степени), момент появления симптомов мукозита 2-й степени (появление единичных эрозий и налетов на слизистой оболочке).

В процессе развития ответа на воздействие ионизирующего излучения параллельно с возрастанием суммарно-очаговой дозы наблюдалось два типа сосудистой реакции слизистой оболочки полости рта. У 24 из 44-х (54,5%) пациентов наблюдался «классический» тип реакции, соответствующий механизмам развития мукозита, предложенным Sonis (рис. 12). В соответствии с ними, у пациентов параллельно с возрастанием суммарно-очаговой дозы наблюдалось постепенное возрастание плотности сосудистой сетки и увеличение общей длины «крупных» сосудов.

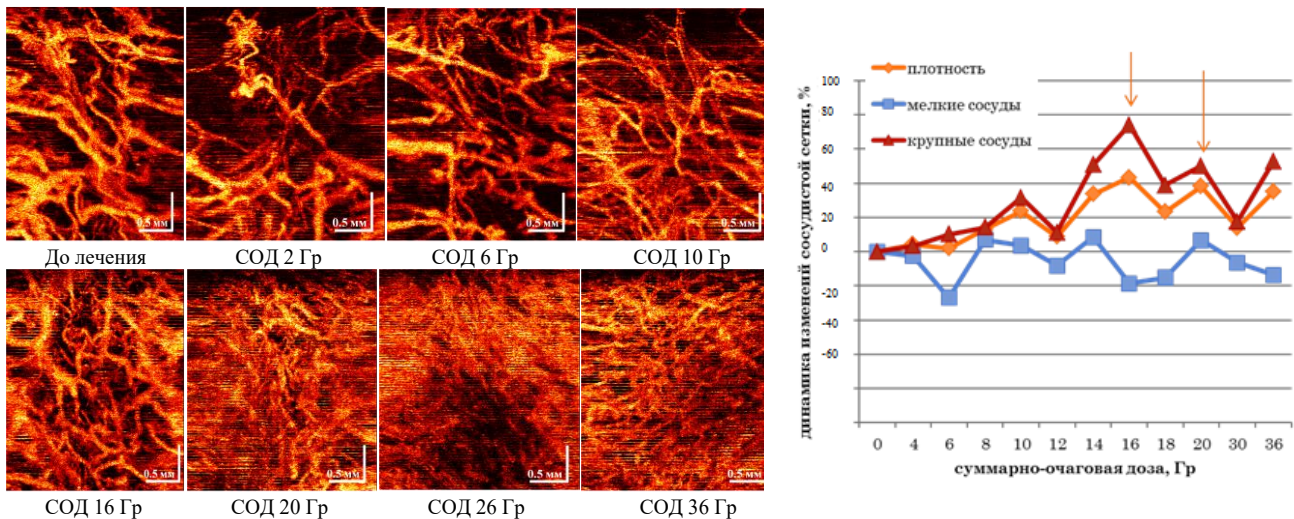


Рисунок 12. Пример изменений сосудистого русла: слева – ОКТ-ангиограммы, справа – графическое представление данных, рассчитанных по ОКТ-ангиограммам слизистой оболочки полости рта правой щеки у пациентки Мк. с диагнозом: Рак малой слюнной железы правой щеки  $T_1N_0M_0$ , I стадия, состояние после нерадикального удаления опухоли. – в процессе лучевой терапии. Стандартная коррекция мукозита слизистой оболочки полости рта. Осложнение лучевой терапии в виде мукозита 1 степени при подведении СОД 16 Гр, 2 степени – при подведении СОД 20 Гр. Стрелками показаны сроки начала мукозита 1-й (16 Гр) и 2-й (20 Гр) степени тяжести.

Статистически значимое увеличение указанных показателей по сравнению с исходным уровнем в данной группе пациентов отмечалось после подведения СОД 8 Гр до появления клинических признаков лучевой реакции слизистой оболочки (рис. 13). Статистически значимые изменения сохранялись и далее по мере развития лучевой реакции (рис. 13).



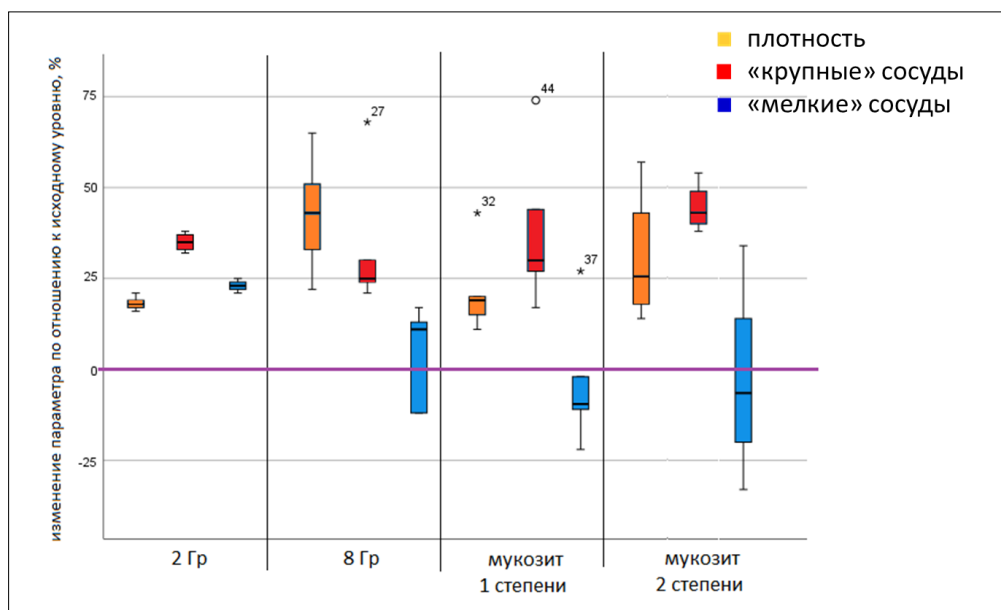


Рисунок 13. Динамика показателей состояния микроциркуляторного русла слизистой оболочки полости рта в процессе лучевого и химиолучевого лечения у пациентов с «классическим» типом реакции в процентном соотношении по сравнению с исходным уровнем (до начала лечения) показателей, принятым за 0.

У 20 из 44-х (45,5%) пациентов изменения параметров микроциркуляторного русла не изменялись течение всего курса облучения (рис. 14). Были зарегистрированы статистически не значимые отклонения плотности сосудистой сетки и количества сосудов «крупного» и «мелкого» калибра при увеличении подведенной суммарно-очаговой дозы (рис. 15).

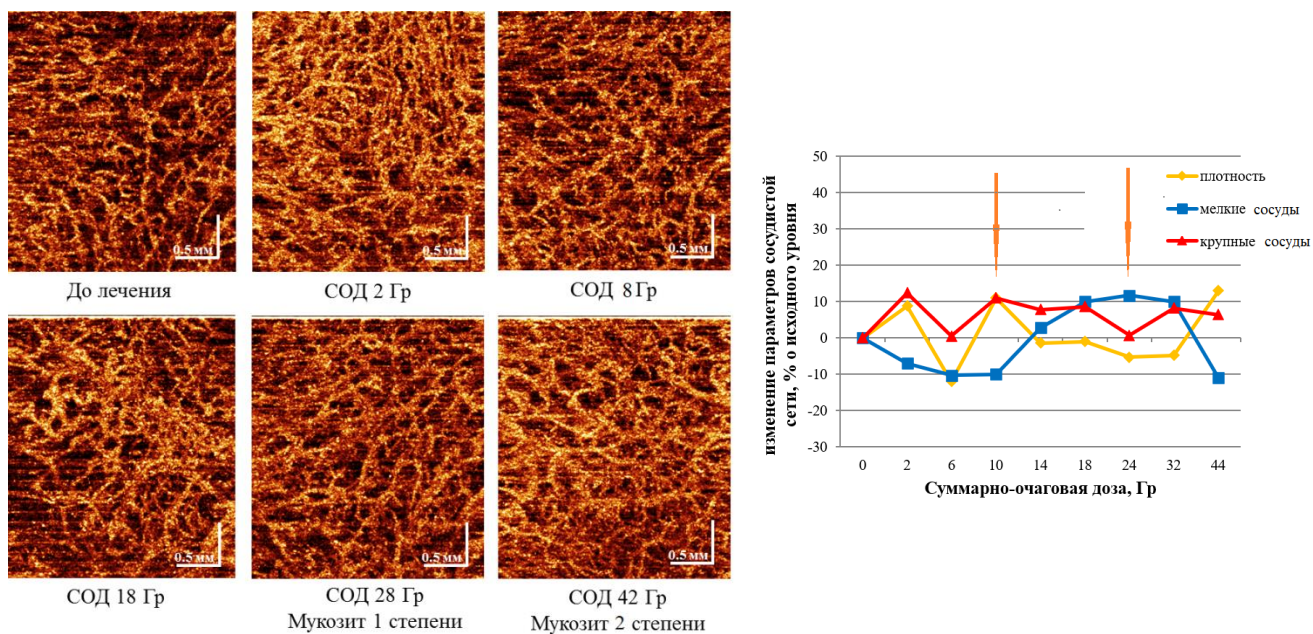


Рисунок 14. ОКТ-ангиограммы (слева) и график (справа) изменения параметров сосудистой сетки слизистой оболочки полости рта правой щеки у пациента К, с диагнозом: Рак ротоглотки T<sub>1</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>, I ст. – в процессе лучевой терапии. Стандартная коррекция мукозита слизистой оболочки полости рта. Осложнение лучевой терапии в виде мукозита (показаны стрелками) 1 степени при подведении СОД 10 Гр, 2 степени - при подведении СОД 24 Гр.

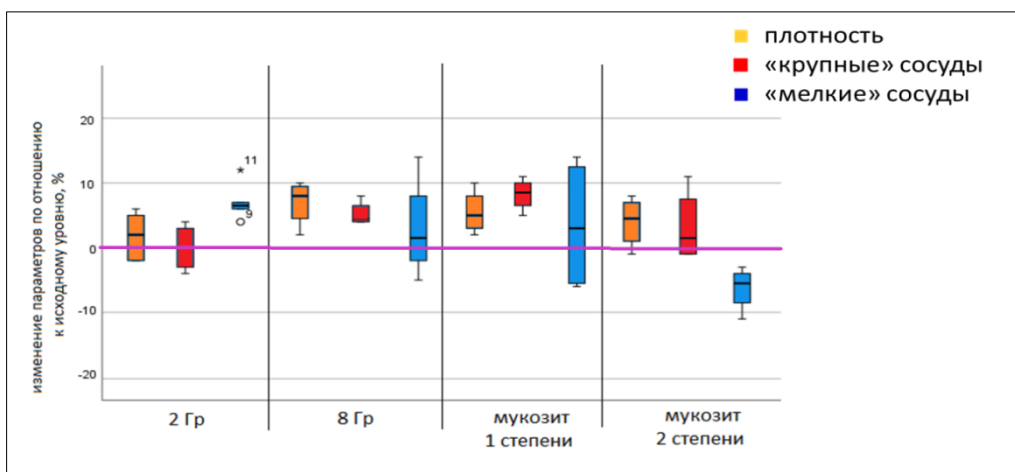


Рисунок 15. Динамика показателей состояния микроциркуляторного русла слизистой оболочки полости рта в процессе лучевого и химиолучевого лечения у пациентов с отсутствием сосудистой реакции в процентном соотношении по сравнению с исходным уровнем (до начала лечения) показателей, принятым за 0.

В дополнение к этим общим тенденциям, основанным на анализе всех обследованных пациентов, реальный потенциал мониторинга микрососудистой картины был выявлен у пациентов, получавших лучевую терапию в режиме модуляции интенсивности пучка излучения (рис. 16).

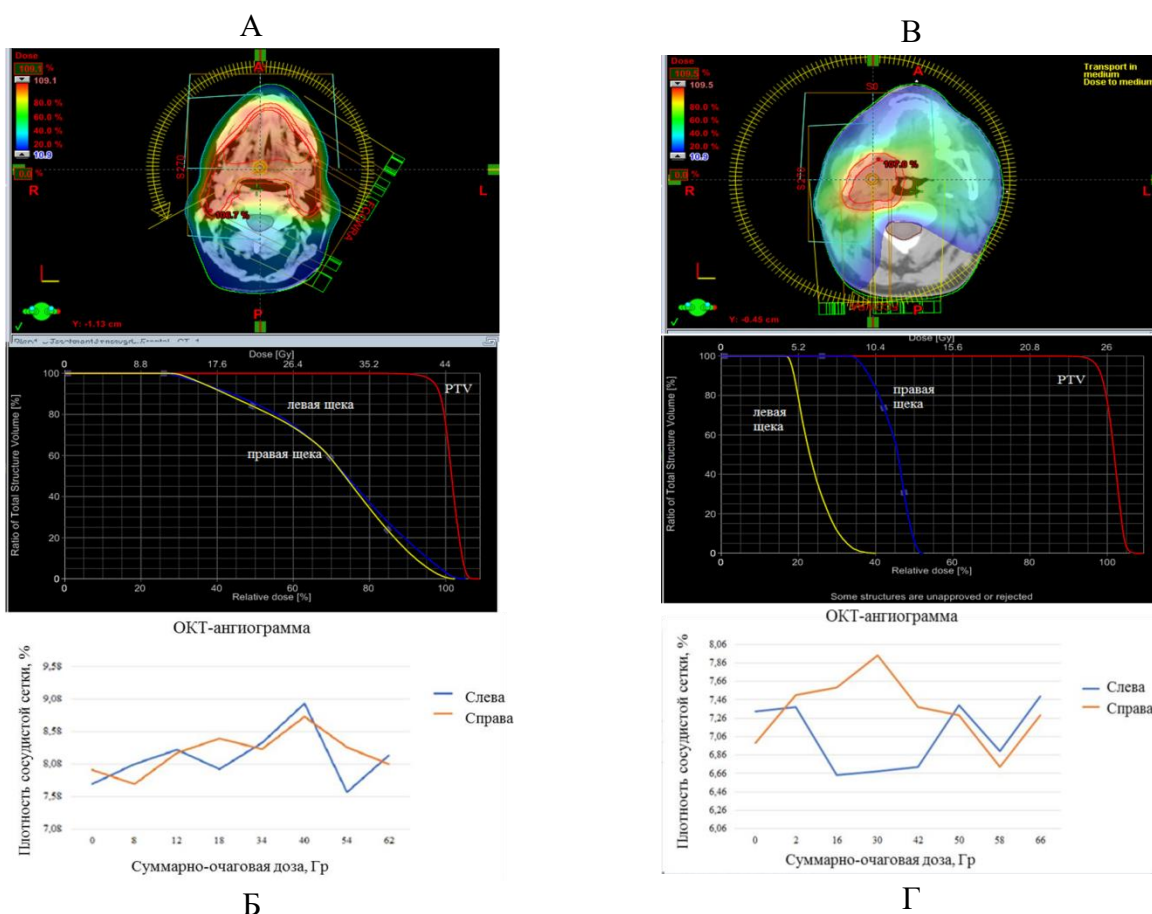


Рисунок 16. Пример изменения ОКТ ангиограмм слизистой оболочки полости рта в ходе лучевой терапии: слева – симметричное дозное распределение, справа – асимметричное дозное распределение. а, в - распределение дозы; б, г - изменения плотности сети кровеносных сосудов.

В случае симметричного дозного распределения плана облучения, когда и правая и левая щеки попадают в 80% изодозу при облучении, мониторинг слизистой оболочки щеки показал аналогичные микрососудистые изменения справа и слева (рис. 16 слева). Аналогичные изменения состояния сосудистого русла слизистой правой и левой щеки свидетельствует об одинаковых полученных дозах; что важно, эти показатели показывают значительные изменения задолго до клинических проявлений мукозита. В случае ассиметричного дозного распределения плана облучения, анализ ОКТ-изображений слизистой оболочки правой и левой щеки показал различные данные по плотности сосудистой сети сразу после начала лучевой терапии (рис. 16 справа).

### **Выводы**

1. Воздействие фотобиомодуляцией длиной волны 635 нм и плотностью энергии 0,3-0,6 Дж/см<sup>2</sup> снижает количество мукозитов 3-й степени до 8% (по сравнению с 38% в группе стандартной коррекции), увеличивает время до появления клинических симптомов мукозита до 17 [15;25] дней (по сравнению с 14 [10;15] днями в группе стандартной коррекции), уменьшает длительность мукозита 3-й степени тяжести до 4 [3,5;5] дней (по сравнению с 9 [6;12] днями в группе стандартной коррекции), уменьшает количество пациентов, нуждающихся в коррекции болевого синдрома наркотическими анальгетиками до 8,3% (по сравнению с 24,3% в группе стандартной коррекции).

2. Воздействие фотобиомодуляцией длиной волны 780 нм и плотностью энергии 0,45-0,8 Дж/см<sup>2</sup> уменьшает количество пациентов, нуждающихся в коррекции болевого синдрома наркотическими анальгетиками до 6,0% (по сравнению с 24,3% в группе стандартной коррекции).

3. Фотобиомодуляция длиной волны 635 нм более эффективна по сравнению с воздействием излучения длиной волны 780 нм за счет увеличения времени до появления клинических симптомов мукозита (17 [15;25] дней против 14 [13;20] дней).

4. Скорость потери контраста на структурных ОКТ-изображениях отражает чувствительность слизистой оболочки к воздействию ионизирующего излучения и может служить предиктивным критерием степени тяжести мукозита.

5. ОКТ-ангиография позволяет выявить индивидуальную реакцию микроциркуляторного русла слизистой оболочки на воздействие ионизирующего излучения, в том числе при реализации планов облучения с высоким градиентом дозы на границе мишень/нормальные ткани.

### **Практические рекомендации**

С первого дня лучевой или химиолучевой терапии по поводу рака полости рта и глотки проводится профилактическое воздействие на область слизистой оболочки полости рта. В область воздействия должны входить: внутренняя поверхность щеки, небные дужки, мягкое и твердое небо и дно полости рта. Воздействие проводится фотобиомодуляцией длиной волны 635 нм мощностью излучения 5 мВт и плотностью энергии 0,3 Дж/см<sup>2</sup> (при области воздействия попеременно на правую и левую половину полости рта, время экспозиции на каждую половину полости рта составляет 60 секунд). Воздействие проводится один раз в день в дни лучевой терапии.

Параллельно проводится мониторинг состояния слизистой оболочки полости рта методом оптической когерентной томографии. Для чего зонд ОКТ-установки фиксируется на слизистой оболочке щеки в течение 30 секунд. Проводится запись структурного ОКТ-изображения.

При регистрации снижения яркости среднего слоя на структурных ОКТ-изображениях



(соответствующего собственной пластинке слизистой оболочки), по сравнению с изображением, снятым ранее (до начала лучевой терапии или в первый день лучевой терапии), увеличить время воздействия фотобиомодуляцией длиной волны 635 нм в 1,5 раза (при области воздействия попеременно на правую и левую половину полости рта, время экспозиции на каждую половину полости рта составляет 90 секунд) для достижения наибольшей эффективности профилактических и лечебных свойств фотобиомодуляции.

#### Список публикаций по теме диссертации

1. Кросс-поляризационная ОКТ в оценке динамики состояния патологических и нормальных тканей при проведении лучевой и фотодинамической терапии / Т. И. Калганова, Е. В. Губарькова, С. В. Гамаюнов, Е. Б. Киселева, Е. В. Гребенкина, С. С. Кузнецов, Е. С. Финагина [и др.] // *Современные технологии в медицине.* – 2015. – Т. 7, № 3. – С. 119–129.
2. *In-vivo longitudinal imaging of microvascular changes in irradiated oral mucosa of radiotherapy cancer patients using optical coherence tomography* / A. V. Maslennikova, M. A. Sirotkina, A. A. Moiseev, E. S. Finagina [et al.] // *Scientific Reports.* – 2017. – Vol. 7, № 1. – P. 16505.
3. Эффективность низкоинтенсивного лазерного излучения для профилактики и лечения радиационно-индуцированного мукозита полости рта и глотки / Е. С. Седова, А. В. Масленникова, Н. В. Канищева [и др.] // *Сибирский онкологический журнал.* – 2018. – Т. 17, № 2. – С. 11–17.
4. Эффективность низкоинтенсивного лазерного излучения красного и инфракрасного спектра для коррекции радиационно-индуцированного мукозита полости рта и глотки / Е. С. Седова, В. И. Юсупов, Н. Н. Воробьева [и др.] // *Лучевая диагностика и терапия.* – 2018. – Т. 9, №. 4. – С. 94–102.
5. Финагина Е. С. Мониторинг эффективности низкоинтенсивного лазерного излучения в лечении радиационного мукозита методом многофункциональной оптической когерентной терапии / Е. С. Финагина // *Ломоносов-2017 : тезисы докладов XXIV международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых (Москва, 10-14 апр. 2017 г.).* – М. : [б. и.], 2017. – С. 121–122.
6. Мониторинг эффективности низкоинтенсивного лазерного излучения как метода профилактики и лечения радиационно-индуцированного мукозита полости рта / Е. Б. Киселева, А. А. Моисеев, М. А. Сироткина, Е. С. Финагина [и др.] // *XXII-я сессия молодых ученых : материалы докладов (Н. Новгород, 15 ноября 2017 г.).* – Княгинино : НГИЭУ, 2017. – С. 151–152.
7. *In vivo multimodal OCT study of human oral mucosa* / E. B. Kiseleva, A. A. Moiseev, E. S. Finagina [et al.] // *Topical Problems of Biophotonics : proceedings VI International Symposium (St.-Petersburg. – Nizhny Novgorod, 28 July-3 August, 2017).* – Nizhny Novgorod : [s. n.], 2017. – P. 44.
8. *Effects of low-level laser therapy (LLLT) in the prevention and treatment of radiation induced mucositis estimated by multimodal optical coherence tomography* / E. S. Finagina, E. B. Kiseleva, A. A. Moiseev [et al.] // *Topical Problems of Biophotonics : proceedings VI International Symposium (St.-Petersburg. – Nizhny Novgorod, 28 July-3 August, 2017).* – Nizhny Novgorod : [s. n.], 2017. – P. 133.
9. PO-1044: *In vivo imaging of microvascular changes in irradiated oral mucosa by optical coherence tomography* / A. V. Maslennikova, M. V. Sirotkina, E. S. Sedova [et al.] // *Radiotherapy*

and Oncology. – 2018. – Vol. 127. – P. S586–S587.

10. Эффективность различных режимов низкоинтенсивного лазерного излучения для коррекции радиационно-индуцированного мукозита / Е. С. Седова, В. И. Юсупов, Н. Н. Воробьева, А. В. Масленникова // Сборник научных трудов VI съезда биофизиков России (Сочи, 16-21 сентября 2019 г.). – Сочи : ООО Полиграфическое объединение «Плехановец», 2019. – С. 252–253.

11. In vivo мониторинг слизистой оболочки полости рта методом оптической когерентной томографии / А. В. Масленникова, Е. С. Седова, М. А. Сироткина [и др.] // Сборник научных трудов VI съезда биофизиков России (Сочи, 16-21 сентября 2019 г.). – Сочи : ООО Полиграфическое объединение «Плехановец», 2019. – С. 215–216.

12. Comprehensive monitoring of the damaging and therapeutic effects on the oral mucosa by multi-functional optical coherence tomography / A. V. Maslennikova, M. A. Sirotkina, A. A. Moiseev, E. S. Sedova [et al.] // Topical Problems of Biophotonics : proceedings VII International Symposium (Nizhny Novgorod Nizhny Novgorod – Uglich, 27-31 July, 2019). – Nizhny Novgorod : [s. n.], 2019. – P. 248–249.

13. Low-level laser therapy for correction of radiation induced mucositis: a comparison of two treatment regimes / E. S. Sedova, A. V. Maslennikova, V. I. Yusupov, N. N. Vorobjeva // Topical Problems of Biophotonics : proceedings VII International Symposium (Nizhny Novgorod – Uglich, 27-31 July, 2019). – Nizhny Novgorod : [s. n.], 2019. – P. 259–260.

14. Multimodal OCT for Malignancy Imaging // Multimodal Optical Diagnostics of Cancer / G. Gelikonov, V. Gelikonov, A. Moiseev, P. Shilyagin, S. Ksenofontov, I. Kasatkina, E. Sedova [et al.] / eds. V. V. Tuchin, J. Popp, V. Zakharov. – Springer, Cham, 2020. – P. 425–464. – ISBN 978-3-030-44594-2.