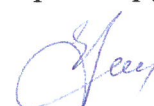


ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «ПРИВОЛЖСКИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи



СЕДОВА ЕЛЕНА СЕРГЕЕВНА

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

14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
Масленникова Анна Владимировна

г. Нижний Новгород

2021

Оглавление

Введение.....	3
Глава 1. Современные подходы к профилактике и лечению мукозита полости рта в процессе лучевой и химиолучевой терапии.....	11
1.1. Заболеваемость и современные методы лечения рака орофарингеальной области.....	11
1.2. Токсичность лучевой и химиолучевой терапии.....	12
1.3. Методы профилактики и лечения мукозита полости рта.....	17
1.4. Оптическая когерентная томография как метод оценки состояния слизистой оболочки полости рта.....	26
Глава 2. Материалы и методы.....	29
2.1. Критерии включения в исследование и общие сведения о больных...	29
2.2. Режимы лечения.....	31
2.3. Коррекция и оценка степени тяжести побочных эффектов лучевой и химиолучевой терапии.....	32
2.4. Оценка состояния слизистой оболочки полости рта в процессе терапии методом мультимодальной ОКТ.....	38
2.5. Методы статистической обработки.....	43
Глава 3. Оценка эффективности различных режимов фотобиомодуляции для коррекции мукозита слизистой оболочки полости рта.....	45
3.1. Оценка клинических проявлений мукозита слизистой оболочки полости рта в зависимости от метода коррекции побочных эффектов.....	45
3.2. Оценка состояния слизистой оболочки полости рта в процессе лучевой и химиолучевой терапии методом многофункциональной оптической когерентной томографии.....	57
Обсуждение.....	69
Заключение.....	84
Выводы	88
Практические рекомендации.....	89
Список литературы.....	91

Введение

Актуальность работы

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, незапланированных перерывов лечения, снижающих эффективность лучевой терапии и формирующих клон радиорезистентных опухолевых клеток (Jensen S. B., Peterson D. E., 2014; Ferreira J. A. G. et al., 2015). 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 (химио)лучевой 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 (НИЛИ, с 2015 года принят термин фотобиомодуляция – ФБМ) используется для профилактики и коррекции побочных эффектов лучевой терапии с 90-х годов прошлого века (Cowen D. et al., 1997; Кижяев 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 (Al-Ansari S. et al., 2015). Однако исследования, посвященные изучению эффективности НИЛИ 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. V. et al., 2013; Oberoi S. et al., 2014).

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 (Bensadoun R. J., Nair R. G., 2012; Migliorati C. et al., 2013; Oberoi S. et al., 2014). 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 (Gladkova N. et al., 2008).

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, персонафицированный 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 с использованием фотобиомодуляции 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 (химио)лучевой 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/см².

Впервые проведено сравнение эффективности низкоинтенсивного светодиодного излучения длиной волны 635 нм и 780 нм при плотности энергии менее 1 Дж/см² 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 (химио)лучевой терапии.

Впервые показаны возможности ОКТ для индивидуальной объективной оценки состояния слизистой оболочки полости рта у пациентов, получающих (химио)лучевую 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 (химио)лучевой 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/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 клиничко-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 (химио)лучевой 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.B25.31.0015) 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 ДИССЕРТАЦИИ

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы собственных исследований, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций 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.

Глава 1. Современные подходы к профилактике и лечению мукозита полости рта в процессе лучевой и химиолучевой терапии

1.1. Заболеваемость и современные методы лечения рака oroфарингеальной области

Рак слизистой оболочки полости рта и глотки до настоящего времени остается нерешенной проблемой 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).

Несмотря на визуальную локализацию злокачественных опухолей, частота выявления заболевания на ранних (I-II) стадиях в России составляет не более 40% (Гельфанд И. М., Романов И. С., Удинцов Д. Б., 2016). Пятилетняя выживаемость в случае I стадии рака при проведении комбинированного или комплексного лечения составляет 75%-80%, в случае II стадии — 50-60%, III стадии — 30-40%. Большая часть больных погибает от локальных рецидивов и/или регионарных метастазов в первые два года от начала лечения (Дибиров Р. К. и др., 2013).

В случае резектабельной опухоли стандартным подходом в лечении является хирургическое с последующей лучевой или химиолучевой терапией (при высоком риске прогрессирования). При локализации первичной опухоли в ротоглотке (корень языка, задняя стенка глотки, небные миндалины, мягкое небо) целесообразно начать лечение с лучевой/химиолучевой терапии (Чойнзонов Е. Л. и др., 2016). При местнораспространенных нерезектабельных опухолях стандартным подходом является химиолучевое лечение (RUSSCO, 2016; Рак ротоглотки: клинические рекомендации Минздрава РФ, 2018). Сочетание в едином курсе

лечения нескольких методов: операции, лучевой терапии и химиотерапии не исключает риск локорегиональных рецидивов у 30-60 %, а изолированных метастазов у 18 % больных (Титова В. А. и др., 2016). Включение полихимиотерапии в программы лечения (дополнительно к оперативному или лучевому лечению) увеличивает общую выживаемость до 69 % (Титова В. А. и др., 2016). Совершенствование технологии лучевой терапии позволило увеличить локорегиональный контроль и соответственно безрецидивный период у данной категории больных (Kılıc S. et al., 2018). Так, применение лучевой терапии в режиме модуляции интенсивности пучка излучения (IMRT) повысило показатели локорегионального контроля (89% – в случае послеоперационной лучевой терапии и 43% – в случае радикальной ХЛТ в течение 2-х лет) по сравнению с 3D-конформной лучевой терапией (79% – в случае послеоперационной лучевой терапии и 32% – в случае радикальной ХЛТ в течение 2-х лет) (Ghosh G. et al., 2018; Moreau T. F. et al., 2019).

1.2. Токсичность лучевой и химиолучевой терапии

Наиболее частым побочным эффектом лучевой и химиолучевой терапии, ограничивающим ее применение в полном объеме у пациентов с онкологическими заболеваниями головы и шеи, является мукозит – радиационное повреждение высокочувствительной к ионизирующему излучению слизистой оболочки полости рта и глотки (Jensen S. B., Peterson D. E., 2014). Частота развития мукозита у пациентов, получающих (химио)лучевую терапию, по данным разных авторов варьирует от 34% до 100% в зависимости от схемы лечения (Pulito C. et al., 2020). Показано, что наименьшая частота данного осложнения (порядка 30%) наблюдается при применении классического фракционирования дозы без сопутствующей химиотерапии (Al-Ansari S. et al., 2015). Включение в схемы лечения химиотерапии и таргетной терапии резко увеличивает частоту мукозитов, в том числе тяжелой степени (Al-Ansari S. et al., 2015; Ferreira J. A. G. et al., 2015; Magrini S. M. et al., 2016). Наиболее серьезное влияние на процесс лечения

пациента оказывает мукозит тяжелой (3-4-й) степени, так как его развитие является показанием к прекращению лучевой терапии до нормализации состояния пациента, что может неблагоприятно сказываться на прогнозе жизни у данных пациентов (Shaikh T. et al., 2016; Ferreira J. A. G. et al., 2015). «Пик» токсичности при проведении химиолучевой терапии пришелся на 2000-е гг., когда наиболее часто применялось ускоренное фракционирование (таблица 1).

Таблица 1. Частота мукозита полости рта при проведении (химио)лучевой терапии в режиме ускоренного фракционирования

Автор, год	Режим лечения	Частота мукозитов 3-4 степени, %
Merlano M. et al., 2005	ЛТ (2 Гр 5 дней в неделю) + цисплатин, 5-фторурацил, паклитаксел	81
Kuhnt T. et al., 2003	ЛТ (1,4 Гр 2 раза в день) + цисплатин, паклитаксел	87, 8 пациентов умерли во время лечения
Staar S. et al., 2001	ЛТ (1,8 Гр 2 раза в день) + 5- фторурацил/карбоплатин	68
Kumar S. et al., 2005	ЛТ (2 Гр 2 раза в день и 0,8 Гр 2 раза в день) + цисплатин	79, 14 пациентов умерли во время лечения
Medina J. et al., 2006	ЛТ (1,8 Гр 2 раза в день)+ цисплатин	85

Использование режима IMRT также показало лучший эффект контроля побочных эффектов по сравнению с конформным дистанционным облучением при раке головы и шеи (Ghosh G., Tallari R., Malviya A. et al., 2016) (таблица 2). Выбор данного режима при лечении пациентов с орфарингеальным раком уменьшает количество мукозитов полости рта 2 степени и более по RTOG, и следовательно является более предпочтительным при выборе методики облучения (Gupta T. et al., 2012).

Таблица 2. Частота мукозита полости рта при проведении (химио)лучевой терапии

Автор, год	Режим терапии	Частота мукозитов 3-4 степени, %
Gautam D., Shah A., 2020	ЛТ (3 Гр, 5 дней в неделю)	46,3
Anderson C. M. et al., 2019	ЛТ (IMRT, 2 Гр, 5 дней в неделю) + цисплатин	60
Antunes H. S. et al., 2017	ЛТ (2 Гр, 5 дней в неделю) + цисплатин	68
Guedes C. C. F. V. et al., 2018	ЛТ (2 Гр, 5 дней в неделю)	34
Vatca M. et al., 2014	ЛТ (2 Гр, 5 дней в неделю) + цисплатин	57

Однако даже в настоящее время с учетом применения режимов IMRT

мукозит остается нерешенной проблемой радиотерапии при раке орофарингеальной области.

Механизм развития мукозита

Термином «мукозит» обозначается воспалительное повреждение слизистой оболочки полости рта и желудочно-кишечного тракта, вызванное лучевой и/или химиолучевой терапией рака (ESMO, 2010). Клинически мукозит полости рта характеризуется гиперемией и отеком слизистой, а также появлением изъязвлений и фибринозного налета. Субъективно мукозит проявляется выраженным болевым синдромом и сухостью во рту, что приводит к нарушению жевания и глотания (Попруженко Т. В., Углова Т. А., Борис С. П., 2011). Болевой синдром, сопровождающий развитие тяжелых степеней мукозита, может потребовать интенсивной сопроводительной терапии, применения наркотических анальгетиков, и даже постановки назогастрального зонда (Mirabile A. et al., 2016). У пациентов с иммуносупрессией, после аллогенной трансплантации костного мозга, вторичная инфекция при мукозите полости рта может привести к бактериемии, гематогенной грибковой инфекции и сепсису (Singh G. K. et al., 2017).

Механизм развития мукозита слизистой оболочки полости рта сложен и в соответствии с моделью, предложенной S. T. Sonis, включает пять фаз: инициацию, развитие реакции и генерацию сигнальных посредников, усиление и передачу сигнала, изъязвление и воспаление, и, наконец, заживление (Villa A., Sonis S. T., 2015).

Инициация

Фаза инициации характеризуется прямым повреждением ДНК клеток слизистой оболочки полости рта при воздействии цитостатических препаратов и ионизирующего излучения (Lomax M. E., Folkes L. K., O'Neill P., 2013). Значительную роль играет опосредованное воздействие образующихся активных форм кислорода. И прямое, и косвенное воздействие вызывает последующую гибель эпителиальных клеток базального слоя. Кроме того, повреждение клетки радиацией и химиотерапией стимулирует появление белков острой фазы, которые в свою очередь запускают каскад вторичных реакций, и тем самым способствуют

развитию второй фазы (Villa A., Sonis S. T., 2015).

Развитие реакции и генерация сигнальных посредников

Активация врожденного иммунного ответа запускает серию биологических событий, включая стимуляцию не менее 14-ти молекулярно-генетических путей (DiMaggio F. M. et al., 2015). Ядерный фактор каппа-В (NF-кВ-путь) является одним из наиболее изученных до настоящего времени (Клаан Н. К. и др., 2014). NF-кВ может быть активирован напрямую химиотерапией и радиацией или косвенно - через белки острой фазы или активные формы кислорода (Mendonca M. S. et al., 2017).

Усиление и передача сигнала

Активация NF-кВ приводит к экспрессии до 200 генов. Эти гены связаны с активацией синтеза провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-6 (IL-6) и фактор некроза опухоли (TNF-а); цитокиновых модуляторов; ЦОГ-2; NO-синтаза; супероксиддисмутаза; и молекул клеточной адгезии (Villa A., Sonis S. T., 2015). Кроме того, активация NF-кВ может привести к апоптозу клетки. Оказывается, что большая часть повреждений ткани при развитии мукозита является следствием апоптоза. Этот процесс может быть модифицирован с помощью церамидного пути и генетических факторов. Было доказано, что ингибирование различных частей церамидного пути апоптоза эффективно уменьшает степень радиационно- индуцированного мукозита полости рта в животной модели (Hwang D. et al., 2005). Два генетических обусловленных заболевания: псориаз и болезнь Аддисона, пролили свет на роль апоптоза в мукозите полости рта. Псориаз является наследственным заболеванием, особенностью которого является ослабление апоптоза, особенно в коже (Кандалова О. В., Таратутина Н. В., Мартынова Е. А., 2012). У пациентов, имеющих псориаз, риск развития мукозита полости рта был на 77% меньше, чем в контрольной группе (Hwang D. et al., 2005). При болезни Аддисона, существует избыточная активация апоптоза, и соответственно было замечено, что мукозит полости рта у данных пациентов развивался на 17% чаще, чем в контрольной группе (Hwang D. et al., 2005). Таким образом, усиление апоптоза увеличивает риск возникновения

мукозита тяжелой степени. Эти данные подтверждают идею, что апоптоз и его регуляция являются решающими факторами в развитии мукозита полости рта (Sonis S. T., 2004).

Изъязвление и воспаление

Четвертый этап является наиболее значимым как для врача, так и для пациента. На этом этапе у пациента развивается образование эрозий и налетов слизистой оболочки, следовательно, увеличивается риск инфицирования собственной микрофлорой человека, а также присоединение грибковой инфекции (Minhas S. et al., 2017). Бактерии выделяют молекулы, которые могут усиливать повреждение слизистой оболочки путем стимуляции макрофагов, инициирующих синтез дополнительных провоспалительных цитокинов (Osakabe L. et al., 2017).

Морфологические данные, полученные путем гистологических исследований и посредством электронной микроскопии, показали, что повреждение подслизистого слоя (апоптоз фибробластов и эндотелиальных клеток микроциркуляторного русла) происходит раньше, чем повреждение эпителия (Sonis S. T. et al., 2000). Эндотелиальные клетки производят фактор роста кератиноцитов, который стимулирует рост и дифференцировку эпителиальных клеток (Wearing H. J., Sherratt J. A., 2000). Таким образом, повреждение эпителия и появление эрозий происходят уже после гибели части эндотелия микроциркуляторного русла.

Заживление.

В большинстве случаев эрозивный дефект заживает самостоятельно в течение двух-трех недель после завершения лечения. Отличительной чертой завершения четвертого этапа является усиление ангиогенеза. Определенную роль в восстановлении подслизистого слоя может играть циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2), которая синтезируется в фибробластах и эндотелии сосудов, так как данный фермент является стимулятором ангиогенеза (Sonis S. T. et al., 2004). Внеклеточный матрикс является источником молекулярного сигналинга, который оказывает влияние на миграцию, пролиферацию и дифференциацию эпителия. Однако, даже после полного восстановления эпителиального слоя, структура

подслизистого слоя отличается от той, что была до начала мукозита (Denham J. W., Hauer-Jensen M., 2002).

1.3. Методы профилактики и лечения мукозита полости рта

Учитывая разнообразие данных по коррекции мукозита, в 2004 году была предпринята первая попытка стандартизации полученных данных по лечению побочных эффектов лучевой и химиолучевой терапии со стороны слизистой оболочки полости рта (Rubenstein E. B. et al., 2004). Исследовательская группа по мукозитам Многонациональной Ассоциации поддерживающей помощи при раке и Международного общества онкологии полости рта (MASCC/ISOO) опубликовала первые научно обоснованные клинические рекомендации по мукозиту. В 2014 году был опубликован второй пересмотр и даны следующие рекомендации по коррекции мукозита слизистой оболочки при химиолучевой терапии рака полости рта и глотки (Lalla R. V. et al., 2014):

1. Рекомендации, имеющие убедительные доказательства эффективности (уровень доказательности А):

- использовать 30-минутное охлаждение слизистой оболочки полости рта для профилактики мукозита у пациентов, получающих болусную химиотерапию 5-фторурацилом;

- использовать раствор бензидамина при полоскании полости рта для предотвращения мукозита у пациентов с раком головы и шеи, получающих умеренную дозу лучевой терапии (до 50 Гр), без сопутствующей химиотерапии.

2. Рекомендации, имеющие более слабые доказательства эффективности (уровень доказательности В):

- использовать протоколы по уходу за полостью рта для предотвращения мукозита во всех возрастных группах и во всех методах лечения рака;

- использовать низкоинтенсивную лазерную/светодиодную терапию (длина волны около 632,8 нм) для предотвращения мукозита у пациентов, проходящих лучевую терапию, без сопутствующей химиотерапии, при раке головы и шеи;

- использовать 2% раствор морфина для полоскания рта для лечения боли, вызванной мукозитом полости рта, у пациентов, получающих химиотерапию при раке головы и шеи;
- применение системных добавок цинка, вводимых перорально, может быть полезно для предотвращения орального мукозита у пациентов с раком полости рта, получающих химиолучевую терапию.

В целом, подходы к решению проблемы коррекции мукозита полости рта и глотки можно разделить на следующие группы: первая – применение современных методов лучевой терапии (использование режимов конформного облучения, и, в частности, IMRT методики), вторая – улучшение гигиены полости рта (санация и уход за полостью рта), третье – медикаментозное лечение (патогенетическая и симптоматическая терапия) и четвертое – немедикаментозные методы лечения.

Показано, что уход за полостью рта и профессиональная помощь стоматологов перед началом терапии не влияют на развитие и тяжесть мукозита полости рта, но рекомендованы к применению, так как уменьшают вероятность развития тяжелых бактериальных инфекций (Junior E. G. J. et al., 2017; Zhu X. X. et al., 2017) и дополнительной травматизации слизистой оболочки зубными протезами и сломанными зубами. Полоскание полости рта изотоническими солевыми растворами, бикарбонатом натрия, фосфатом кальция и иными смешанными препаратами, также как и раствором хлоргексидина не привело к снижению частоты и тяжести мукозита (McGuire D. B. et al., 2013).

Систематический обзор противовоспалительных средств доказал эффективность Бензидамина (Тангум Верде) для профилактики мукозита полости рта у пациентов, получающих умеренные дозы лучевой терапии (до 50 Гр) без сопутствующей химиотерапии при лечении рака головы и шеи (Nicolatou-Galitis O. et al., 2013).

Большое количество исследований было посвящено симптоматическому лечению проявлений лучевого мукозита. Показана эффективность транскраниальной стимуляции постоянным электрическим током в снижении уровня боли у пациентов с мукозитом полости рта при лечении злокачественных

новообразований головы и шеи (Hu X. S. et al., 2016).

Доказана эффективность криотерапии (пациенты удерживали кусочки льда в полости рта в течение 30 минут) для профилактики мукозита полости рта у больных, получающих болюсную химиотерапию 5-фторурацилом или высокие дозы мелфалана (Peterson D. E. et al., 2013).

Среди нефармакологических методов профилактики и лечения мукозита особое место занимает низкоинтенсивное лазерное/светодиодное излучение или фотобиомодуляция (ФБМ), которое во многих работах показало положительный эффект, уменьшая степень выраженности мукозита полости рта, его клинические проявления и длительность течения (Peng H. et al., 2017).

Низкоинтенсивное лазерное/светодиодное излучение.

Низкоинтенсивное лазерное/светодиодное излучение (фотобиомодуляция, НИЛИ, ФБМ) – это излучение с выходной мощностью не более 100 мВт/ см² (Karu T. I., 1990). Эффекты ФБМ могут меняться в зависимости от длины волны и экспозиции, которые влияют на особенности клеточного ответа при отсутствии тепловых эффектов (AlGhamdi K. M., Kumar A., Moussa N. A., 2012). Для профилактических и лечебных воздействий используется свет с длинами волн в диапазоне 390-1100 нм. Длины волн в диапазоне от 390 до 600 нм используются для воздействия на поверхностные ткани, а более длинные волны (от 600 до 1100 нм) используются для воздействия на глубокие слои тканей (Chung H. et al., 2012). В клинике, как правило, используются относительно низкие плотности дозы (0,04-50 Дж/см²) и плотности мощности (<100 мВт/см²) (AlGhamdi K. M., Kumar A., Moussa N. A., 2012).

Для проведения фотобиомодуляции используются либо когерентные источники света (лазеры), либо некогерентные источники света, состоящие из отфильтрованных ламп или светодиодов или, иногда, из комбинации обоих. Лазерное излучение обладает высокой степенью поляризованности, монохроматичности, когерентности. Излучение светодиода не монохроматично, не поляризовано и не когерентно (Chaves M. E. A. et al., 2014). В клинике используются и сравниваются и те, и другие источники излучения. Лазерное

излучение обладает минимальной расходимостью пучка по сравнению с излучением светодиода; соответственно, воздействие лазером является практически точечным и при описании параметров не учитывается размер пятна облучения. При воздействии светодиодного источника наблюдается большая расходимость пучка, и размер пятна может захватывать достаточно обширную площадь поверхности воздействия.

Механизмы действия фотобиомодуляции

Фотобиомодуляция обладает противовоспалительным, иммунокорректирующим и обезболивающим действием, а также способствует стимуляции пролиферативной активности клеток (Москвин С. В., 2012).

Были предложены различные механизмы, объясняющие биологические эффекты ФБМ. Предполагается, что свет красного и ближнего инфракрасного диапазона поглощается компонентами дыхательной цепи митохондрий, что приводит к увеличению активных форм кислорода и аденозинтрифосфата (АТФ) или циклического АМФ и инициирует сигнальный каскад, который способствует клеточной пролиферации (Ferraresi C. et al., 2015). После усиления синтеза АТФ и белка в результате действия ФБМ увеличивается экспрессия факторов роста и цитокинов и, в конечном итоге, усиливается пролиферация клеток (Silveira P. C. L. et al., 2009).

Были зарегистрированы спектры поглощения, полученные для цитохром-с оксидазы в разных состояниях окисления, которые оказались очень похожими на спектры, зарегистрированные в ответ клеток на воздействие ФБМ. Поэтому было высказано предположение, что цитохром-с оксидаза является основным фотоакцептором для излучения красного и ИК-диапазона в клетках млекопитающих (Chung H. et al., 2012).

Следующим предложенным механизмом была «гипотеза изменения окислительно-восстановительных свойств» (Karu T. I., 2003). Изменение метаболизма митохондрий и активация дыхательной цепи после облучения также приводили к увеличению образования супероксидных анионов O_2^- . Было показано, что производство O_2^- в клетках зависит прежде всего от метаболического

состояния митохондрий. Другие окислительно-восстановительные цепи в клетках также могут быть активированы с помощью ФБМ (Karu T. I., 2003). Изменения в окислительно-восстановительном состоянии индуцируют активацию многочисленных внутриклеточных сигнальных путей, регулируют синтез нуклеиновых кислот, синтез белка, активацию фермента и прогрессирование клеточного цикла. Эти цитозольные реакции, в свою очередь, индуцируют транскрипционные изменения. Было показано, что низкие уровни окислителей, по-видимому, стимулируют пролиферацию и дифференциацию некоторых типов клеток (Chung H. et al., 2012). Предполагается, что ФБМ производит смещение общего окислительно-восстановительного потенциала клетки в сторону большего окисления. Различные клетки в диапазоне условий роста имеют отчетливые окислительно-восстановительные состояния. Поэтому эффекты ФБМ могут значительно различаться. Клетки, первоначально находящиеся в более «закисленном» состоянии (низкий уровень внутриклеточного рН), обладают высоким потенциалом для ответа на фотобиомодуляцию, тогда как клетки в оптимальном окислительно-восстановительном состоянии реагируют слабо или не реагируют на облучение светом (Farivar S., Malekshahabi T., Shiari R., 2014).

Увеличение пролиферативной активности было показано *in vitro* на многих типах клеток, включая фибробласты (Basso F. G. et al., 2012), клетки межпозвоночного диска (Hwang M. H. et al., 2015) и парадонтальной лунки зуба (Huang T. H. et al., 2013), мезенхимальные стволовые клетки (Basso F. G. et al., 2013), эндотелиальные клетки, клетки эпителия, кератиноциты и остеобласты (Basso F. G. et al., 2013). В исследовании в 2015 году на клетках межпозвоночного диска человека изучали противовоспалительное действие фотобиомодуляции в диапазоне длин волн (405 нм, 532 нм и 650 нм, при мощности 159 мВт/см², 254 мВт/см² и 281 мВт/см²). Было показано, что воздействие ФБМ может подавить индуцированную воспалительную реакцию (Hwang M. H. et al., 2015).

Экспериментальные исследования показали, что при разных дозах лазерного света преобладают разные механизмы: только фотохимические при низких и дополнительно тепловые при более высоких дозах. Специфичность конечного

фотобиологического ответа определяется не на уровне первичных реакций в дыхательной цепи, а вторичными клеточными сигнальными каскадами (Karu T. I., 2003).

Свет-индуцированные биологические эффекты зависят от параметров излучения (длина волны, доза, интенсивность излучения, времени, в непрерывном или импульсном режиме, импульсные параметры) (Musstaf R. A. et al., 2019). Например, Karu T. I. отмечает, что красный свет на 650 нм увеличивает окислительное фосфорилирование, а излучение инфракрасного диапазона на длине волны 725 нм ингибирует его при облучении изолированных митохондрий печени крыс, облучение в 670 и 830 нм стимулирует пролиферацию Шванновских клеток, но облучение в 780 нм ингибирует его. Вероятно, что длины волн, упомянутые выше, поглощаются разными хромофорами в различных окислительно-восстановительных состояниях, а разные хромофоры играют различную роль в метаболизме (Karu T. I., 1999). Также отмечено, что некоторые положительные эффекты ФБМ могут быть потеряны, если доза воздействия окажется высокой (Karu T. I., 2003).

Клиническое применение фотобиомодуляции для коррекции мукозита слизистой оболочки полости рта.

НИЛИ/ФБМ применяется в клинической практике более 20 лет (Кижаяев Е. В., Муфазалов Ф. Ф., Бахмутский Н. Г., 2003), однако для коррекции мукозита слизистой оболочки полости рта наиболее активно стало использоваться с 1997 года (Cowen D. et al., 1997). В настоящее время накопилось достаточное количество клинических исследований, доказывающих эффективность фотобиомодуляции в снижении количества тяжелых (3-4) степеней мукозита полости рта и уменьшении его продолжительности, а также способствующего более позднему его появлению и уменьшающего степень выраженность болевого синдрома (Ferreira J. A. G. et al., 2015). Основные результаты применения НИЛИ/ФБМ для коррекции мукозита слизистой оболочки представлены в таблице 3.

Таблица 3. Клинические исследования эффективности фотобиомодуляции

Автор, год	Режим НИЛИ	Результаты исследования
Soares R. G., 2018.	В 1-й группе использовали излучение как 660 нм, так и 808 нм, во 2-й группе применяли только излучение 660 нм 300 Дж/см ² , 9 Дж, 100 мВт, размер пятна 3 мм ²).	В 1-й группе отмечено снижение уровня мукозита по сравнению со 2-й группой. Группа 1 также представила снижение количества рецептов на анальгетики. Но по шкале болевого синдрома достоверных различий между группами 1 и 2 не наблюдалось.
González-Arriagada W. A., 2018.	InGaAlP лазерный диод 660 нм, 100 мВт, 60 Дж/см ² .	В группе с воздействием НИЛИ отмечалась более низкая частота вынужденных перерывов лечения в связи с развитием осложнений (p=0,03) и необходимость постановки назогастрального зонда для питания (p = 0,027), более низкая частота тризма (p=0,023).
Weissheimer C., 2017.	InGaAlP диод, 660 нм, энергия излучения 0,24 Дж в точке. Группа 1 получала три сеанса в неделю, группа 2 – ежедневное лечение.	Оба протокола терапии НИЛИ были одинаково эффективны в предотвращении мукозита (p = 0,34).
Rodrigues G. H., 2017.	Излучение диода 660 нм, 15 мВт, 3,75 Дж/см ² , 10 секунд на каждую точку	Статистически значимое уменьшение длительности болевого синдрома в группе использования НИЛИ (p = 0,014).
Antunes H. S., 2017.	InGaAlP лазер 660 нм, 100 мВт, 1 Дж, 4 Дж/см ² , размер пятна 0,24 см ² . Профилактическое применение НИЛИ проводили 5 дней в неделю, контактно на слизистую оболочку в 9 точках в течение 10 секунд в точке.	Статистически значимое снижение частоты мукозита тяжелой степени в группе использования НИЛИ.
Ferreira B., da Motta Silveira F. M, de Orange F. A., 2016.	InGaAlP лазер 650 нм, 100 мВт, энергия в точке 2 Дж, время 20 с на точку, размер оптического волокна на выходе 0,028 см ² , доза 70 Дж/см ²	Выявлена разница в частоте тяжелого (3-4-й степени) мукозита (p=0,015). Также отмечалось значительное снижение болевого синдрома в группе НИЛИ по оценке шкалы ВАШ (p = 0,041).
Antunes H. S., 2016.	InGaAlP лазер 660 нм, 100 мВт, 4 Дж/см ² .	Снижение частоты мукозита в группе лазеротерапии
Soto M., 2015.	В полости рта: InGaAlP лазер 685 нм с размером пятна 600 нм, 35 мВт; 10 сек на точку. Вне полости рта: GaAlAs лазер, 830 нм, 80 мВт, 30 сек на точку, энергия на точку 2,4 Дж, 6 точек.	Статистически значимое снижение частоты мукозита (p = 0,004) и мукозита 3-4-й степени в группе лазеротерапии (p = 0,027). Функциональное ограничение, связанное с диетой / глотанием, было менее выраженным в группе НИЛИ; однако оно не было статистически значимым.

Продолжение таблицы 3. Клинические исследования эффективности НИЛИ/ФБМ

Автор, год	Режим НИЛИ	Результаты исследования
Gautam A. P., 2015.	Гелий–неоновый лазер 632,8 нм, 0,024 Вт/см ² , 3,0 Дж/точку на шесть анатомических областей с двух сторон, т. е. 12 точек, общая доза/сеанс = 36 Дж.	Значительное снижение частоты и продолжительности мукозита тяжелой степени (p= 0,016), выраженного болевого синдрома (p= 0,023) и снижения потери веса (p= 0,004) наблюдалось в группе лазеротерапии по сравнению с плацебо. Не наблюдалась разница в количестве пациентов, нуждающихся в энтеральном питании в двух группах (p= 0,667).
Cauwels R. G. E. C, Martens L. C., 2011.	Использовали GaAlAs- лазер в непрерывном режиме с длиной волны 830 нм и мощностью излучения 150 мВт	Снижение частоты мукозита тяжелой степени по сравнению с группой плацебо.
Gautam A. P., 2013.	Использовали He-Ne- лазер с длиной волны 632,8 нм и мощностью излучения 24 мВт/см ²	Снижение частоты мукозита 3-4-й степени и болевого синдрома в сравнении с группой плацебо.
Carvalho P. A. G., 2011.	InGaAlP диод, 660 нм, сравнение двух режимов: 3,8 Дж/см ² и 1,3 Дж/см ² .	Статистически значимое уменьшение длительности мукозита 2-й степени во 2-й группе (p = 0,005).
Silva G. B. L., 2011.	Использовалось НИЛИ длиной волны 660 нм и мощностью излучения 40 мВт.	Статистически значимое снижение частоты и тяжести мукозита в группе НИЛИ по сравнению с контролем.

Было проведено несколько мета-анализов полученных клинических данных. В мета-анализе 2011 года (Vjordan J. M. et al., 2011) сопоставлялись данные 11 рандомизированных исследований, которые показали, что НИЛИ достоверно уменьшает риск развития мукозита при дозе более 1 Дж/см². Мета-анализ 2012 года (Bensadoun R. J., Nair R. G., 2012) сравнивал эффективность НИЛИ/ФБМ красного и ближнего инфракрасного диапазона и не показал различий в группах, где облучение проводилось длиной волны 630-670 нм и 780-830 нм при мощности 10-150 мВт. По результатам которого было рекомендовано применять НИЛИ/ФБМ в дозе не менее 2 Дж/см² для красного и 3 Дж/см² для инфракрасного спектра в профилактических целях, и не менее 4 Дж/см² для красного и инфракрасного спектров с терапевтической целью ежедневно в процессе проведения лучевой терапии (минимум 3 раза в неделю) (Bensadoun R. J., Nair R. G., 2012). В 2013 году

мета-анализ клинических работ по коррекции мукозита с помощью ФБМ позволил сделать вывод, что наиболее эффективным при мукозите слизистой оболочки полости рта у пациентов, получающих лучевую терапию по поводу рака головы и шеи, является режим фотобиомодуляции длиной волны 632,8 нм, при мощности излучения 10-60 мВт и дозе 2 Дж/см² (Migliorati C. et al., 2013). Все рандомизированные исследования с 1997 года по 2014 год были изучены в мета-анализе 2014 года, в котором повторно сделан вывод об эффективности фотобиомодуляции в снижении частоты и тяжести мукозита полости рта, а также в снижении его продолжительности и выраженности болевого синдрома (Oberoi S. et al., 2014). В 2016 году были предложены следующие оптимальные параметры фотобиомодуляции для коррекции мукозита: длина волны, как правило, между 633 и 685 нм или 780-830 нм; плотность энергии лазера или светодиода между 10 и 150 мВт; доза 2-3 Дж/см² и не выше, чем 6 Дж/см², от 2-3 раз в неделю до ежедневного применения; импульсный тип излучения <100 Гц (Zecha J. A. E. M. et al., 2016).

Тем не менее, проведенные экспериментальные исследования показали эффективность действия лазерного/светодиодного излучения даже при плотности энергии менее 1 Дж/см² (Wu Y. et al., 2012). В исследовании 2013 года изучали влияние диодного лазера длиной волны 635 нм (0,329 Дж/см²) на пролиферацию мезенхимальных стволовых клеток костного мозга мыши. Было обнаружено, что пролиферация в культуре мезенхимальных стволовых клеток значительно возрастает после лазерного воздействия (Giannelli M. et al., 2013). В 2012 году было изучено воздействие фотобиомодуляции на стволовые клетки пульпы человека. Клетки были выделены и облучены красным лазером (660 нм) в четырех различных дозах (0,05 Дж/см², 0,30 Дж/см², 7 Дж/см² и 42 Дж/см²). Не наблюдалось статистически значимых различий между скоростями пролиферации по сравнению с контрольной группой, вне зависимости от выбранной дозы фотобиомодуляции (Pereira L. O., Longo J. P. F, Azevedo R. V., 2012). Результаты исследования 2012 года также подтвердили возрастание пролиферативной активности стволовых клеток костного мозга мыши, облученных ФБМ в дозе 0,5 Дж/см² (Wang J. et al., 2012).

Необходимо заметить, что исследования, посвященные изучению эффективности фотобиомодуляции как 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 их результатов (Bjordal J. M. et al., 2011; Migliorati C. et al., 2013; Zecha J. A. E. M. et al., 2016).

1.4. Оптическая когерентная томография как метод оценки состояния слизистой оболочки полости рта

Все современные системы классификации тяжести мукозита основываются на определении симптомов и жалоб пациента, а также оценке визуальных изменений слизистой оболочки, выявленных в ходе обследования ротовой полости; они не могут дать объективной информации (Winslow T. B., Niedzwecki B., Singh A. K., 2017). Очевидно, что современная медицина требует современного подхода к оценке ее эффективности – объективной неинвазивной прижизненной методики, которая могла бы решить несколько клинических задач. Первая из которых – обнаружение ранних реакций слизистой оболочки полости рта в процессе лечения, до начала клинических проявлений, что смогло бы обеспечить возможность своевременного вмешательства в лечение пациентов. Вторая – возможность проведения правильной оценки эффективности различных профилактических мер и лечения мукозита. Третья – фундаментальное понимание радиобиологических реакций различных компонентов слизистых оболочек (эпителия, соединительной ткани, микроциркуляции) и их возможных изменений в процессе лучевой терапии.

Для решения указанных задач может быть использована оптическая когерентная томография (ОКТ) – неинвазивный метод визуализации биоткани *in vivo* на микронном уровне. Он более 20 лет применяется в клиниках для диагностики злокачественных опухолей и детальной оценки состояния тканей в условиях *in vivo* (Sergeev A. M. et al., 1997). Наиболее эффективно ОКТ

используется в офтальмологической практике, где благодаря постоянному совершенствованию оптических когерентных томографов стало возможно детальное изучение анатомии исследуемой области сетчатки с выявлением мельчайших изменений в ее структуре, которые зачастую лежат вне пределов разрешения других методов исследования и даже могут не определяться при офтальмоскопии. Это существенно расширяет возможности диагностики патологических изменений макулярной области сетчатки и зрительного нерва (Астахов Ю. С., Белехова С. Г., 2014; Аникина М. А., Матненко Т. Ю., Лебедев О. И., 2018). В гинекологии применение оптической когерентной томографии при кольпоскопии позволяет снизить количество необоснованных биопсий при подозрении на неоплазию шейки матки (Кузнецова И. А. и др., 2011).

Оптическая когерентная томография активно применяется для возможности проведения дифференциального диагноза между нормальной слизистой, предраковыми образования слизистой оболочки и раком полости рта (Wessels R. et al., 2014; Panta P. et al., 2019). ОКТ-визуализация показала отчетливые различия зон нормальных и патологических изменений. Основные гистологические слои (эпителий, собственная пластинка слизистой) и микроанатомические структуры (кровеносные сосуды, сосочки языка и железистые протоки) были хорошо идентифицированы на большинстве ОКТ-изображений (Ridgway J. M. et al., 2006). Это позволило использовать оптическую когерентную томографию, как метод «оптической биопсии», что расширило возможности применения ОКТ в клинической практике (Wessels R. et al., 2014; Panta P. et al., 2019).

Оптическая когерентная томография использовалась как метод визуализации изменений слизистой оболочки щеки в процессе лучевой терапии по поводу злокачественных опухолей слизистой оболочки полости рта и глотки (Gladkova N. D. et al., 2006). Показано, что типичные признаки мукозита на ОКТ-изображениях появились раньше и сохранялись дольше, чем визуальные признаки, и степень изменений ОКТ коррелировала с тяжестью клинических проявлений мукозита (Gladkova N. D. et al., 2008). Основным проявлением мукозита на ОКТ-изображении было снижение контраста между слоями за счет изменения

интенсивности сигнала от собственной пластинки слизистой. Количественный анализ изменений контрастности ткани и толщины эпителия в ОКТ-изображениях дает возможность объективно оценить повреждения слизистой оболочки и процесс её восстановления во время и после лечения (Gladkova N. D. et al., 2008). Это позволило определить предикторные критерии для оценки тяжести радиационно-индуцированного мукозита (Балалаева И. В. и др., 2009). Оптическую когерентную томографию применяли для оценки изменений слизистой оболочки полости рта и выявили эффективность метода в оценке не только структурных изменений, но и функциональных (Tsai M. T. et al., 2017; Wei W. et al., 2018).

Эффективность многофункциональной оптической когерентной томографии (МФ ОКТ), которая кроме визуализации биоткани, включает в себя ОКТ-микроангиографию (ОКТ МА) для визуализации сосудистого русла, проверяли на примере действия фотодинамической терапии (ФДТ), поскольку основными мишенями ФДТ являются клеточный и сосудистый компоненты опухоли. В качестве объекта исследования была выбрана карцинома кишечника мыши СТ26, локализованная на ухе мыши. Показано, что с помощью МФ ОКТ можно оценить эффективность ФДТ, а именно: по структурным изображениям ОКТ отличить опухоль с некрозом от интактной опухоли, по ОКТ микроангиограммам выявить расстройства кровообращения, приводящие к замедлению или остановке кровотока и дальнейшей гибели опухоли (Сироткина М. А. и др., 2016).

Показана эффективность оптической когерентной томографии в оценке поздних осложнений лучевой терапии со стороны слизистой оболочки полости рта, и высказано предположение об возможности применения ОКТ в качестве метода мониторинга эффективности различных методов лечения побочных эффектов лучевой терапии со стороны слизистой оболочки полости рта (Davoudi B. et al., 2016).

Поиск новых способов прижизненной функциональной визуализации биологических тканей, которые позволяют выявлять ранний ответ ткани на терапевтические воздействия с целью коррекции лечения, актуальная задача современной медицины.

Глава 2. Материалы и методы

2.1. Критерии включения в исследование и общие сведения о больных

Проспективное рандомизированное исследование было проведено в соответствии с разрешением локального этического комитета Нижегородской государственной медицинской академии (№ 14 от 18.12.2015). В исследование включались пациенты, соответствующие следующим критериям:

1. Гистологически подтвержденный рак слизистой оболочки полости рта, носа и глотки (соответствие заболевания кодам по МКБ-10: C01-C11, C30-C31).
2. Планируемая лучевая или химиолучевая терапия по поводу рака указанных локализаций.
3. Возраст старше 18 лет.
4. Удовлетворительное общее состояние (статус по ECOG 0-1).
5. Согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования:

1. Пациенты с психическими расстройствами.
2. Невозможность выполнения протокола исследования, вследствие наличия выраженного тризма, обильного слюноотделения или тремора головы.
3. Наличие в анамнезе лечения по поводу злокачественных новообразований слизистой оболочки полости рта, носа или глотки.

Эти же критерии использовались для включения пациентов в исследование методом многофункциональной оптической когерентной томографии.

Общие сведения о больных

В период с октября 2015 года по май 2018 года в соответствии с критериями в исследование были включены 115 пациентов. Закончили лечение в соответствии с планом и были включены в анализ 106 больных (таблица 4). Девять человек отказались от продолжения лечения. Средний возраст пациентов составил 57,8 лет (от 34 до 79 лет), среди них преобладали мужчины – 85% (90 человек). Наиболее частой локализацией злокачественных новообразований были полость рта (61

без радиомодифицирующих агентов. Сводные данные о пациентах представлены в таблице 4.

2.2. Режимы лечения

Планирование лучевой терапии

Облучение проводилось на линейных ускорителях электронов Varian Clinac 600 (6 МэВ), Novalis Tx (6 МэВ), Philips SL 75 (6 МэВ), и гамма-аппарате Terabalt (Co^{60}) в режиме стандартного фракционирования (2 Гр в день, 5 дней в неделю). Суммарная очаговая доза определялась решением врачебного консилиума в соответствии с рекомендациями министерства здравоохранения Российской Федерации и составила: при лечении по радикальной программе – 66-70 Гр, при предоперационном облучении – 44 Гр, при послеоперационном облучении – 46-54 Гр.

Для планирования лучевого лечения всем пациентам проводилась топометрическая компьютерная томография в лечебном положении пациента. Выполнялось оконтуривание объема облучения и критических структур по данным компьютерной томографии (рисунок 1).

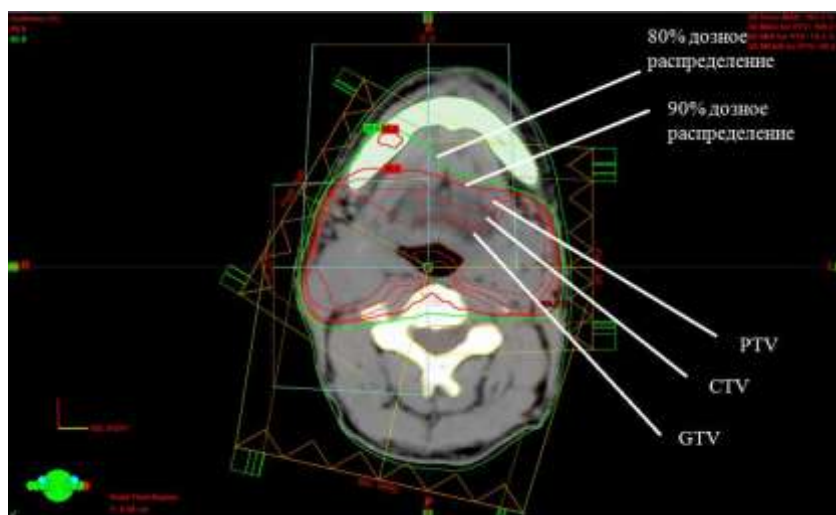


Рисунок 1. Дозиметрическое распределение при планировании лучевой терапии в режиме IMRT

Объемы облучения формировались следующим образом (рисунок 1):

- 1) по данным КТ определялся объем опухоли и пораженных лимфатических

узлов, при наличии, оконтуривался как GTV. Отступ на CTV составлял 0,5-1 см, дополнительно создавался отступ на PTV от 0,3 до 0,5 см;

2) клинически неизменные лимфатические узлы шеи оконтуривались как CTV, дополнительно создавался отступ на PTV от 0,3 до 0,5.

Совместно с медицинскими физиками проводилось дозиметрическое планирование. Использовалась 2D (70 пациентов), 3D-конформная (23 пациента) и модулированная по интенсивности лучевая терапия (IMRT – Intensity Modulated Radiation Therapy) – 13 больных.

Схемы химиотерапии

При проведении химиолучевого лечения пациентам с местно-распространенными злокачественными новообразованиями полости рта, носа и глотки использовали 3 схемы:

1. Введение перед началом облучения 5-фторурацила из расчета 1000 мг/м^2 поверхности тела человека в сутки непрерывно в течение 96 часов при помощи инфузора, затем еженедельное введение цисплатина в дозе 40 мг/м^2 в 1, 8 и 15 день лучевой терапии.

2. Введение цисплатина из расчета 100 мг/м^2 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^2 поверхности тела человека, затем в течение всей лучевой терапии еженедельное введение цетуксимаба в поддерживающей дозе 250 мг/м^2 поверхности тела человека.

2.3. Коррекция и оценка степени тяжести побочных эффектов (химио)лучевой терапии

Распределение пациентов в зависимости от метода коррекции мукозита

Рандомизация пациентов осуществлялась по критерию выбора метода коррекции побочных эффектов лучевой и химиолучевой терапии со стороны слизистой оболочки полости рта. Все пациенты были случайным образом

разделены на три группы (таблица 5). 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, стадий заболевания, методик облучения (2D, 3D-конформного или IMRT) и тактики лечения (лучевая терапия, химиолучевая терапия, лучевая и таргетная терапия).

Таблица 5. Сведения о пациентах в зависимости от метода коррекции побочных эффектов лучевой терапии со стороны слизистой оболочки полости рта.

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

В первую группу вошли пациенты, которым выполнялось коррекция побочных эффектов в соответствии со стандартами клиники (условно «контроль»

или «группа стандартной коррекции»); во вторую – пациенты, которым дополнительно проводилось воздействие на слизистую оболочку полости рта низкоинтенсивным светодиодным излучением длиной волны 635 нм (условно «фотобиомодуляция 635»); в третью – пациенты, которым дополнительно выполнялось воздействие на слизистую оболочку полости рта низкоинтенсивным светодиодным излучением длиной волны 780 нм (условно «фотобиомодуляция 780»). Данные о пациентах в соответствии с распределением по группам представлены в таблице 5.

Режимы и аппаратура для воздействия низкоинтенсивным светодиодным излучением

Воздействие низкоинтенсивным светодиодным излучением проводилось на аппарате Лазмик (НИЦ Матрикс, Россия), сертифицированного для применения в России в 2015 году. Аппарат состоит из базового блока и излучающих головок (источники света). У аппаратов серии ЛАЗМИК для проведения процедур лазерной/светодиодной терапии используется несколько типов излучающих головок, которые отличаются количеством излучателей, длиной волны и максимальной мощностью излучения, а также площадью воздействия. Воздействие фотобиомодуляцией красного спектра во второй группе пациентов выполнялось с использованием головки непрерывного излучения длиной волны 635 нм и мощностью излучения 5 мВт. Для коррекции мукозита полости рта в третьей группе пациентов использовалась головка непрерывного излучения ближнего инфракрасного диапазона (длина волны 780 нм) и мощностью излучения 20 мВт.

Лазерное/светодиодное излучение низкой интенсивности, фототерапия или фотобиомодуляция использует поглощенную энергию фотонов для изменения биологической активности в ткани при мощности излучения, исключающей тепловое воздействие. Применяются либо когерентные источники света (лазеры), либо некогерентные источники света, состоящие из отфильтрованных ламп или светодиодов или, иногда, из комбинации обоих. В клинике используются и сравниваются и те, и другие источники излучения. Лазерное излучение обладает минимальной расходимостью пучка по сравнению с излучением светодиода;

соответственно, воздействие лазером является практически точечным, и при описании параметров не учитывается размер пятна облучения. При воздействии светодиодного источника наблюдается большая расходимость пучка, и размер пятна может захватывать достаточно большую площадь поверхности воздействия. Для клинических приложений были предложены следующие параметры, характеризующие свойства НИЛИ/ ФБМ (Zecha J. A. E. M. et al., 2016):

Длина волны (нм). Длина волны определяет, какие именно хромофоры в тканях будут поглощать свет.

Мощность (Вт). Характеризует количество фотонов в пучке излучения в единицу времени. Чем выше мощность, тем больше фотонов излучается каждую секунду.

Площадь излучения (см²). Площадь поверхности излучения. Также известна, как размер пятна.

Размер диафрагмы (см²). Площадь выходного отверстия источника света. Она не обязательно совпадает с площадью излучения. Разница между размером апертуры и площадью излучения будет определяться расхождением луча и расстоянием между выходным отверстием источника света и тканью.

Плотность мощности или интенсивность излучения (Вт/см²). Большая плотность мощности может позволить использовать меньшее время для лечения; однако, многие исследования показали, что, если интенсивность излучения слишком высока, лечение может быть менее эффективным, даже если доставляется та же самая общая доза. Рекомендации по лечению предлагают безопасные и эффективные диапазоны освещенности.

Энергия излучения (Дж=Вт×с).

Время (секунда). Соответствует времени процедуры.

Доза излучения или плотность энергии (Дж/см²). Параметр необходимо учитывать, поскольку могут быть получены различные клинические результаты при одинаковой дозе, если общая доза доставляется при высокой энергии и коротким времени облучения или при низкой энергии и длительным временем облучения.

Режим работы: непрерывный или импульсный режим.

Методики коррекции мукозита

В первой группе коррекция побочных эффектов лучевой и химиолучевой терапии со стороны слизистой оболочки полости рта проводилась по стандартам клиники (на базе радиологического отделения ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер»). Пациенты полоскали полость рта раствором фурацилина или настоем ромашки/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/противоотечная (Дексаметазон в/м, в/в) терапия. Обезболивающие назначались в зависимости от степени выраженности (Лидокаин - спрей местно; Кетопрофен, Ксефокам в/м; Трамадол в/м). С первого дня лучевой терапии всем пациентам данной группы проводилась имитация воздействия НИЛИ/ ФБМ на слизистую оболочку полости рта (плацебо).

Во второй группе пациентов профилактика и коррекция побочных эффектов лучевой/химиолучевой терапии со стороны слизистой оболочки полости рта проводилась в соответствии со стандартами клиники с дополнительным воздействием низкоинтенсивного светодиодного излучения красного спектра длиной волны 635 нм. Мощность излучения на выходе составила 5 мВт. 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 многофункциональной оптической когерентной томографии симптомов мукозита полости рта воздействие проводилось в лечебном режиме. Параметры светодиодного излучения представлены в таблице 6.

В третьей группе пациентов коррекция побочных эффектов

лучевой/химиолучевой терапии со стороны слизистой оболочки полости рта проводилась по стандартам онкологического диспансера с дополнительным воздействием низкоинтенсивного светодиодного излучения ближнего инфракрасного диапазона длиной волны 780 нм. Мощность излучения на выходе составила 20 мВт. Воздействие проводилось как минимум 3 раза в неделю, перед сеансом лучевой терапии. Источник лазерного излучения устанавливался на уровне передних зубов; и бесконтактное непрерывное воздействие проводилось на слизистую оболочку сначала правой стороны полости рта в течение 20 секунд, затем мягкого неба – в течение 20 секунд, после левой стороны полости рта в течение 20 секунд – с профилактической целью, при появлении клинических или зарегистрированных методом многофункциональной оптической когерентной томографии симптомов мукозита полости рта воздействие проводилось в лечебном режиме – в течение 40 секунд. Параметры светодиодного излучения представлены в таблице 6.

Таблица 6. Физические параметры фотобиомодуляции в зависимости от методики коррекции мукозита

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

Клиническая оценка тяжести побочных эффектов лучевой и химиолучевой терапии со стороны слизистой оболочки

Клиническая оценка состояния слизистой оболочки полости рта проводилась в соответствии со шкалой RTOG/EORTC. Проводился ежедневный осмотр полости рта и глотки пациента с описанием локального статуса слизистой оболочки полости рта: регистрировалось появление гиперемии, фибринозного налета и эрозий, оценка распространения налета на слизистой оболочке полости рта. Ежедневно регистрировались жалобы пациента: на сухость в полости рта, боль и затруднение при глотании, жжение в полости рта. Оценивалась потребность пациентов в анальгезирующих препаратах различных фармакологических групп.

2.4. Оценка состояния слизистой оболочки полости рта в процессе терапии методом мультимодальной ОКТ

Характеристика пациентов

Объективная оценка состояния микроструктуры и микроциркуляторного русла слизистой оболочки полости рта проводилась методом многофункциональной/мультимодальной оптической когерентной томографии (МФ/ММ ОКТ). Характеристика пациентов представлена в таблице 7.

Таблица 7. Характеристика пациентов обследованных методом МФ ОКТ

Показатель \ Группа	Стандартной коррекции	Фотобиомодуляция 635 нм	Фотобиомодуляция 780 нм
Количество (человек)	13	16	15
<i>Пол:</i>			
мужской	11	15	12
женский	2	1	3
Возраст (средний возраст)	37-65 (53)	40-76 (58)	34-73 (57)
<i>Локализация опухоли:</i>			
Полость рта	9	11	8
Ротоглотка	3	4	5
Носоглотка	1	1	2
<i>Стадия:</i>			
I	1	0	6
II	1	6	1
III	7	5	2
IV	4	5	6
<i>Лечение:</i>			
Радикальное	8	15	13
Послеоперационное	2	1	2
Предоперационное	3	0	0

Тринадцать пациентов в группе стандартной коррекции мукозита, 16 пациентов в группе коррекции мукозита фотобиомодуляцией длиной волны 635 нм и 15 пациентов в группе коррекции мукозита низкоинтенсивным светодиодным излучением длиной волны 780 нм были дополнительно обследованы методом многофункциональной оптической когерентной томографии.

Характеристика прибора и процедура ОКТ-мониторинга

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 (рисунок 2). Добавление сканирования по третьей координате приводит к получению объемных (3D) ОКТ-изображений.

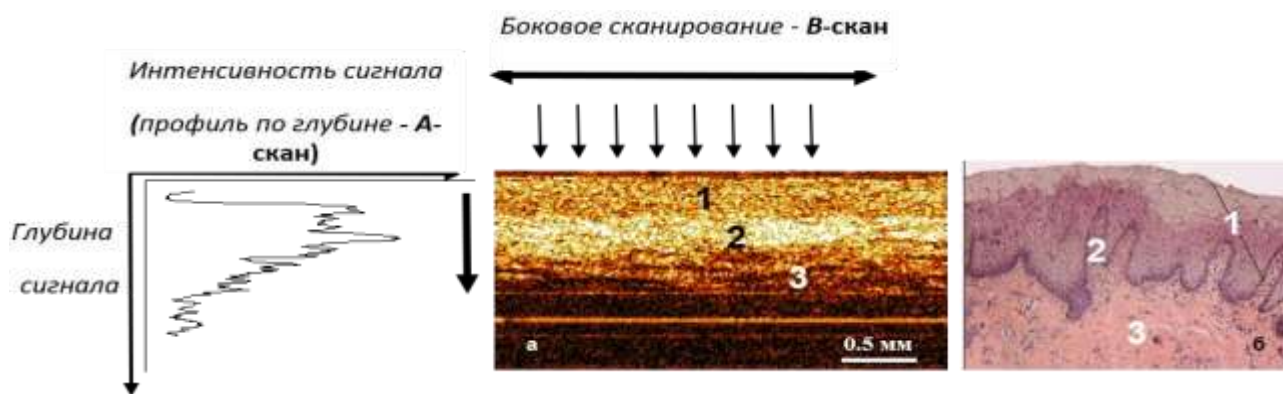


Рисунок 2. Изображение нормальной слизистой щеки: а – структурное ОКТ- изображение, б – гистологический препарат (окраска гематоксилином и эозином, размер гистологического изображения 0,97х0,77 мм). 1 – эпителий, 2 – собственная пластина слизистой, 3 – подслизистая.

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 $3 \times 3 \times 1,3$ мм³ занимает 26 с. ОКТ установка оснащена торцевым волоконно-оптическим зондом, который подводится контактно к исследуемой ткани (рисунок 3) 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 (крапчатостью 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 (рисунок 3) 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 A. et al., 2018).



Рисунок 3. Слева – ОКТ-изображения на экране монитора в режиме реального времени, справа – положение пациента и позиционирование зонда в процессе ОКТ-мониторинга

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 (рисунок 3).

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 (рисунок 3). Обследование занимало не более 2-х минут.

Анализ ОКТ-изображений

Основным критерием, который принимался во внимание при анализе структурных ОКТ-изображений, было наличие четкой слоистой структуры.

Структурные ОКТ- изображения 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 (рисунок 2). 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») (рисунок 4). 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 (рисунок 4). Строили прямую, соединяющую исходное значение показателя перед началом лучевой терапии и значение показателя в момент подведения суммарно-очаговой дозы 8 Гр (с целью применения показателя «дельта» для прогнозирования степени тяжести мукозита), и рассчитывали угол наклона данной прямой (угол α) по формуле: $\alpha = \sin^{-1} \frac{8}{\sqrt{(\delta_0 - \delta_8)^2 + 64}}$, где δ_0 – исходное значение дельта, δ_8 – значение показателя в момент подведения СОД 8 Гр.

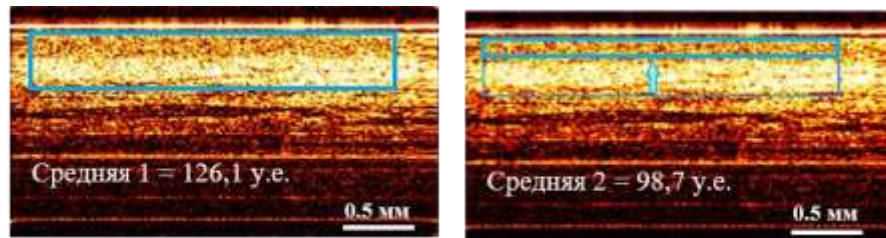
Пример расчета угла α .

1. Было получено структурное ОКТ-изображение, у которого в выделенной области интереса в программе ImageJ рассчитан условный показатель «средняя 1» (средняя яркость всех пикселей в выделенной области, в у.е., так как

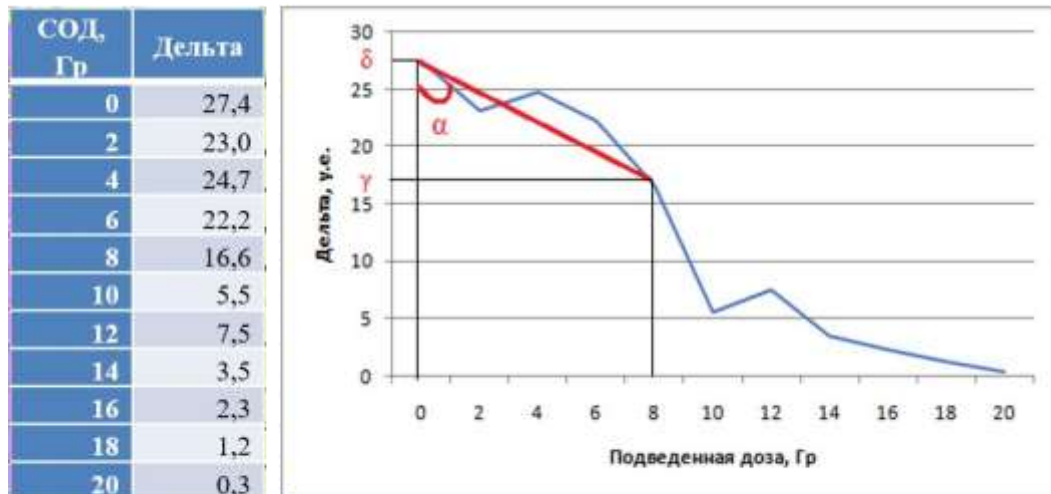
интенсивность обратного рассеянного сигнала отражается в яркости пикселя на структурном ОКТ изображении), составивший 122,064 у.е. и «средняя 2» = 109,397 у.е. Дельта составила 12,667 у.е. (рисунок 4).

2. Составлялся график изменения дельты в зависимости от подведенной дозы, на котором из точки исходного значения строили прямую, проходящую через точку СОД 8 Гр (рисунок 4).

3. По формуле рассчитали значение угла α (рисунок 4).



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



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

Рисунок 4. Пример расчета угла наклона (α) прямой, соединяющей исходное значение показателя дельта (δ_0) и значение при подведении СОД 8 Гр (δ_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) (рисунок 5). 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 (рисунок 5б). Бинаризация дает возможность вычислить плотность сосудистой сетки 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 (рисунок 5в). Поэтапная скелетизация позволяет рассчитать общую длину сосудов различного калибра.

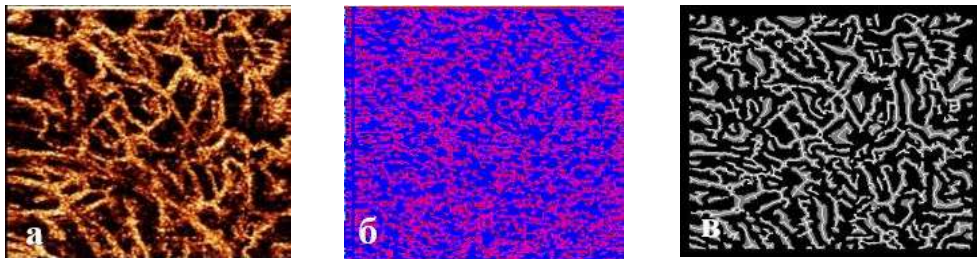


Рисунок 5. Процесс обработки ОКТ-ангиограмм: а – исходное ОКТ-изображение, б – бинаризованное ОКТ-изображение, в – скелетонизированное ОКТ-изображение

Для всех ОКТ-ангиограмм были вычислены и проанализированы следующие параметры сосудистой сети: общая длина сосудов, длина сосудов с шириной в 1 пиксель (соответствующие капиллярам), длина сосудов с шириной более 3 пикселей и средняя плотность сосудистой сетки.

2.5. Методы статистической обработки

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, поэтому 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 χ^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.

Глава 3. Оценка эффективности различных режимов фотобиомодуляции для коррекции мукозита слизистой оболочки полости рта

3.1. Оценка клинических проявлений мукозита слизистой оболочки полости рта в зависимости от метода коррекции побочных эффектов

Оценка клинических проявлений мукозита слизистой оболочки при проведении лучевой и химиолучевой терапии у пациентов со злокачественными новообразованиями полости рта, носа и глотки проводилась по четырем критериям:

1. Частота и степень тяжести мукозита слизистой оболочки полости рта.
2. Время до появления первых клинических симптомов мукозита слизистой оболочки полости рта.
3. Продолжительность наиболее тяжелой степени мукозита слизистой оболочки.
4. Выраженность болевого синдрома, сопровождающего мукозит слизистой оболочки полости рта, по критерию необходимости анальгезирующих препаратов определенной фармакологической группы.

Частота мукозита слизистой оболочки полости рта различной степени тяжести на протяжении курса лечения

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 χ^2 оказались статистически значимыми в пользу группы фотобиомодуляции ($p=0,002$, рисунок 6).

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 χ^2 по сравнению с группой пациентов, которым проводилась коррекция мукозита в соответствии со стандартами клиники, в данной группе выявлено не было ($p>0,05$, рисунок 6).

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 ($p>0,05$).

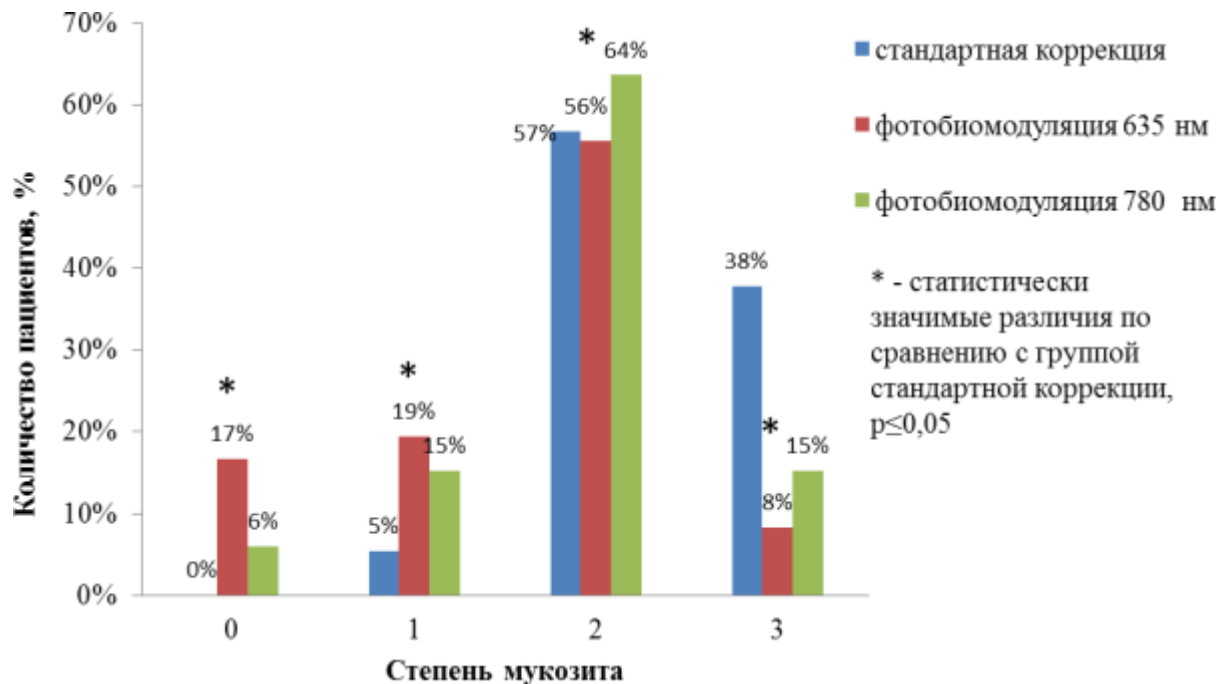


Рисунок 6. Частота и тяжесть мукозита в зависимости от метода коррекции

Сроки появления первых клинических симптомов мукозита

При анализе сроков появления начальных симптомов побочных эффектов со стороны слизистой оболочки полости рта (жалобы пациента на боли при приеме пищи и/или появление гиперемии 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 ($p < 0,05$). Данный факт наглядно демонстрирует эффективность низкоинтенсивного светодиодного излучения для профилактики мукозита, поскольку позволяет «отодвинуть» его начало на более поздний срок (рисунок 7). 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, независимо от того факта, что воздействие светодиодным излучением длиной волны 780 нм проводилось при более высокой плотности энергии ($0,6 \text{ Дж/см}^2$) по сравнению с воздействием светодиодного излучения диапазона красного спектра (635 нм, плотность энергии $0,3 \text{ Дж/см}^2$).

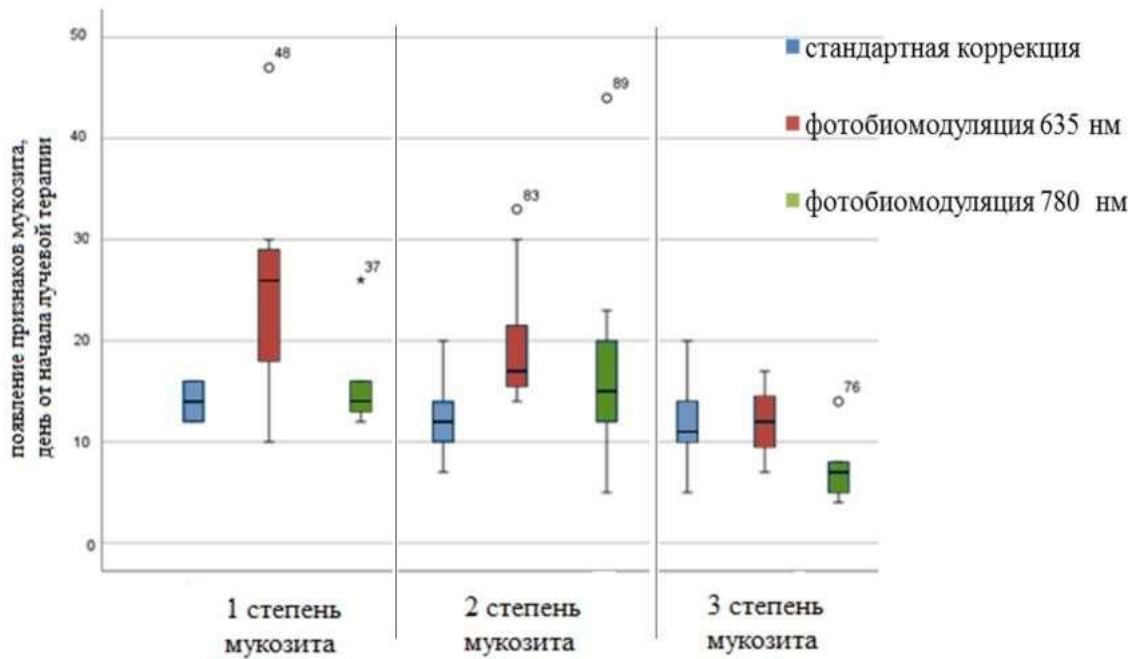


Рисунок 7. Сроки появления первых клинических симптомов мукозита в зависимости от метода коррекции

Продолжительность мукозита слизистой оболочки 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 ($p < 0,05$, рисунок 8).

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 побочного эффекта ($p>0,05$, рисунок 8).

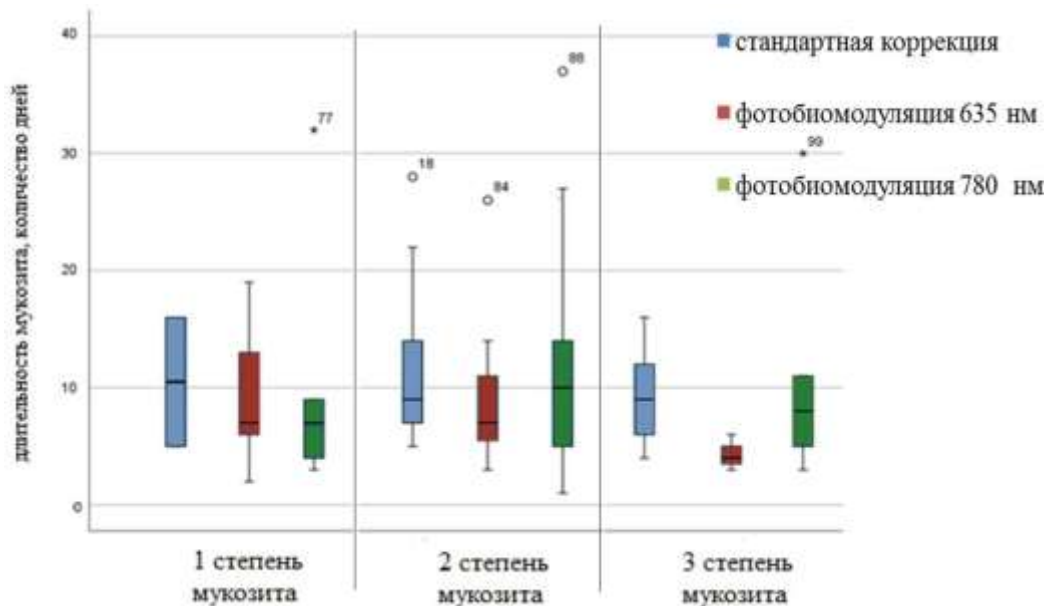


Рисунок 8. Продолжительность мукозита наиболее тяжелой степени в зависимости от метода коррекции

Необходимость в анальгезирующих препаратах различных групп

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±7,6%). Введение Трамадола для купирования болевого синдрома потребовалось трем пациентам (8,3±4,6%). Семнадцать человек (47,2±8,3%) завершили лечение без применения анальгезирующих препаратов (рисунок 9). 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 χ^2 ($p=0,003$).

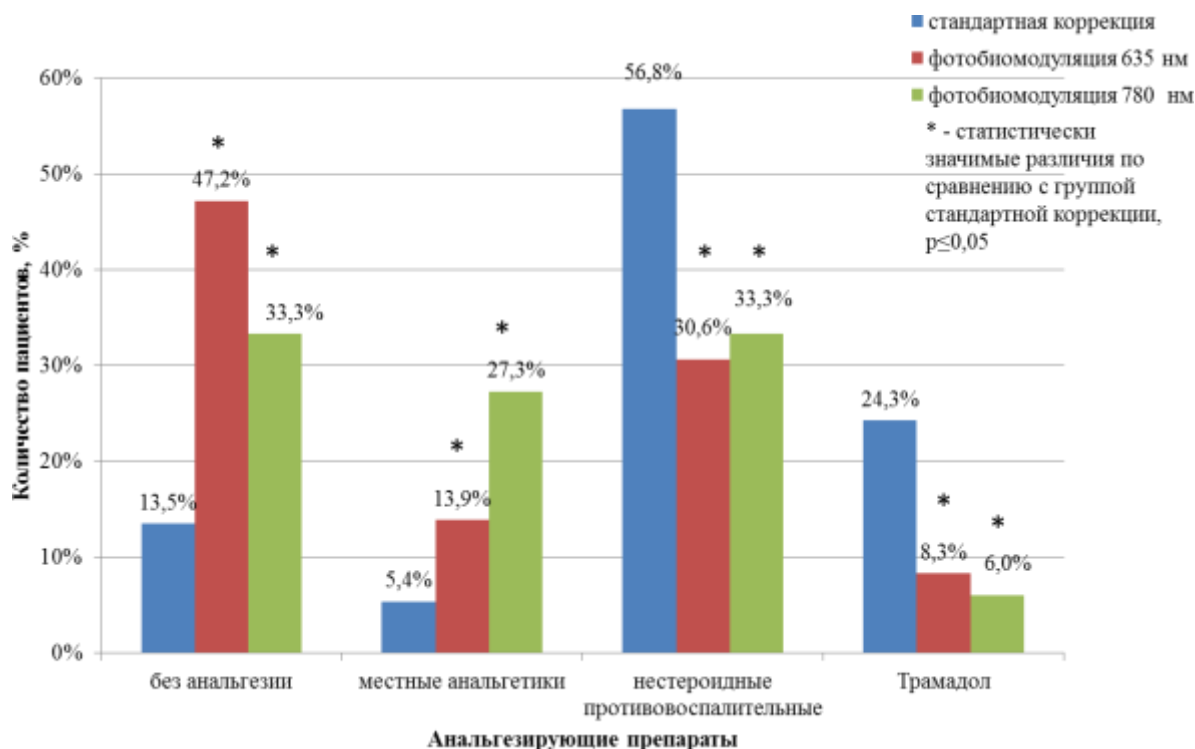


Рисунок 9. Частота применения анальгезирующих препаратов для купирования болевого синдрома, вызванного мукозитом слизистой оболочки полости рта в зависимости от метода коррекции мукозита

В группе, где было использовано низкоинтенсивное светодиодное излучение длиной волны 780 нм, болевой синдром, сопровождавший развитие лучевой реакции полностью купировался применением местных анестетиков (Лидокаин-спрей) у 9-ти пациентов (27,4±7,7%). Прием нестероидных противовоспалительных препаратов был достаточным для купирования боли в горле и полости рта у 11-ти пациентов (33,3±8,2%). Введение Трамадола для купирования болевого синдрома потребовалось двум пациентам (6,0±4,1%). Одиннадцать человек (33,3±8,2%) завершили лечение без применения анальгезирующих препаратов. При сравнении

данных по купированию болевого синдрома (рисунок 9) была выявлена статистически значимая разница между группами в пользу группы фотобиомодуляции 780нм ($\chi^2=14,1$, $p=0,003$).

Клинический пример №1.

Пациент К., мужчина 47 лет.

Диагноз: Рак ротоглотки T_{4a}N_{2b}M₀, IV ст. Состояние после 1курса ПХТ.

Осложнение основного: –

Сопутствующие заболевания: –

Гистологическое заключение № 35816/19: плоскоклеточный ороговевающий рак с изъязвлением.

Поступил в радиологическое отделение НОКОД 14.10.2015 года с жалобами на боль в подчелюстной области справа при глотании. Считает себя больным с января 2015 года, когда впервые стал отмечать першение и боль в горле при глотании, лечился самостоятельно: полоскал горло раствором фурацилина. В июле 2015 года обратился к врачу с жалобами на усилившиеся боли в горле, появившиеся боли в правой половине шеи и полости рта. Стал отмечать припухлость в области шеи справа, затруднение жевания и глотания пищи. В августе 2015 года присоединились жалобы на ограничение подвижности языка и открытия рта, затруднение речи, усиление боли в правой половине шеи и полости рта, иррадиирующей в правое ухо, и не купирующейся приемом таблетированных форм Кетонала. Направлен в НОКОД, где был осмотрен ЛОР-онкологом, выполнена биопсия опухоли ротоглотки. Диагноз рак ротоглотки подтвержден гистологически. Проведен 1-й курс химиотерапии по схеме FP: 5-фторурацил и цисплатин. Объективно без выраженной динамики. В соответствии с решением консилиума НОКОД поступил в радиологическое отделение для проведения химиолучевой терапии по радикальной программе.

Локальный статус: в корне языка справа определяется инфильтративно-экзофитное образование 47*20*27 мм, с инвазией задней трети тела языка по нижней поверхности, распространяющееся кпереди на дно ротовой полости.

По данным МСКТ с внутривенным контрастированием от 31.08.15: в корне

языка справа определяется инфильтративно-экзофитное образование 47*20*27 мм с накоплением контраста, с инвазией задней трети тела языка по нижней поверхности, распространяющееся кпереди на дно ротовой полости (подъязычно-язычная и челюстно-подъязычная мышцы справа), подъязычную складку, передние отделы язычно-надгортанной складки слева, с переходом на складки зева и правую половину мягкого неба узлом 15*20 мм. Вторично измененные лимфоузлы шеи (II уровень справа: верхний яремный передний – 20*24 мм с некрозом, верхний яремный задний 14*14 мм с некрозом).

С 14.10.2015 по 21.12.2015 пациенту проведен курс химиолучевой терапии по радикальной программе на линейном ускорителе электронов Varian Clinac 600 в 3-D конформном режиме (см. рисунок 10) на область опухоли и регионарные лимфоузлы РОД 2 Гр, СОД 70 Гр с радиомодификацией по схеме ФР (5-фторурацил+цисплатин) 1 раз в 4 недели с редукцией объема облучения после подведения СОД 44Гр.

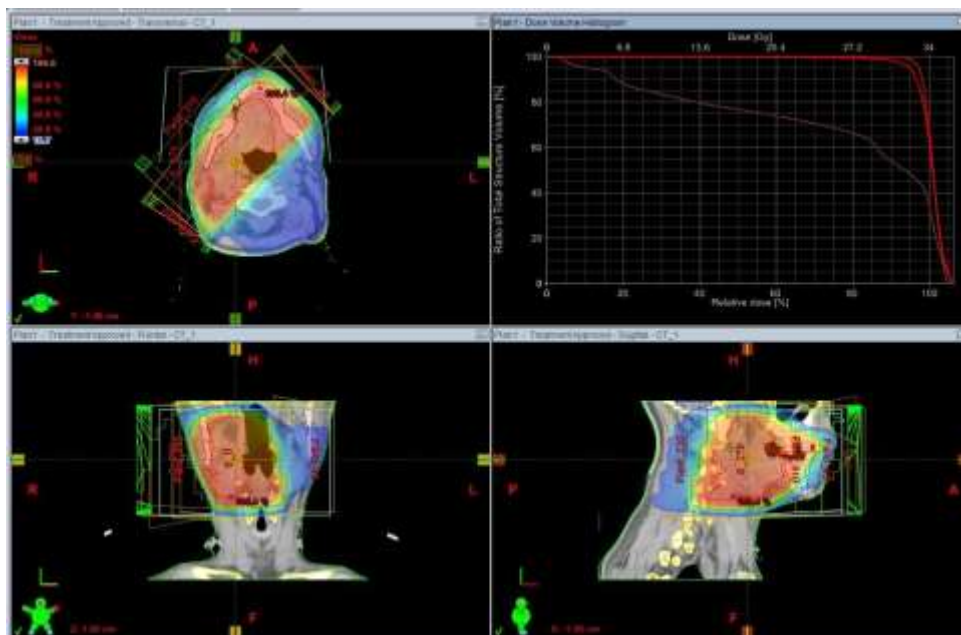


Рисунок 10. План облучения пациента К. на линейном ускорителе электронов Varian Clinac 600 в 3-D конформном режиме на область опухоли и регионарные лимфоузлы РОД 2 Гр, СОД 70 Гр с редукцией после СОД 44 Гр.

Лечение осложнилось мукозитом 3 степени. Первые признаки мукозита слизистой оболочки полости рта – гиперемия слизистой – появились на 11-й день после начала лучевой терапии (после подведения СОД 16 Гр), проводилась местная противовоспалительная терапия (ополаскивание полости рта отваром трав: ромашки и шалфея). На 13 день от начала лучевой терапии при осмотре полости рта выявлен очаговый налет на слизистой оболочке, субъективно – усиление

болевого синдрома. На 15 день от начала лечения – появились признаки сливного фибринозного налета на слизистой оболочке, эрозии слизистой и жалобы на затруднение приема пищи в связи с усилением болевого синдрома, не купировавшегося НПВС. Проводилась антибактериальная терапия (Цефтриаксон 2 г в/в кап 1 раз в день), противовоспалительная терапия (Дексаметазон 8 мг в/в кап 1 раз в день), и противогрибковая терапия (Флуконазол 150 мг №5). Явления мукозита 3 степени отмечались в течение 10-ти дней. Купирование болевого синдрома проводилось Трамадолом 100 мг в/м 2 раза в день. Вынужденный перерыв в облучении составил 7 дней.

Далее отмечалось уменьшение выраженности лучевой реакции, стихание симптомов мукозита. При завершении лечения отмечался положительный эффект: значительное уменьшение болевого синдрома, улучшение общего самочувствия и глотания пищи, регресс опухоли около 80%.

Клинический пример 2.

Пациент К., мужчина 39 лет.

Диагноз основной: Рак слизистой оболочки переднего отдела дна полости рта T₄N₂M₀, IV ст. Состояние после 2 курсов ПХТ.

Осложнение основного: –

Сопутствующие заболевания: Синдром раздраженного кишечника.

Гистологическое заключение № 5576/78: умереннодифференцированный ороговевающий плоскоклеточный рак.

Поступил в радиологическое отделение 24.10.2017 с жалобами на боли под языком, иррадиирующие в ухо справа, ограничение подвижности языка. Считает себя больным с февраля 2017, когда стал отмечать жжение под языком и появление припухлости на шее справа. В июне 2017 года появилось ограничение движения языка, стал разговаривать невнятно. Обратился к врачу в июле 2017 года. При осмотре выявлен рак дна полости рта. Диагноз рака дна полости рта доказан гистологически. Проведено 2 курса ПХТ с положительной динамикой: уменьшился конгломерат лимфатических узлов шеи справа, уменьшились боли при приеме пищи. В соответствии с решением консилиума НОКОД поступил в

радиологическое отделение для проведения химиолучевой терапии по радикальной программе.

Локально: опухоль с изъязвлением слизистой оболочки переднего отдела дна полости рта с инфильтрацией и ограничением подвижности передней трети языка. В подчелюстной области справа и слева пальпируются увеличенные лимфатические узлы до 2 см в диаметре.

С 24.10.2017 по 19.12.2017 пациенту проведен на линейном ускорителе электронов Varian Clinac 600 радикальный курс дистанционной лучевой терапии на область опухоли и регионарные лимфоузлы РОД 2 Гр СОД 68 Гр с индивидуальным фиксирующим устройством с предварительно проведенной топометрией, с коррекцией объема облучения после подведения СОД 42 Гр, на фоне радиомодификации перед началом облучения цисплатином 100 мг (25.10.2017) и во время лечения цисплатином 30 мг №2 (8.11.2017 и 25.11.2017). (рисунок 11).

С начала лучевой терапии проводилось профилактическое воздействие ФБМ длиной волны 635 нм в течение 1 минуты последовательно на правую и левую сторону слизистой оболочки полости рта.

Лечение осложнилось мукозитом 2 степени тяжести. Первые признаки мукозита слизистой оболочки полости рта – гиперемия слизистой - появились на 18-й день после начала лучевой терапии (после подведения СОД 24 Гр), проводилась местная противовоспалительная терапия (ополаскивание полости рта отваром трав: ромашки и шалфея). На 20 день от начала лучевой терапии при осмотре полости рта выявлен очаговый налет на слизистой оболочке, субъективно – усиление болевого синдрома. Воздействие ФБМ проводилось в лечебном режиме по 1,5 минуты на каждую сторону. Проводилась параллельно антибактериальная терапия (Цефтриаксон 2 г в/в кап 1 раз в день), противовоспалительная терапия (Дексаметазон 8 мг в/в кап 1 раз в день), и противогрибковая терапия (Флуконазол 150 мг №5). Явления мукозита 2 степени отмечались в течение 4-х дней. Купирование болевого синдрома проводилось Кетоналом 100 мг в/м 2 раза в день. Вынужденный перерыв в облучении отсутствовал.

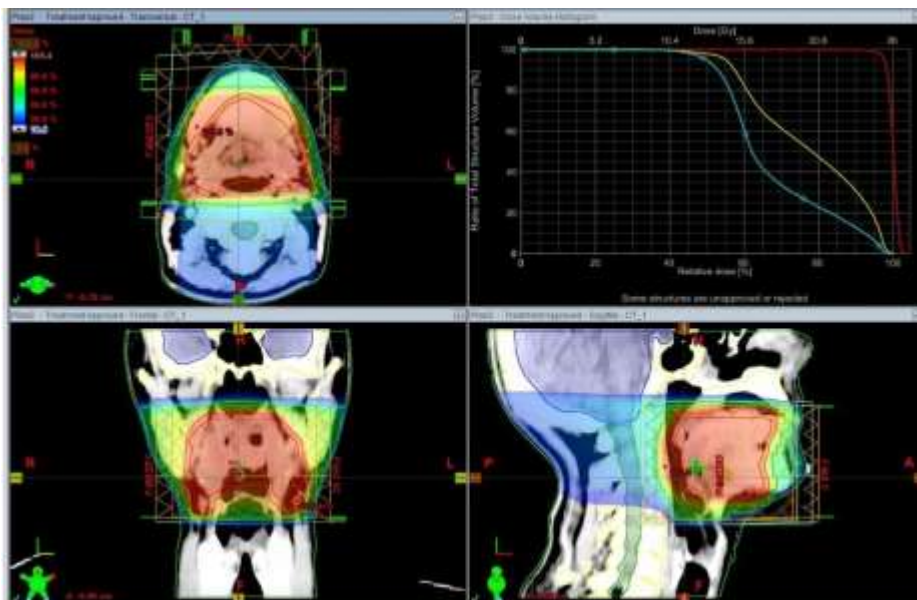


Рисунок 11. План облучения пациента К. (клинический пример 2) на линейном ускорителе электронов Varian Clinac 600 на область опухоли и регионарные л/у РОД 2 Гр СОД 68 Гр, с коррекцией объема облучения после подведения СОД 42 Гр.

Далее отмечалось уменьшение выраженности лучевой реакции, стихание симптомов мукозита. При завершении лечения отмечался положительный эффект: значительное уменьшение болевого синдрома, улучшение общего самочувствия и глотания пищи, регресс опухоли около 80 %.

Клинический пример 3.

Пациент М, мужчина 59 лет.

Диагноз основной: Рак слизистой оболочки дна полости рта T₄N₀M₀, IV ст.

Осложнение основного: -

Сопутствующие заболевания: ЖКБ: хронический калькулезный холецистит. Хронический билиарный панкреатит, в стадии ремиссии. Хронический эрозивный гастродуоденит. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки в стадии ремиссии (рубцовая деформация БД). Хроническая железодефицитная анемия легкой степени тяжести. Гипертоническая болезнь 3 ст., риск 4.

Гистологическое заключение № 8203/1-2: плоскоклеточный ороговевающий рак.

Поступил в радиологическое отделение 9.10.2017 с жалобами на болезненность под языком при приеме пищи. Считает себя больным в течение полугода, когда стал отмечать появление дискомфорта при приеме пищи. Обратился к врачу в сентябре 2017 года, когда стали беспокоить боли при приеме пищи. Обследован. Выявлен рак слизистой оболочки дна полости рта. Диагноз рака

доказан гистологически. В соответствии с решением консилиума НОКОД поступил в радиологическое отделение для проведения химиолучевой терапии по радикальной программе.

Локально: опухоль с изъязвлением поражает слизистую оболочку переднего отдела дна полости рта с переходом на нижнюю поверхность языка и инфильтрации его передней трети до средней линии по направлению снизу вверх. Региональные лимфатические узлы не пальпируются.

С 9.10.2017 по 11.12.2017 пациенту проведен на линейном ускорителе электронов Novalis радикальный курс дистанционной лучевой терапии на область опухоли и регионарные лимфоузлы РОД 2 Гр СОД 66 Гр с индивидуальным фиксирующим устройством с предварительно проведенной топометрией, с коррекцией объема облучения после подведения СОД 40 Гр (рисунок 12), на фоне радиомодификации перед началом облучения Цисплатином 150 мг (12.10.2017) и в процессе лучевой терапии Цисплатином 50 мг №2 (30.11.2017 и 6.12.2017).

С начала лучевой терапии проводилось профилактическое воздействие ФБМ длиной волны 780 нм в течение 30 секунд последовательно на правую и левую сторону слизистой оболочки полости рта.

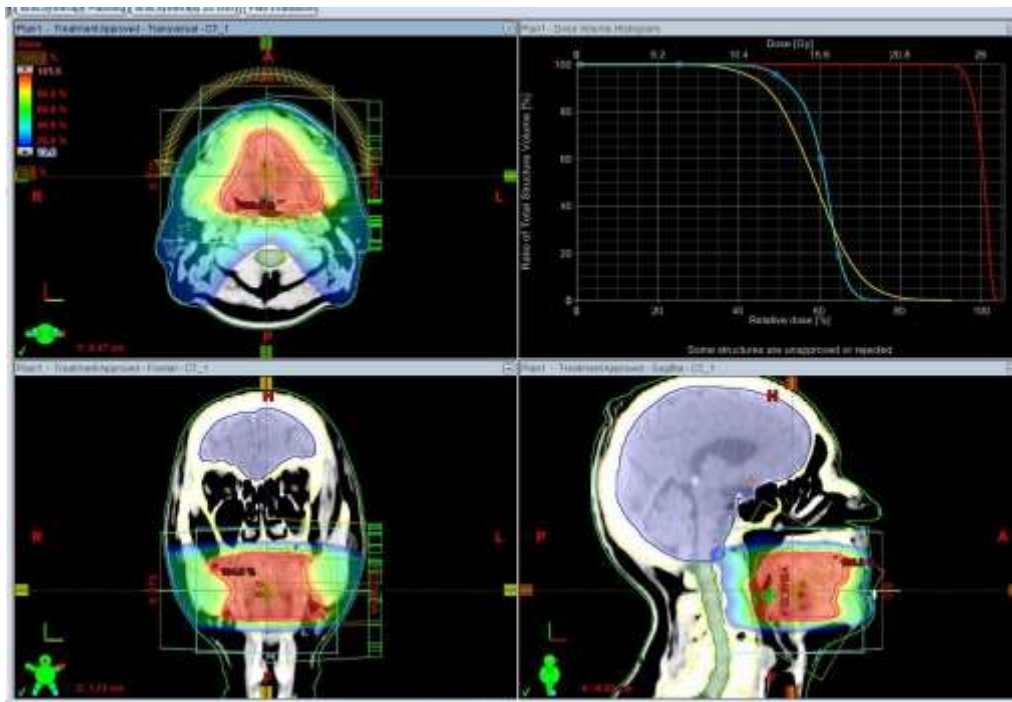


Рисунок 12. План облучения пациента М. (клинический пример 3) на линейном ускорителе электронов Novalis на область опухоли и регионарные лимфоузлы РОД 2 Гр СОД 66 Гр, с коррекцией объема облучения после подведения СОД 40 Гр.

Лечение осложнилось мукозитом 2 степени. Первые признаки мукозита слизистой оболочки полости рта – гиперемия слизистой – появились на 19-й день

после начала лучевой терапии (после подведения СОД 24 Гр), проводилась местная противовоспалительная терапия (ополаскивание полости рта отваром трав: ромашки и шалфея). На 21 день от начала лучевой терапии при осмотре полости рта выявлен очаговый налет на слизистой оболочке, субъективно – усиление болевого синдрома. Воздействие ФБМ проводилось в лечебном режиме по 40 секунд на каждую сторону. Проводилась параллельно антибактериальная терапия (Цефтриаксон 2 г в/в кап 1 раз в день), противовоспалительная терапия (Дексаметазон 8 мг в/в кап 1 раз в день), и противогрибковая терапия (Флуконазол 150 мг №5). Явления мукозита 2 степени отмечались в течение 4-х дней. Купирование болевого синдрома проводилось местно (Лидокаин спрей). Вынужденный перерыв в облучении отсутствовал.

Далее отмечалось уменьшение выраженности лучевой реакции, стихание симптомов мукозита. При завершении лечения отмечался положительный эффект: значительное уменьшение болевого синдрома, улучшение общего самочувствия и глотания пищи, регресс опухоли около 80 %.

3.2. Оценка состояния слизистой оболочки полости рта в процессе (химио)лучевой терапии методом многофункциональной оптической когерентной томографии

Оценка структурных ОКТ-изображений

При сканировании слизистой оболочки полости рта методом многофункциональной оптической когерентной томографии одновременно получали два вида изображений: структурные изображения и изображения микроциркуляторного русла. Структурные изображения в соответствии с разрешающей способностью аппарата соответствуют гистологическому строению ткани (рисунок 13) и в норме имеют три слоя: верхний – соответствует эпителию, средний (наиболее яркий на ОКТ изображении) – собственной пластинке слизистой, нижний – подслизистому слою.

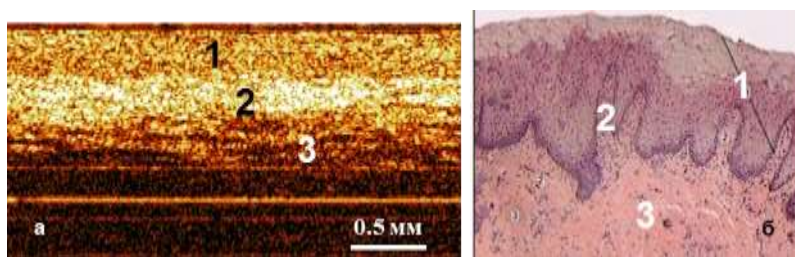


Рисунок 13. Изображение нормальной слизистой щеки: а – ОКТ-изображение, б – гистологический препарат (окраска гематоксилином и эозином, размер гистологического изображения 0,97x0,77 мм). 1 – эпителий, 2 – собственная пластинка слизистой, 3 – подслизистая.

Основным визуальным признаком развития лучевой реакции слизистой оболочки на ОКТ-изображениях была постепенная потеря слоистой структуры. Независимо от метода коррекции мукозита по мере возрастания суммарно-очаговой дозы наблюдалось постепенное снижение интенсивности сигнала от среднего слоя, соответствующего собственной пластинке слизистой оболочки. В различные сроки после начала облучения, но еще до появления клинических симптомов мукозита, у всех пациентов на ОКТ-изображении отмечалась полная потеря слоистой структуры (рисунок 14).

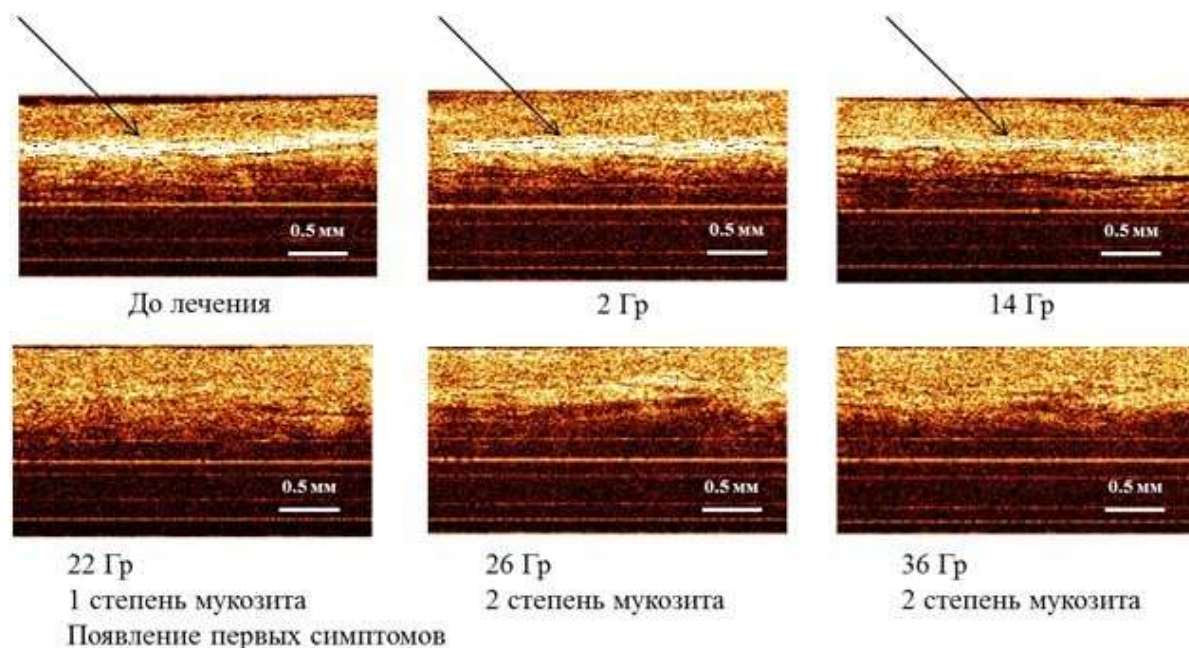


Рисунок 14. Структурные ОКТ-изображения слизистой оболочки правой щеки пациента К., мужчина, 44 года. Диагноз: Рак слизистой оболочки дна полости рта $T_2N_0M_0$, II ст. Проводился предоперационный курс химиолучевой терапии (СОД 44 Гр, РОД 2 Гр, 5-фторурацил+цисплатин). Симптомы мукозита 1-й степени (гиперемия слизистой оболочки) появились после подведения СОД 22 Гр, 2-й степени – после подведения СОД 26 Гр. Проводилась стандартная коррекция осложнений лучевой терапии. Снижение разницы в интенсивности сигнала между слоями на ОКТ-изображении было зарегистрировано после подведения суммарной дозы 14 Гр, потеря разницы в интенсивности сигнала между слоями на ОКТ-изображении – после подведения СОД 22 Гр.

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 интенсивности сигнала между слоем, соответствующим эпителию, и слоем, соответствующем собственной пластинке слизистой оболочки (показатель «дельта»). Интенсивность сигнала на ОКТ-изображениях определялась с помощью программы ImageJ (см. раздел «Материалы и методы» п. 2.4). 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 α) прямой, проведенной между значением показателя «дельта» перед началом (химио)лучевой терапии и значением показателя «дельта» при подведении СОД 8 Гр (рисунок 15).

На рисунке 15 приведены примеры графиков изменения показателя «дельта» в процессе лучевой терапии в зависимости от степени тяжести развившегося в последующем мукозита.



Рисунок 15. 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 α составило $81^\circ \pm 4^\circ$, при развитии мукозита второй степени тяжести – $56^\circ \pm 15^\circ$, а при развитии мукозита третьей степени угол α составил $36^\circ \pm 5^\circ$. Значения оказались статистически значимы ($p < 0,05$) (рисунок 16).

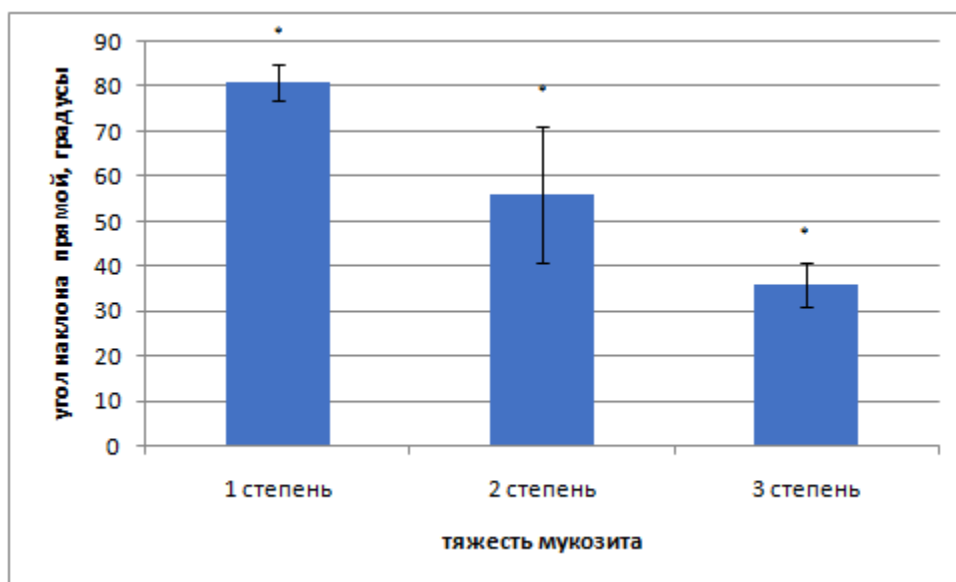


Рисунок 16. Зависимость угла α (угла наклона прямой, проведенной из точки исходной разницы в интенсивности сигнала между слоями к значению данной разницы в момент подведения СОД 8 Гр) от степени выраженности мукозита слизистой оболочки полости рта. * - статистически значимые различия ($p < 0,05$).

При анализе изменений значения угла альфа в зависимости от метода коррекции мукозита не было выявлено статистически значимых различий между группами (рисунок 17).

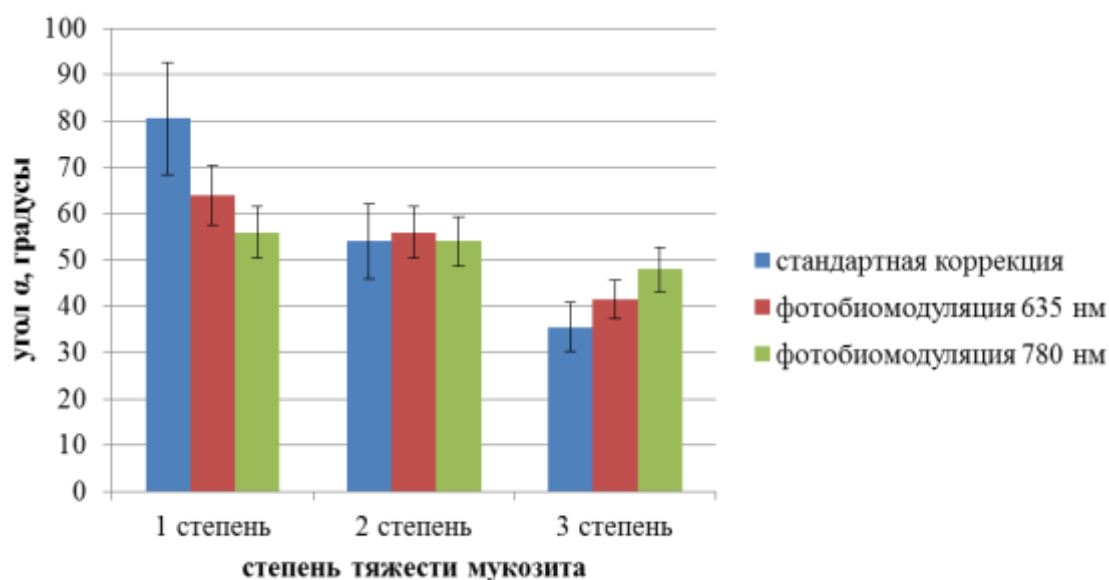


Рисунок 17. Зависимость угла α (угла наклона прямой, проведенной из точки исходной разницы в интенсивности сигнала между слоями к значению данной разницы в момент подведения СОД 8 Гр) в зависимости от метода коррекции мукозита. Различия между группами статистически не значимы.

Оценка динамики микроциркуляторного русла слизистой оболочки полости рта у пациентов, получавших (химио)лучевую терапию

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 (2004). В соответствии с ними, у пациентов параллельно с возрастанием суммарно-очаговой дозы наблюдалось постепенное возрастание плотности сосудистой сетки и увеличение общей длины «крупных» сосудов. Пример данного типа реакции представлен в клиническом примере № 4.

Клинический пример № 4.

Пациентка М., женщина 37 лет.

Основной диагноз: Рак малой слюнной железы правой щеки T₁N₀M₀, I стадия, состояние после нерадикального удаления опухоли от 14.07.2015.

Осложнение основного: –

Сопутствующие заболевания: –

ИГХ № 524/1 от 3.09.15: мукоэпидермоидная карцинома слюнной железы.

Поступила в радиологическое отделение 3.11.2015 с жалобами на дискомфорт в области послеоперационного рубца. Считает себя больной с февраля 2015 года, когда заметила наличие образования на слизистой оболочке правой щеки. Обратилась к стоматологу в июне 2015 г. Была направлена к челюстно-лицевому хирургу с диагнозом смешанная опухоль правой щеки. 14.07.15 выполнена операция: удаление новообразования с проведением пластики местными тканями, цитологическая картина соответствует диагнозу. Опухоль (с учетом цитологического исследования) удалена в пределах здоровых тканей единым препаратом, иссечен фрагмент мышцы и надкостницы, спаянной с опухолью. В соответствии с решением консилиума НОКОД поступила в радиологическое отделение для проведения послеоперационного курса лучевой терапии.

Локально: плотный рубец слизистой щеки справа ближе к ретромаларной области около 0,7 см, без признаков рецидива.

УЗИ шейных лимфоузлов от 02.11.15: патологии не выявлено.

С 3.11.2015 по 3.12.2015 пациентке проведен на линейном ускорителе электронов Varian Clinac 600 послеоперационный курс лучевой терапии РОД 2 Гр СОД 44 Гр на область ложа опухоли (рисунок 18).

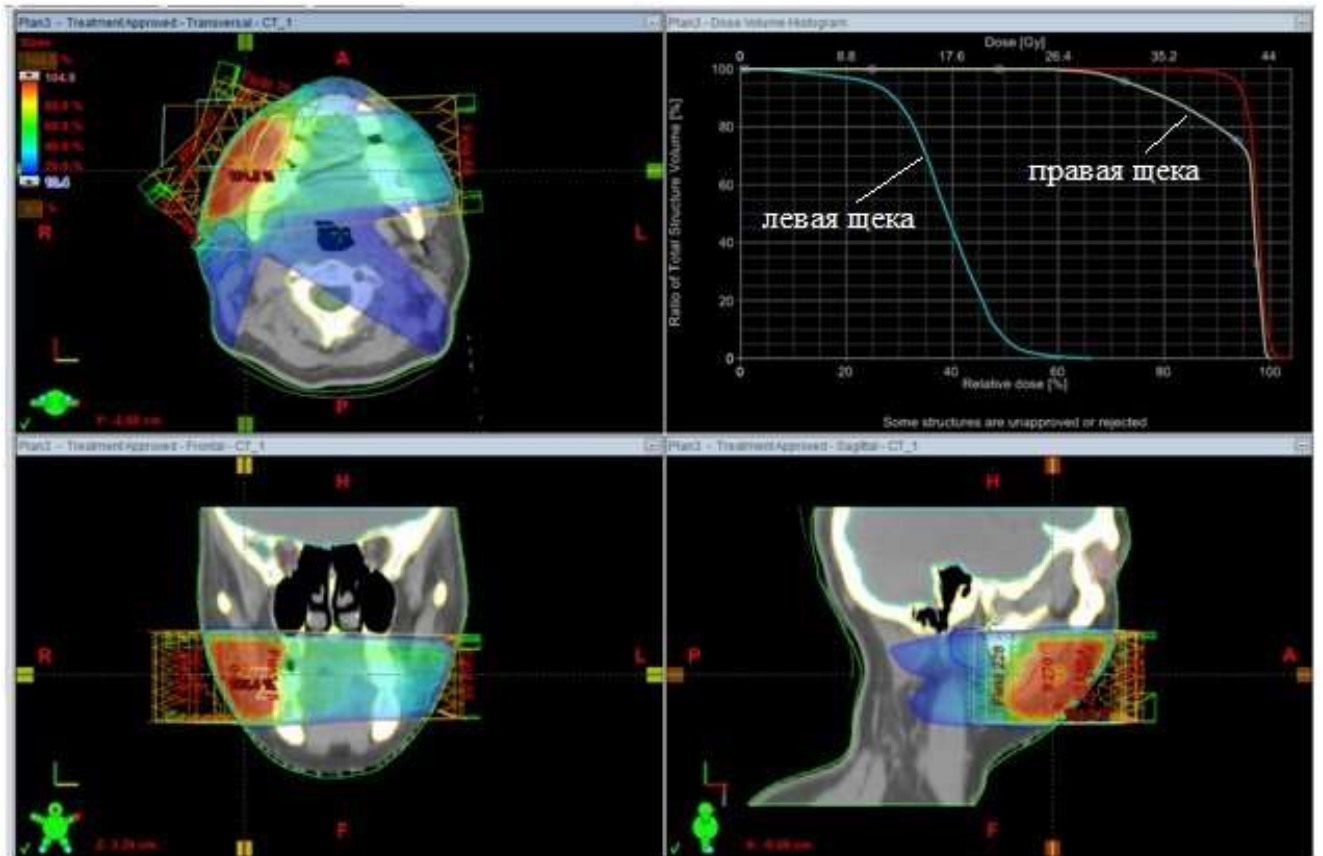
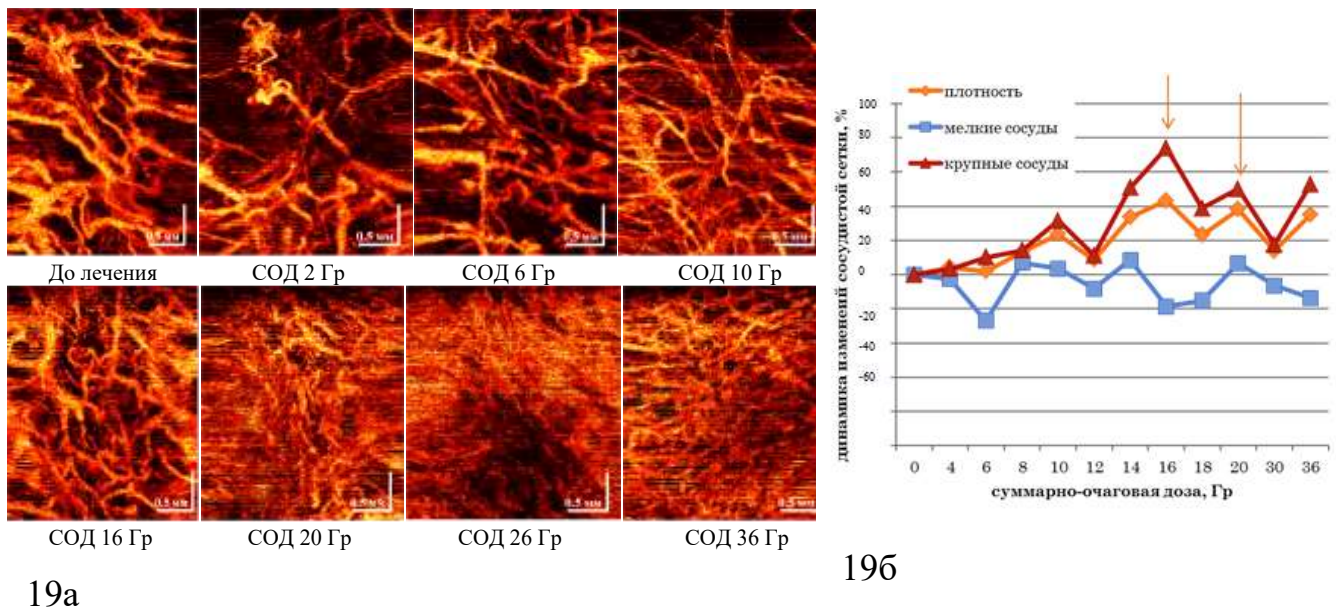


Рисунок 18. План облучения пациентки М. (клинический пример 4) на линейном ускорителе электронов Varian Clinac 600 РОД 2 Гр СОД 44 Гр на область ложа опухоли.

Лечение осложнилось лучевым мукозитом 2-й степени после подведения суммарно-очаговой дозы 20 Гр, первые признаки мукозита – гиперемия слизистой оболочки (начало мукозита первой степени тяжести), появились после подведения суммарно-очаговой дозы 16 Гр. Проводилась стандартная коррекция мукозита слизистой оболочки полости рта. Динамика изменения параметров микроциркуляторного русла по ОКТ-ангиограммам представлена на рисунке 19а и 19б.



19а

19б

Рисунок 19. Пример изменений сосудистого русла: а – ОКТ-ангиограммы, б – графическое представление данных, рассчитанных по ОКТ-ангиограммам слизистой оболочки полости рта правой щеки у пациентки Мк. с диагнозом: Рак малой слюнной железы правой щеки T1N0M0, 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 (клинический пример 4). 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 (рисунок 20). Статистически значимые изменения сохранялись и далее по мере развития лучевой реакции (рисунок 20).

У 20 из 44-х (45,5%) пациентов изменения параметров микроциркуляторного русла не изменялись течение всего курса облучения (клинический пример 5). Были зарегистрированы статистически не значимые отклонения плотности сосудистой сетки и количества сосудов «крупного» и «мелкого» калибра при увеличении подведенной суммарно-очаговой дозы (рисунок 21).

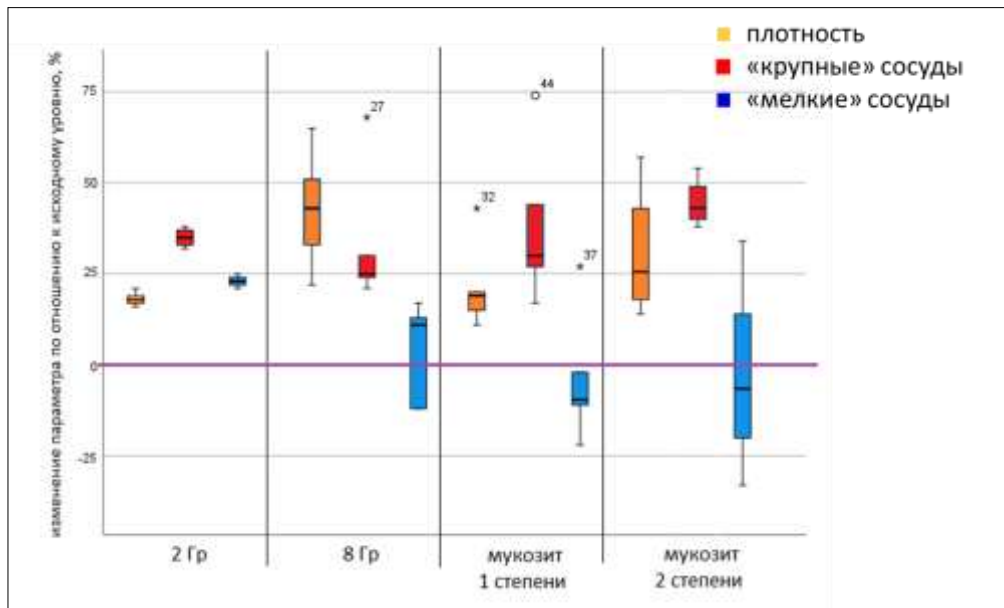


Рисунок 20. Динамика показателей состояния микроциркуляторного русла слизистой оболочки полости рта в процессе (химио)лучевого лечения у пациентов с «классическим» типом реакции в процентном соотношении по сравнению с исходным уровнем (до начала лечения) показателей, принятым за 0.

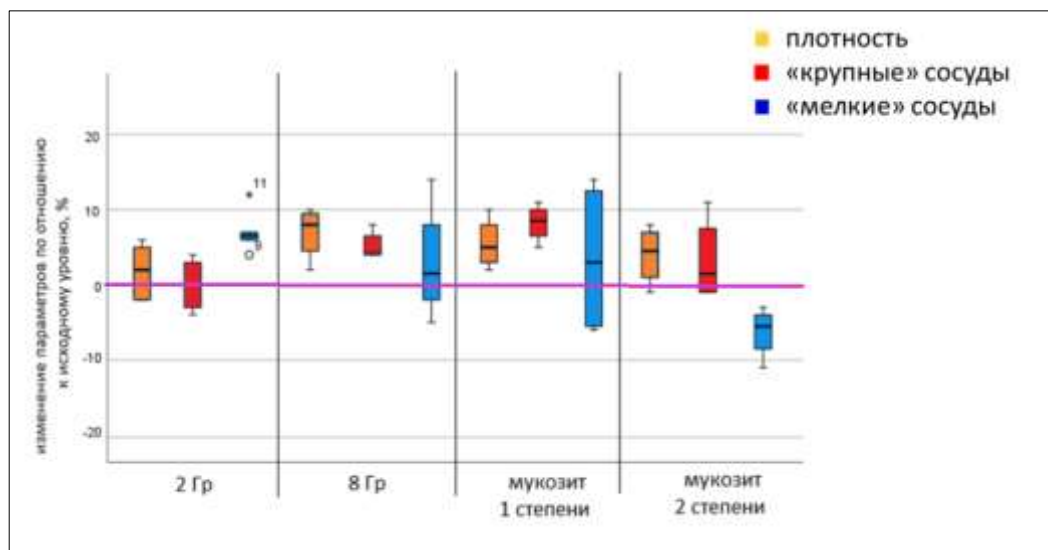


Рисунок 21. Динамика показателей состояния микроциркуляторного русла слизистой оболочки полости рта в процессе (химио)лучевого лечения у пациентов с отсутствием сосудистой реакции в процентном соотношении по сравнению с исходным уровнем (до начала лечения) показателей, принятым за 0.

Клинический пример № 5.

Пациент К., мужчина 57 лет.

Основной диагноз: Рак ротоглотки справа T₁N₀M₀, I стадия.

Гистологическое исследование № 8205/1-2: плоскоклеточный неороговевающий рак.

Поступил в радиологическое отделение 12.10.2017 с жалобами на боль при

глотании. Считает себя больным с июня 2017 года, когда появились указанные жалобы. Обратился к врачу. Направлен в НОКОД, где выявлен рак ротоглотки. Диагноз доказан гистологически. В соответствии с решением консилиума НОКОД поступил в радиологическое отделение для проведения радикального курса лучевой терапии.

Локально: определяется узловатая опухоль до 1,5 см в верхней трети передней небной дужки справа. Региональные лимфатические узлы не пальпируются.

УЗИ л/у шеи от 15.09.2017: патологии не выявлено.

С 12.10.2017 по 1.12.2017 проведен на линейном ускорителе электронов Varian Clinac 600 радикальный курс дистанционной лучевой терапии на область опухоли РОД 2 Гр СОД 64 Гр с индивидуальным фиксирующим устройством с предварительно проведенной топометрией, с коррекцией объема облучения после подведения СОД 44 Гр (рисунок 22).

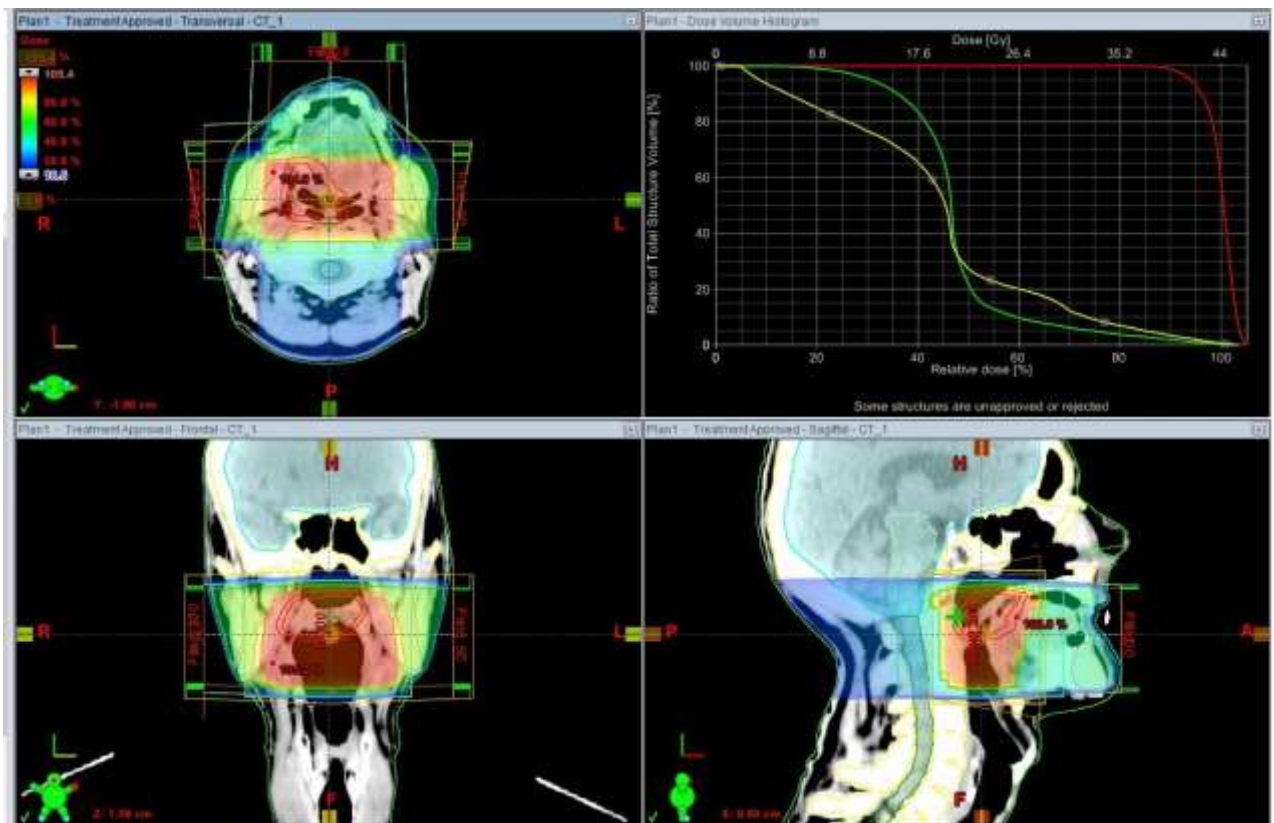
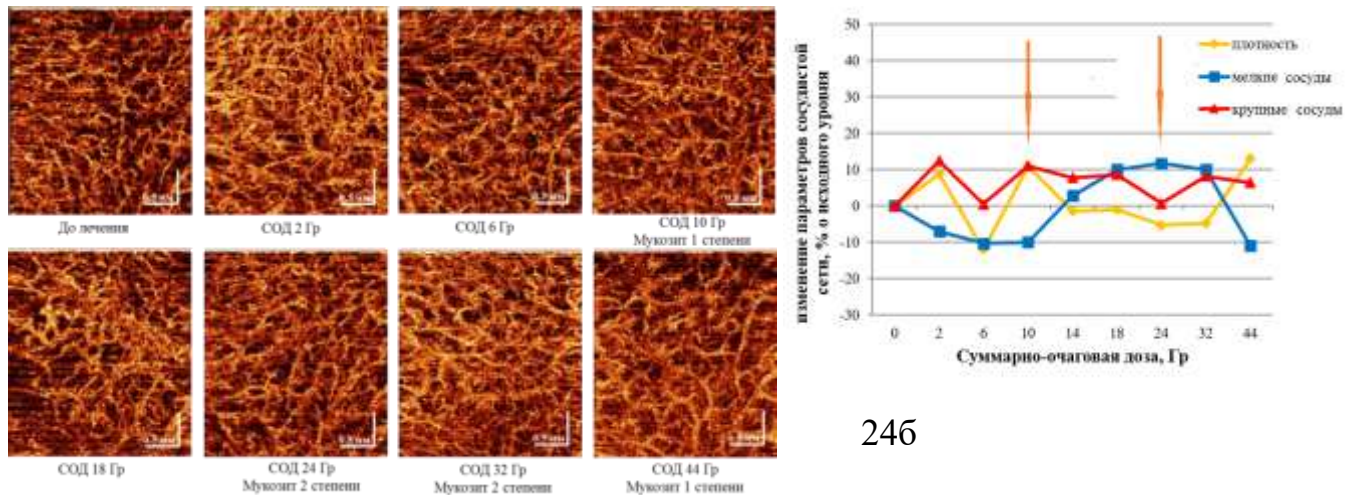


Рисунок 22. План облучения пациента К. (клинический пример 5) на линейном ускорителе электронов Varian Clinac 600 РОД 2 Гр СОД 64 Гр на область опухоли с редукцией объема облучения после СОД 44 Гр.

Лечение осложнилось лучевым мукозитом 2-й степени после подведения суммарно-очаговой дозы 24 Гр, первые признаки мукозита – гиперемия слизистой оболочки (начало мукозита первой степени тяжести), появились после подведения суммарно-очаговой дозы 10 Гр. Динамика отсутствия изменения параметров микроциркуляторного русла по ОКТ-ангиограммам представлена на рисунке 23а и 24б.



24б

24а

Рисунок 24. ОКТ-ангиограммы (а) и график (б) изменения параметров сосудистой сетки слизистой оболочки полости рта правой щеки у пациента К., с диагнозом: Рак ротоглотки T₁N₀M₀, 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 (клинический пример 5).

При анализе динамики состояния микроциркуляторного русла слизистой оболочки полости рта в зависимости от метода коррекции мукозита статистически значимых различий выявлено не было.

В группе стандартной коррекции «классическая» реакция наблюдалась у 5-ти (45,4%) пациентов из 11-ти, у которых плотность сосудистой сетки увеличилась на 16%-21%, за счет и «мелких» (на 21%-25%), и «крупных» сосудов (на 32%-37%). У 6-ти пациентов изменения параметров микроциркуляции по ОКТ ангиограммам отсутствовали.

В группе коррекции мукозита дополнительным воздействием низкоинтенсивным лазерным излучением на длине волны 635 нм у 7-ми человек из 16-ти (43,7%) наблюдалось увеличение плотности сосудистой сетки

на 14%-20% (за счет «мелких» сосудов на 14%-40%). У 9-ти пациентов плотность сосудистой сетки на ОКТ-ангиограммах не изменилась.

В группе коррекции мукозита дополнительным воздействием низкоинтенсивным лазерным излучением на длине волны 780 нм у 10-ти человек из 15-ти (66,6%) наблюдается увеличение плотности сосудистой сетки на 8%-19% (из них у 5-ти человек за счет «мелких» сосудов на 9%-46%, у 5-ти человек за счет «крупных» сосудов – на 7%-20%). У 5-ти пациентов отмечалось отсутствие изменений параметров микроциркуляции по ОКТ ангиограммам. Статистически значимых различий между группами по изменению параметров микроциркуляторного русла выявлено не было.

Обсуждение

Мукозит слизистой оболочки полости рта является основным побочным эффектом (химио)лучевого лечения рака слизистой оболочки полости рта и глотки (Jensen S. B., Peterson D. E., 2014). Развитие методов конформного облучения значительно уменьшило частоту и тяжесть побочных эффектов по сравнению с конвенциональным облучением (Moreau T. F. et al., 2019), однако не решило проблему профилактики и лечения данного осложнения полностью (Ferreira J. A. G. et al., 2015). Коррекция мукозита в настоящее время включает системное лечение, в том числе применение обезболивающих, антибактериальных, противогрибковых препаратов, а также местное противовоспалительное воздействие на слизистую оболочку полости рта и глотки. Особое внимание в настоящее время уделяется нефармакологическим методам коррекции побочных эффектов (Lalla R. V. et al., 2014), которые не обладают системными эффектами, а также позволяют избежать полипрагмазии и аллергических реакций.

Настоящее исследование было посвящено изучению эффективности определенных режимов фотобиомодуляции (низкоинтенсивного лазерного/светодиодного излучения, НИЛИ) красного и ближнего инфракрасного диапазона у пациентов с раком полости рта и глотки в процессе химиолучевой терапии с учетом клинических критериев, а также с оценкой изменений микроструктуры и микроциркуляторного русла слизистой оболочки полости рта методом многофункциональной оптической когерентной томографии.

Низкоинтенсивное лазерное/светодиодное излучение или фотобиомодуляция – излучение с плотностью мощности менее 100 мВт/см^2 . Данное воздействие вызывает фотохимические или тепловые эффекты в отношении биологических тканей и запускает каскад внутриклеточных реакций. Одним из основных механизмов инициации клеточного ответа на воздействие излучения красного спектра низкой интенсивности является

фотосенсибилизация эндогенных клеточных хромофоров, результатом которой является повышение концентрации активных форм кислорода и дальнейшая активация большого количества сигнальных путей (Chung H. et al., 2012; Москвин С. В., 2012). Предполагается, что свет красного и ближнего инфракрасного диапазона поглощается компонентами дыхательной цепи митохондрий, что приводит к увеличению количества активных форм кислорода и аденозинтрифосфата (АТФ) или циклического аденозинмонофосфата (АМФ) и инициирует сигнальный каскад, который способствует клеточной пролиферации (Chung H. et al., 2012). Для стимуляции заживления слизистой оболочки полости рта, поврежденной ионизирующим излучением и цитостатическими препаратами, необходимо стимулировать адаптивную клеточную реакцию. При проведении лучевой терапии в здоровой слизистой оболочке полости рта, включенной в объем облучения, развивается та или иная степень нарушения клеточного гомеостаза, для восстановления которого необходимо подобрать адекватный режим ФБМ, достаточный для восстановления гомеостаза здоровых клеток.

Фотобиомодуляция с целью коррекции побочных эффектов лучевой терапии со стороны слизистой оболочки полости рта применяется уже более 20 лет при различных параметрах лазерного/светодиодного воздействия (Bjordal J. M. et al., 2011). Ранее были проведены исследования с использованием различных длин волн красного и ближнего инфракрасного диапазона (Bensadoun R. J., Nair R. G., 2012), различной плотности энергии и плотности мощности излучения (Migliorati C. et al., 2013), а также различных источников излучения (лазеры и светодиоды). Столь широкий диапазон использованных методик осложняет сравнение полученных результатов, и, соответственно, выбор оптимального режима воздействия. Существующие рекомендации по использованию ФБМ для коррекции мукозита включают широкий диапазон плотности энергии и плотности мощности (Lalla R. V. et al., 2014).

В проведенном исследовании плотность энергии была выбрана таким образом, чтобы максимально исключить тепловой эффект на слизистую

оболочку, но при этом эффективно запустить фотохимические реакции. Плотность энергии составила 0,3 Дж/см² для красного диапазона и 0,6 Дж/см² для инфракрасного диапазона. При появлении клинических симптомов мукозита время воздействия на слизистую оболочку увеличивалось (воздействие переводилось в лечебный режим). Плотность энергии при этом составила 0,45 Дж/см² для красного диапазона и 0,8 Дж/см² для инфракрасного диапазона.

В проведенных ранее исследованиях для оценки клинической эффективности ФБМ чаще всего использовалось сравнение частоты и тяжести мукозита в группе коррекции и в контрольной группе (Antunes H. S. et al., 2016; Ferreira V., da Motta Silveira F. M., de Orange F. A., 2016). В некоторых работах оценивалась выраженность болевого синдрома (Rodrigues G. H. et al., 2017; Soares R. G. et al., 2018), время от момента начала лучевой терапии до появления клинических симптомов мукозита (Carvalho P. A. G. et al., 2011), а также продолжительность данного осложнения и продолжительность вынужденных перерывов в лечении (González-Arriagada W. A. et al., 2018; Cowen D. et al., 1997). В нашем исследовании с целью всесторонней оценки эффективности фотобиомодуляции для коррекции мукозита режимы ФБМ оценивались и сравнивались по всем указанным критериям.

Наше исследование продемонстрировало статистически значимое снижение частоты мукозита третьей степени с 38% до 8% в группе пациентов, получавших воздействие светодиодным излучением длиной волны 635 нм по сравнению с пациентами, получавшими профилактику и коррекцию данного осложнения в соответствии со стандартами клиники (см. рис. 6). Это соответствует результатам, полученным Ferreira V. с соавт. (Ferreira V., da Motta Silveira F. M., de Orange F. A., 2016), в исследовании которых наблюдалось снижение числа тяжелых (3-4-й степени) мукозитов с 40% до 17,65% по сравнению с группой стандартной коррекции при использовании InGaAlP лазера длиной волны 650 нм при мощности излучения 100 мВт. Необходимо заметить, что в нашем исследовании воздействие на слизистую оболочку выполнялось с использованием светодиодного источника, что позволяет одновременно

облучать слизистую оболочку на площади в 6-8 см², в то время как в работе Ferreira В. с соавт. воздействие было точечным (6 точек на слизистой оболочке полости рта). Аналогичные результаты были получены Antunes с соавт. (Antunes Н. S. et al., 2017), которые применили InGaAlP- лазер с длиной волны 660 нм при мощности излучения 100 мВт. Воздействие проводилось в 9 точках слизистой оболочки по 10 секунд на каждую. Было достигнуто снижение числа тяжелых мукозитов с 36,9% в контрольной группе до 6,3% в группе фотобиомодуляции, что практически полностью соответствует результатам нашего исследования. Наша методика, однако, позволяет достичь соответствующих результатов при существенно более низкой мощности излучения и более удобном режиме воздействия (нет необходимости воздействовать на множество точек, так как при светодиодном воздействии захватывается одновременно вся поверхность слизистой оболочки полости рта).

С другой стороны, Rodrigues с соавт. (Rodrigues G. H. et al., 2017), не получили статистически значимого снижения частоты мукозита тяжелой степени при использовании светодиодного источника излучения с длиной волны 660 нм при плотности мощности 15 мВт. Излучение использовалось точно (по 10 секунд на точку). Авторы обнаружили лишь статистически значимое уменьшение длительности болевого синдрома в группе пациентов, в которой использовалась фотобиомодуляция. Очевидно, воздействие низкоинтенсивного излучения на всю поверхность слизистой оболочки полости рта является более эффективным по сравнению с точечным воздействием.

При воздействии на слизистую оболочку ФБМ с длиной волны 780 нм при мощности излучения 20 мВт в нашем исследовании было выявлено снижение частоты мукозита 3-й степени до 15,2% по сравнению с 37,8% в группе стандартной коррекции, различия были статистически значимы. В работе Amadori с соавт. (Amadori F. et al, 2016), воздействие ФБМ инфракрасного спектра проводилось длиной волны 830 нм, при этом мукозит 3-й степени тяжести был зафиксирован у 33,3% пациентов. В работе 2011 года, где использовалось НИЛИ длиной волны 830 нм при мощности излучения 150 мВт,

мукозит 3-4-й степени тяжести возник у 50% пациентов (Cauwels R. G. E. C, Martens L. C., 2011). Таким образом, можно предположить отсутствие прямой зависимости между мощностью излучения и эффективностью терапевтического воздействия лазерным/светодиодным излучением ближнего инфракрасного диапазона.

Вторым критерием, который учитывался при анализе эффективности различных режимов коррекции мукозита, было время появления первых симптомов лучевой реакции слизистой оболочки полости рта (в днях от начала лучевой терапии). Фактически, оценивались возможности ФБМ в отношении профилактики побочных эффектов облучения. Наше исследование позволило выявить статистически значимые различия в пользу группы ФБМ 635 нм по сравнению с группой стандартной коррекции ($p < 0,01$). Первые клинические симптомы мукозита у пациентов, получавших воздействие низкоинтенсивным излучением на длине волны 635 нм, регистрировались в среднем на $25,3 \pm 11,9$ -й день с момента начала лечения. Это соответствует данным, опубликованным Gautam A. P. с соавт. (Gautam A. P. et al., 2015), которые продемонстрировали аналогичные результаты в группе воздействия ФБМ на длине волны 660 нм, мощности излучения 5 мВт и более высокой плотности энергии ($1,3 \text{ Дж/см}^2$). При анализе времени появления первых симптомов мукозита слизистой оболочки полости рта и длительности мукозита в группе ФБМ 780 нм статистически значимых различий при сравнении с группой стандартной коррекции выявлено не было, что соответствует результатам, полученным Schubert с соавт. (Schubert M. M. et al., 2007).

Еще одним значимым критерием является длительность сохранения симптомов мукозита, особенно мукозита тяжелой степени, который может потребовать перерывов в лечении и соответствующей интенсивной терапии. В нашем исследовании у пациентов, получающих лучевую/химиолучевую терапию, статистически значимые различия данного параметра наблюдались в группе ФБМ длиной волны 635 нм в случае развития 3-й степени тяжести мукозита. В данной группе средняя продолжительность мукозита 3-й степени

составила $4,3 \pm 1,5$ дня по сравнению с $9,3 \pm 3,8$ днями в группе стандартной коррекции. Данный параметр оценивался в работе Cowen с соавт. (Cowen D. et al., 1997), которые показали статистически значимое уменьшение длительности мукозита 3-й степени в группе НИЛИ длиной волны 632.8 нм ($0,69 \pm 1,4$ дня по сравнению с $2,41 \pm 2,3$ днями в контрольной группе) при мощности воздействия 60 мВт. В группе ФБМ 780 нм не было выявлено статистически значимых улучшений по сравнению с группой стандартной коррекции по критерию длительности мукозита тяжелой степени.

Статистически значимые различия по критерию потребности пациентов в анальгезирующих препаратах были достигнуты в группе фотобиомодуляции 635 нм по сравнению с группой стандартной коррекции. Наблюдалось уменьшение количества пациентов, нуждавшихся в применении наркотических анальгетиков и нестероидных противовоспалительных препаратов, за счет увеличения количества пациентов, завершивших лечение без применения обезболивающих средств или использующих местные анальгетики. Эти данные соответствуют данным, полученным Gautam с соавт. (2013) и Rodrigues с соавт. (2017), которые также показали статистически значимое снижение выраженности болевого синдрома по шкале ВАШ (визуально-аналоговая шкала) и его длительности у пациентов с раком полости рта и глотки, получающих (химио)лучевую терапию по поводу данного заболевания при использовании InGaAlP лазера длиной волны 650 нм, мощностью излучения 100 мВт, плотностью энергии 2 Дж/точку. При этом, в отличие от Gautam с соавт. (2013), который показал снижение частоты мукозитов 3-4-й степени и болевого синдрома при использовании НИЛИ мощностью 24 мВт и плотностью энергии 3 Дж/см², наше исследование продемонстрировало статистически значимое уменьшение потребности пациентов в обезболивающих, применяемых для купирования болевого синдрома, уже при использовании мощности 5 мВт и плотности энергии 0,45 Дж/см².

Снижение болевого синдрома в группе фотобиомодуляции 780 нм отмечено как в нашей работе, так и в работах Schubert с соавт. (2007). Однако,

Schubert с соавт., отмечают лучшие результаты в группе воздействия ФБМ 650 нм по сравнению с группой 780 нм.

В работе Soares с соавт. (Soares R. G. et al, 2018) сравнивалась эффективность НИЛИ длиной волны 660 нм с комбинированным воздействием НИЛИ длиной волны 660 нм и 808 нм. Статистически значимых различий между группами выявлено не было. Можно предположить, что добавление в режимы терапии лазерного/светодиодного воздействия ближнего инфракрасного диапазона не оказывает существенного влияния на терапевтический эффект ФБМ. Следовательно, основной вклад в лечебный процесс вносит фотобиомодуляция в диапазоне красного света.

При сравнении эффективности низкоинтенсивного излучения красного и инфракрасного спектров было выявлено статистически значимое различие между группами по критерию сроков появления первых симптомов мукозита в пользу излучения длиной волны 635 нм (см. рис. 7). В то же время, мета-анализ 2012 года (Bensadoun R. J., Nair R. G., 2012) при сравнении эффективности НИЛИ красного и ближнего инфракрасного диапазона не показал значимых различий при воздействии длиной волны 630-670 нм и 780-830 нм при мощности 10-150 мВт. Можно предположить, что данное отсутствие различий объясняется небольшим объемом полученных данных к моменту исследования.

При сравнении между группами воздействия ФБМ разных длин волн по критерию частоты и тяжести мукозита, а также выраженности болевого синдрома статистически значимой разницы выявлено не было. Но отмечается тенденция к более высокой эффективности фотобиомодуляции при длине волны 635 нм, чем при длине волны 780 нм, за счет меньшего количества тяжелого мукозита и анальгезирующих препаратов. Таким образом, мы рекомендуем применять для коррекции мукозита слизистой оболочки полости рта низкоинтенсивное лазерное излучение длиной волны 635 нм.

Подобную рекомендацию дает Migliorati с соавт. (Migliorati C. et al., 2013) в метаанализе работ по изучению эффективности низкоинтенсивного лазерного излучения для коррекции мукозита полости рта, где рекомендует применять

лазерное воздействие длиной волны 632,8 нм и мощностью излучения 10-60 мВт, в то время как проведенное исследование показало эффективность красного спектра света для коррекции осложнений со стороны слизистой оболочки даже при воздействии мощностью 5 мВт.

При анализе проведенных ранее исследований эффективности фотобиомодуляции для коррекции мукозита слизистой оболочки полости рта оказалось, что наименьшая плотность энергии, использованная для этой цели, составила 0,5 Дж/точку (Marín-Conde F. et al, 2019). В данной работе использовали светодиодный лазер длиной волны 940 нм по 6 секунд на 72 точки в полости рта (по 12 точек на слизистой оболочке правой и левой щеки; остальные устанавливали на язык, верхнюю и нижнюю губу, мягкое и твердое небо, язык) и мощностью излучения 0,5 Вт. Предложенный режим оказался высокоэффективным – было отмечено отсутствие мукозита 3-й степени в группе НИЛИ, в то время как в группе контроля количество пациентов с мукозитом 3-й степени составило 46,2%; 72,7% пациентов в группе НИЛИ закончили лечение без осложнений, в то время как в группе контроля – только 20%. Наше исследование проводилось при существенно меньшей мощности источника излучения (5 мВт и 20 мВт) и меньшей плотности энергии (0,3/0,45 Дж/см² при длине волны 635 нм и 0,6/0,8 Дж/см² при длине волны 780 нм). Тем не менее, предложенная и апробированная нами методика позволила получить сопоставимые результаты: без осложнений 16,7% пациентов в группе ФБМ 635 нм, 6% пациентов в группе ФБМ 780 нм, в то время как в группе стандартной коррекции подобных пациентов не наблюдалось; мукозит 3-й степени был отмечен у 8,3% пациентов в группе ФБМ 635 нм и 15,2% пациентов в группе ФБМ 780 нм.

Таким образом, проведенное исследование показало возможности фотобиомодуляции с плотностью мощности менее 1 Дж/см² для профилактики и коррекции радиационно-индуцированного мукозита слюзы. Низкоинтенсивное излучение красного диапазона продемонстрировало более высокую эффективность по сравнению с инфракрасным по критерию сроков появления

первых симптомов мукозита, «отодвигая» начало мукозита на более позднее время. Раннее начало коррекции мукозита позволяет «отодвинуть» во времени разгар лучевой реакции со стороны слизистой оболочки и тем самым завершить курс лучевой терапии в полном объеме без перерывов в лечении. Метод коррекции мукозита низкоинтенсивным светодиодным излучением красного спектра статистически значимо уменьшает количество мукозитов тяжелых степеней за счет увеличения времени до начала его клинических проявлений, тем самым уменьшая потребность в анальгезирующих препаратах. Воздействие на слизистую оболочку в диапазоне длин волн красного спектра оказалось эффективнее, чем в диапазоне ближнего инфракрасного излучения, даже с учетом меньшей плотности дозы. Это позволяет нам сделать вывод о том, что фотобиомодуляция длиной волны 635 нм является наиболее эффективным методом коррекции мукозита слизистой оболочки полости рта в процессе лучевой терапии у пациентов с раком орфарингеальной области.

Ранее было показано, что изменения в тканях при мукозите слизистой оболочки наступают ранее клинических проявлений. Соответственно, можно предположить, что при своевременном усилении профилактического воздействия ФБМ, мы можем увеличить время до наступления клинических проявлений. Но для выявления проявлений мукозита ранее, чем появляются его клинические признаки, необходимо иметь метод прижизненной диагностики изменений ткани в реальном времени на микронном уровне. Данным требованиям отвечает метод оптической когерентной томографии, возможности которого для диагностики состояния слизистой оболочки полости рта в процессе лучевой терапии были оценены в нашем исследовании.

Была использована многофункциональная установка, предоставляющая возможность наблюдения, как за микроциркуляторным руслом, так и за структурными изменениями слизистой оболочки полости рта. Анализ изменений структурных ОКТ-изображений, полученных в процессе (химио)лучевой терапии позволил выявить тенденции, общие для всех пациентов. Основным визуальным проявлением лучевой реакции оказалась постепенная потеря

структуры, т.е. снижение контраста на ОКТ-изображениях параллельно с возрастанием суммарной дозы, полученной слизистой оболочкой щеки (см. рис. 14). В нашей работе были получены результаты, соответствующие достигнутым ранее (Балалаева И. В. и др., 2009). Важно отметить, что изменения на ОКТ-изображениях наблюдались существенно ранее появления клинических симптомов мукозита и жалоб пациента.

Оценивалась скорость потери контраста на ОКТ-изображениях от момента начала лучевой терапии до начала клинических проявлений лучевой реакции. В нашей работе данный показатель численно рассчитывался как угол α на графике зависимости разницы интенсивности оптического сигнала от верхнего и среднего слоев на ОКТ-изображении от подведенной дозы (подробнее в разделе «Материалы и методы»). Мы показали, что скорость снижения разницы интенсивности сигнала между слоями на ОКТ-изображениях прямо зависела от степени тяжести побочных эффектов со стороны слизистой оболочки. При развитии мукозита 3-й степени вне зависимости от метода коррекции мукозита в момент подведения СОД 8 Гр угол α составил ($36^{\circ} \pm 5^{\circ}$), при развитии мукозита 2-й степени ($56^{\circ} \pm 15^{\circ}$), 1-й степени – ($81^{\circ} \pm 4^{\circ}$). Было проведено сравнение полученных данных и выявлены статистически значимые различия угла α между пациентами со второй и третьей степенью мукозита ($p \leq 0,05$). Проведенный нами количественный анализ скорости изменений контраста на ОКТ-изображениях делает возможным объективно в ранние сроки после начала облучения предсказать тяжесть побочных эффектов у конкретного пациента.

Проведенное исследование микроциркуляторного русла, выполненное на многофункциональном ОКТ-томографе, позволило оценить не только два параметра, отражающих его состояние: плотность сосудистой сетки и общую длину функционирующих сосудов различного диаметра. Одним из ключевых звеньев патогенеза мукозита, как считалось в течение многих лет, является увеличение проницаемости сосудистой стенки и повреждение эндотелия. Это приводит к стазу и сладжу в мелких сосудах (капиллярах); стимулирует запуск каскадных реакций воспалительного характера, увеличение притока крови, и

соответственно, увеличение количества ранее «спящих» сосудов микроциркуляторного русла (Sonis S. T., 2004). Начиная исследование, мы предполагали, что эти реакции найдут отражение на ОКТ-изображениях в процессе мониторинга функционирующего микроциркуляторного русла методом оптической когерентной томографии.

При анализе полученных результатов оказалось, что у части пациентов (54%) отмечалась именно «классическая» сосудистая реакция в соответствии с теорией патогенеза мукозита, выдвинутой Sonis. При этом отмечалось постепенное увеличение общей длины «крупных» сосудов сразу после начала лучевой терапии и в процессе последующего увеличения подведенной дозы (см. рис. 19). Наблюдалось увеличение не только общей плотности сосудов, но и увеличение количества сосудов «крупного» калибра (преартериол и артериол) в процессе лучевой терапии. Данные изменения параметров микроциркуляторного русла наблюдались независимо от метода коррекции мукозита. Увеличение количества сосудов «крупного» калибра в процессе лучевой терапии соответствует выводу авторов (Helmerts R. et al., 2018), которые показали статистически значимое увеличение среднего диаметра кровеносных сосудов щеки по сравнению с контрольной (необлученной) группой при оценке поздних лучевых эффектов после облучения по поводу рака щитовидной железы с использованием системы визуализации сосудов, основанной на том же принципе, что и ангиографическая оптическая когерентная томография.

При втором варианте развития сосудистой реакции визуальные изменения картины микроциркуляторного русла на ОКТ-изображениях практически полностью отсутствовали в течение всего курса облучения (см. рис. 24). Не были отмечены статистически значимые изменения плотности сосудистой сетки и общей длины сосудов в процессе лучевой терапии.

Таким образом, изменение параметров микроциркуляторного русла продемонстрировало индивидуальную реакцию на радиационное повреждение у разных пациентов.

Наиболее существенным результатом при оценке изменений

микроциркуляторного русла в процессе лучевой терапии методом многофункциональной ОКТ оказалась зависимость изменения плотности сосудистой сетки от суммарно-очаговой дозы, подведенной на слизистую оболочку у пациентов, которым облучение проводилось в режиме IMRT. Данный режим позволяет создать высокий градиент дозы на границе опухоли и нормальных тканей, за счет чего суммарно-очаговая доза на правой и левой половине слизистой оболочки полости рта может существенно различаться в зависимости от локализации опухолевого процесса.

Клинический пример № 6.

Пациент Б., мужчина 47 лет.

Основной диагноз: Рак ротоглотки T₃N₀M₀, III ст.

Гистологическое заключение №49299 от 15.09.2016: плоскоклеточный рак без ороговения.

Поступил в радиологическое отделение 1.11.2016 года с жалобами на боль при глотании. Считает себя больным в течение 2-х месяцев, когда появились указанные жалобы. Диагноз рака ротоглотки подтвержден гистологически. В соответствии с решением консилиума НОКОД поступил в радиологическое отделение для проведения радикального курса химиолучевой терапии.

Лечение проводилось на линейном ускорителе электронов Novalis. Подведена суммарная очаговая доза 70 Гр на область опухоли 44 Гр на зоны регионарного метастазирования в режиме RapidArc (рисунок 25) с индивидуальным фиксирующим устройством (термопластическая маска) на фоне радиомодификации по схеме FP (5-фторурацил, цисплатин).

Первые клинические симптомы (гиперемия) появились после подведения 14 Гр, очаговые налеты на слизистой оболочке (мукозит 2 степени) после подведения СОД 32 Гр. Коррекция мукозита проводилась низкоинтенсивным светодиодным излучением длиной волны 635 нм. При анализе ОКТ-ангиограмм отмечается различная реакция микроциркуляторного русла слизистой оболочки правой щеки и левой щеки (рисунок 25).

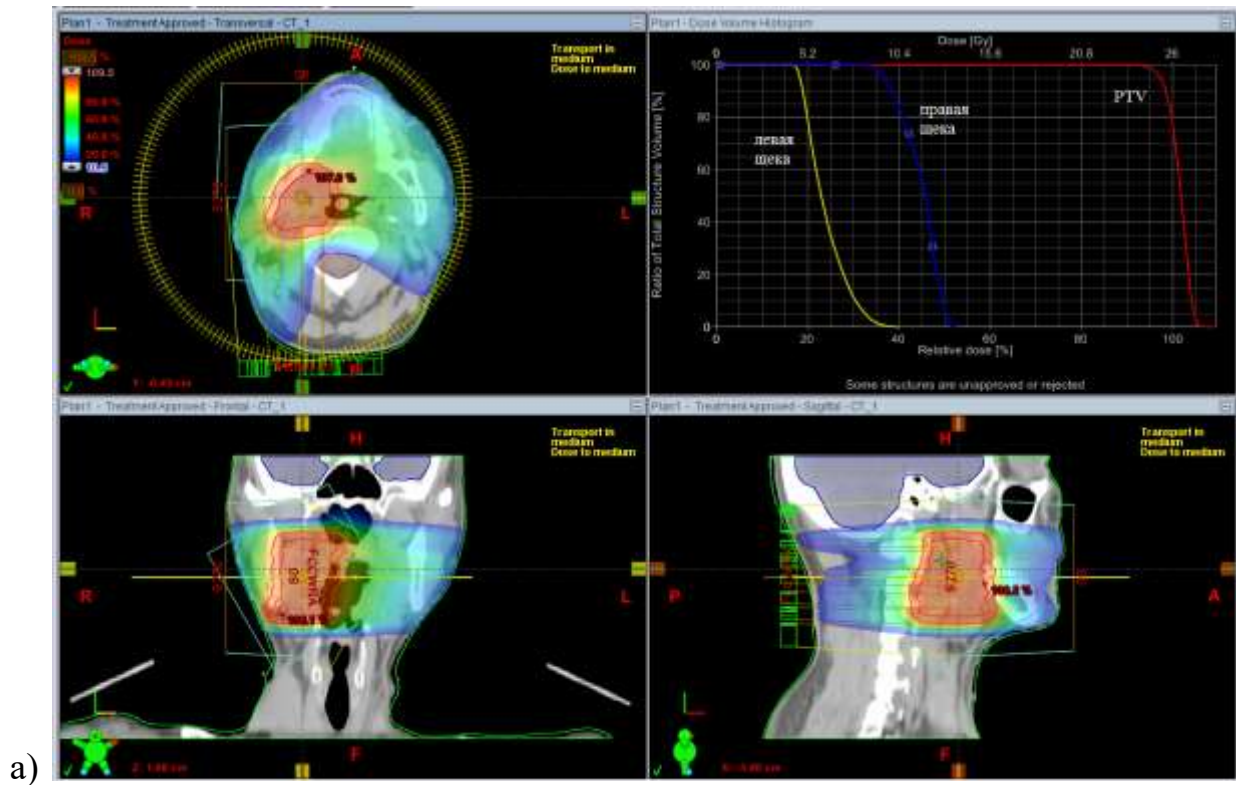


Рисунок 25. Клинический пример б. Изодозное распределение (а) и динамика изменений плотности сосудистой сетки (б) в процессе лучевой терапии пациента Б.

Клинический пример № 7.

Пациентка Ч., женщина 65 лет.

Основной диагноз: Рак дна полости рта справа T₂N_{2b}M₀, IV ст.

Гистологическое заключение № 9876/1-2 от 27.10.2017: плоскоклеточный рак с ороговением.

Поступила в радиологическое отделение 29.11.2017 года с жалобами на образование под языком, боли в области нижней челюсти. Считает себя больной в течение 2-х месяцев, когда появились указанные жалобы. Диагноз рака дна полости рта подтвержден гистологически. В соответствии с решением консилиума НОКОД поступила в радиологическое отделение для проведения радикального курса лучевой терапии с параллельным введением Цетуксимаба.

Лечение проводилось на аппарате Novalis в режиме RapidArc (рисунок 26) на область опухоли и регионарные лимфатические узлы РОД 2 Гр СОД 66 Гр с индивидуальным фиксирующим устройством (термопластическая маска), с коррекцией объема облучения после подведения СОД 44 Гр, на фоне введения Цетуксимаба (Эрбитукс) по схеме: нагрузочная доза из расчета 400 мг/м² за неделю до начала лучевой терапии (680 мг), далее в процессе лучевой терапии еженедельно в дозе 250 мг/ м² (425 мг). Первые клинические симптомы (гиперемия) появились после подведения 10 Гр, очаговые налеты на слизистой оболочке (мукозит 2-й степени) после подведения СОД 14 Гр. Коррекция мукозита проводилась низкоинтенсивным светодиодным излучением длиной волны 780 нм.

ОКТ-мониторинг слизистой оболочки полости рта показал симметричные микрососудистые изменения на правой и левой щеке, соответствующие симметричному изодозному распределению (рисунок 26).



Рисунок 26. Клинический пример 7. Изодозное распределение (а) и динамика изменений плотности сосудистой сетки (б) в процессе лучевой терапии пациентки Ч.

Таким образом, наше исследование показало, что многофункциональная оптическая когерентная томография является удобным информативным методом, который позволяет не только предсказать степень тяжести побочных эффектов лучевой терапии со стороны слизистой оболочки полости рта, но оценить нарушения структуры и функции микроциркуляторного русла в исследуемой области в зависимости от подведенной дозы и индивидуальных особенностей слизистой оболочки. Это позволяет реализовать персонализированный подход к профилактике и лечению побочных эффектов лучевой терапии со стороны слизистой оболочки полости рта и дает возможность врачу своевременно реагировать на развивающиеся осложнения.

Заключение

Мукозит слизистой оболочки полости рта, как наиболее часто встречающееся осложнение химиолучевой терапии при раке полости рта и глотки, требует от врача достаточных энерго- и материальных затрат для профилактики и лечения данного осложнения. Использование современных конформных методик облучения позволило снизить частоту и тяжесть побочных эффектов (химио)лучевой 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/химиолучевой терапии является актуальной и значимой задачей современной радиационной онкологии (Villa A., Sonis S. T., 2015). Низкоинтенсивное лазерное/светодиодное излучение применяется в клинической практике более 20 лет для купирования воспалительных процессов. Однако режимы применения настолько разнообразны, что невозможно определить наиболее оптимальные параметры воздействия лазерным/светодиодным излучением для полного контроля за ситуацией. 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). Далее на основе данных мониторинга ОКТ были предложены критерии прогнозирования тяжести мукозита (Балалаева И. В. и др., 2009). Также сообщалось о результатах ОКТ для мониторинга поздней радиационной токсичности слизистой оболочки полости рта (Davoudi B. 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, персонифицированный подход, который является основной тенденцией, «трендом» современной клинической онкологии.

Таким образом, целью данного исследования стало клиническое и инструментальное (методом оптической когерентной томографии) изучение эффективности различных режимов низкоинтенсивного светодиодного излучения при плотности энергии менее 1 Дж/см² для профилактики и лечения осложнений лучевой/химиолучевой терапии со стороны слизистой оболочки полости рта.

Для чего все пациенты, включенные в исследование, были случайным образом разделены на три группы: первая – группа стандартной коррекции (условно «контроль»), вторая – группа коррекции мукозита фотобиомодуляцией длиной волны 635 нм (условно «ФБМ 635»), третья – группа коррекции мукозита фотобиомодуляцией длиной волны 780 нм (условно «ФБМ 780»). В первой группе коррекция побочных эффектов лучевой/химиолучевой терапии со стороны слизистой оболочки полости рта проводилась по стандартам клиники. Обезболивающие препараты назначались в зависимости от степени выраженности болевого синдрома. С первого дня лучевой терапии всем пациентам данной группы проводилась имитация воздействия ФБМ на слизистую оболочку полости рта (плацебо). Во второй группе коррекция возникающих осложнений лучевой/химиолучевой терапии со стороны слизистой оболочки полости рта проводилась по стандартам клиники; дополнительно осуществлялось воздействие низкоинтенсивным светодиодным излучением красного спектра 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. 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 многофункциональной оптической когерентной томографии симптомов мукозита полости рта воздействие проводилось в лечебном режиме. В третьей группе коррекция возникающих осложнений лучевой/химиолучевой терапии со стороны слизистой оболочки полости рта проводилась по стандартам клиники и дополнительным воздействием низкоинтенсивного светодиодного излучения ближнего инфракрасного диапазона длиной волны 780 нм.

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.

Было показано, что использование низкоинтенсивного излучения красного спектра в процессе (химио)лучевой 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/химиолучевое лечение по поводу рака полости рта и глотки.

Тринадцать пациентов в группе стандартной коррекции мукозита, 16 пациентов в группе коррекции мукозита низкоинтенсивным светодиодным

излучением 635 нм и 15 пациентов в группе коррекции мукозита низкоинтенсивным светодиодным излучением 780 нм были дополнительно обследованы методом многофункциональной оптической когерентной томографии.

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 своевременно реагировать на изменения тканей.

Таким образом, наше исследование показало, что многофункциональная оптическая когерентная томография является удобным информативным методом, который позволяет не только предсказать степень тяжести побочных эффектов лучевой терапии со стороны слизистой оболочки полости рта, но оценить нарушения структуры и функции микроциркуляторного русла в исследуемой области в зависимости от подведенной дозы и индивидуальных особенностей слизистой оболочки. Это позволяет реализовать персонализированный подход к профилактике и лечению побочных эффектов лучевой терапии со стороны слизистой оболочки полости рта и дает возможность врачу своевременно реагировать на развивающиеся осложнения.

Выводы

1. Воздействие фотобиомодуляцией длиной волны 635 нм и плотностью энергии 0,3-0,6 Дж/см² 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/см² 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/см² (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 сокращений

ДЛТ – дистанционная лучевая терапия

ИГХ – иммуногистохимия

КТ – компьютерная томография

НА – наркотические анальгетики

НИЛИ – низкоинтенсивное лазерное излучение

НПВС – нестероидные противовоспалительные средства

ПХТ – полихимиотерапия

ОКТ – оптическая когерентная томография

РОД – разовая очаговая доза

СОД – суммарная очаговая доза

ФБМ – фотобиомодуляция

ФДТ – фотодинамическая терапия

ХЛТ – химиолучевая терапия

IMRT – модуляция интенсивности пучка излучения

Список литературы

1. Аникина, М. А. Оптическая когерентная томография-ангиография: перспективный метод в офтальмологической диагностике / М. А. Аникина, Т. Ю. Матненко, О. И. Лебедев // Практическая медицина. – 2018. – Т. 16, № 3. – С. 7–10.
2. Астахов, Ю. С. Оптическая когерентная томография: как все начиналось и современные диагностические возможности методики / Ю. С. Астахов, С. Г. Белехова // Офтальмологические ведомости. – 2014. – Т. 7, № 2. – С. 60–68.
3. Гельфанд, И. М. Тактика лечения локализованных форм рака слизистой оболочки полости рта / И. М. Гельфанд, И. С. Романов, Д. Б. Удинцов // Опухоли головы и шеи. – 2016. – Т. 6, № 1. – С. 43-45.
4. Кандалова, О. В. Сравнение спонтанного и церамид-индуцированного апоптоза в клетках кожи больных атопическим дерматитом, экземой и псориазом / О. В. Кандалова, Н. В. Таратутина, Е. А. Мартынова // Патогенез. – 2012. – Т. 10, № 4. – С. 60-66.
5. Кижаяев, Е. В. Лазерное и магнитное сопровождение лучевой терапии / Е. В. Кижаяев, Ф. Ф. Муфазалов, Н. Г. Бахмутский. – М. : [б. и.], 2003. – 249 с.– ISBN 5-7249-0760-7.
6. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение рака ротоглотки Е. Л. Чойнзонов, С. О. Подвязников, А. У. Минкин [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2016. – Т. 15, № 1. – С. 83–87.
7. Минимальные клинические рекомендации европейского общества медицинской онкологии (ESMO). Клинические рекомендации ESMO по лечению мукозитов слизистой ротовой полости и желудочно-кишечного тракта / D. E. Peterson, R.-J. Bensadoun, F. Roila ; пер. с англ. И. А. Покатаева. – М., 2010 // RosOncoWeb : интренет-портал Российского общества клинической онкологии [сайт]. – URL: <https://rosoncoweb.ru/library/treatment/esmo2010/mucositis.pdf> (дата обращения: 22.06.2021).

8. Молекулярно-генетические факторы прогноза выживаемости пациентов, страдающих раком слизистой оболочки полости рта / Р. К. Дибиров А. И. Яременко, С. И. Кутукова, Г. М. Манихас // Институт стоматологии. – 2013. – Т. 59, № 2. – С. 46-49.

9. Москвин, С. В. О первичных механизмах терапевтического действия низкоинтенсивного лазерного излучения / С. В. Москвин // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2012. – № 3. – С. 42–45.

10. Особенности данных кольпоскопии при оптической когерентной томографии / И. А. Кузнецова, Н. М. Шахова Т. С. Качалина [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 5. – С. 64-67.

11. Попруженко, Т. В. Химиотерапевтический оральный мукозит: современное состояние проблемы / Т. В. Попруженко, Т. А. Углова, С. П. Борис // Современная стоматология. – 2011. – № 2. – С. 14–20.

12. Практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей головы и шеи / Л. В. Болотина, Л. Ю. Владимирова, Н. В. Деньгина [и др.] // Злокачественные опухоли: практические рекомендации RUSSCO. – 2018. – Т. 8, № 3. – спецвып. 2. – С. 71–82 // RosOncoWeb : интернет-портал Российского общества клинической онкологии [сайт]. – URL: <http://www.rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2016/05.pdf> (дата обращения: 22.06.2021).

13. Применение мультимодальной оптической когерентной томографии в оценке эффективности терапии рака / М. А. Сироткина, Е. Б. Киселева, Е. В. Губарькова [и др.] // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2016. – № 4. – С. 21–24.

14. Прогнозирование степени тяжести мукозита слизистой оболочки полости рта методом оптической когерентной томографии / А. В. Масленникова, И. В. Балалаева, Н. Д. Гладкова [и др.] // Вопросы онкологии. – 2009. – Т. 55, № 5. – С. 572–579.

15. Рак ротоглотки : клинические рекомендации / Министерство здравоохранения РФ ; Ассоциация онкологов России ; Российское общество

специалистов по опухолям головы и шеи. – М., 2018. – 25 с. // Судебные и нормативные акты РФ : [сайт]. – URL: <https://sudact.ru/law/klinicheskie-rekomendatsii-rak-rotoglotki-utv-minzdravom-rossii/klinicheskie-rekomendatsii/> (дата обращения: 22.06.2021).

16. Современные подходы к лучевому лечению опухолей полости рта / В. А. Титова, Г. П. Снигирева, Ю. В. Петровский, Е. Н. Тельшева // Сибирский онкологический журнал. – 2016. – Т. 15, № 5. – С. 47–54.

17. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году / под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. – М. : МНИОИ им. П.А. Герцена-филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. – 236 с. – ISBN 978-5-85502-250-6.

18. Ядерный фактор каппа В (NF- κ B) в качестве мишени для действия природных противоопухолевых соединений / Н. К. Клаан, Т. А. Пронина, Л. П. Акиньшина, В. В. Решетникова // Российский биотерапевтический журнал. – 2014. – Т. 13, № 1. – С. 3–8.

19. A network meta-analysis in comparing prophylactic treatments of radiotherapy-induced oral mucositis for patients with head and neck cancers receiving radiotherapy / H. Peng, B.-B. Chen, L. Chen [et al.] // Oral oncology. – 2017. – Vol. 75. – P. 89–94.

20. A phase II study of concomitant boost radiation plus concurrent weekly cisplatin for locally advanced unresectable head and neck carcinomas / J. A. Medina A. Rueda, A. S. de Pasos [et al.] // Radiotherapy and Oncology. – 2006. – Vol. 79, № 1. – P. 34–38.

21. A phase III randomized double-blind placebo-controlled clinical trial to determine the efficacy of low level laser therapy for the prevention of oral mucositis in patients undergoing hematopoietic cell transplantation / M. M. Schubert, F. P. Eduardo, K. A. Guthrie [et al.] // Supportive care in cancer. – 2007. – Vol. 15, № 10. – P. 1145–1154.

22. A systematic review with meta-analysis of the effect of low-level laser therapy (LLLT) in cancer therapy-induced oral mucositis / J. M. Bjordal,

R. J. Bensadoun, J. Tunè [et al.] // Supportive care in cancer. – 2011. – Vol. 19, № 8. – P. 1069–1077.

23. Aggressive simultaneous radiochemotherapy with cisplatin and paclitaxel in combination with accelerated hyperfractionated radiotherapy in locally advanced head and neck tumors / T. Kuhnt, A. Becker, S. Pigorsch [et al.] // Strahlentherapie und Onkologie. – 2003. – Vol. 179, № 10. – P. 673–681.

24. AlGhamdi, K. M. Low-level laser therapy: a useful technique for enhancing the proliferation of various cultured cells / K. M. AlGhamdi, A. Kumar, N. A. Moussa // Lasers in medical science. – 2012. – Vol. 27, № 1. – P. 237–249.

25. Application of optical coherence tomography in the diagnosis of mucositis in patients with head and neck cancer during a course of radio (chemo) therapy / N. D. Gladkova, A. V. Maslennikova, I. V. Balalaeva [et al.] // Medical laser application. – 2008. – Vol. 23, № 4. – P. 186–195.

26. Bensadoun, R. J. Low-level laser therapy in the prevention and treatment of cancer therapy-induced mucositis: 2012 state of the art based on literature review and meta-analysis / R. J. Bensadoun, R. G. Nair // Current opinion in oncology. – 2012. – Vol. 24, № 4. – P. 363–370.

27. Biostimulatory effect of low-level laser therapy on keratinocytes in vitro / F. G. Basso, C. F. Oliveira, C. Kurachi [et al.] // Lasers in medical science. – 2013. – Vol. 28, № 2. – P. 367–374.

28. Cauwels, R. G. E. C. Low level laser therapy in oral mucositis: a pilot study / R. G. E. C. Cauwels, L. C. Martens // European archives of paediatric dentistry. – 2011. – Vol. 12, № 2. – P. 118–123.

29. Cetuximab and radiotherapy versus cisplatin and radiotherapy for locally advanced head and neck cancer: a randomized phase II trial / S. M. Magrini, M. Buglione, R. Corvò [et al.] // Journal of clinical oncology. – 2016. – Vol. 34, № 5. – P. 427–435.

30. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis / E. B. Rubenstein, D. E. Peterson, M. Schubert [et al.] // Cancer. – 2004. – Vol. 100. – Suppl. 9. – P. 2026–2046.

31. Comparison three-dimensional conformal radiotherapy versus intensity modulated radiation therapy in local control of head and neck cancer / G. Ghosh, A. Malviya, D. Saroj, D. Saroj // *Journal of cancer research and therapeutics*. – 2018. – Vol. 14, № 6. – P. 1412–1417.

32. Concomitant boost radiotherapy with concurrent weekly cisplatin in advanced head and neck cancers: a phase II trial / S. Kumar, M. Pandey, P. Lal [et al.] // *Radiotherapy and oncology*. – 2005. – Vol. 75, № 2. – P. 186–192.

33. Concomitant-chemoradiotherapy-associated oral lesions in patients with oral squamous-cell carcinoma / S. Minhas, M. Kashif, W. Altaf [et al.] // *Cancer biology & medicine*. – 2017. – Vol. 14, № 2. – P. 176–182.

34. Cost-effectiveness of low-level laser therapy (LLLT) in head and neck cancer patients receiving concurrent chemoradiation / H. S. Antunes, L. F. Schluckebier, D. Herchenhorn [et al.] // *Oral oncology*. – 2016. – Vol. 52. – P. 85–90.

35. Defining mechanisms of action of interleukin-11 on the progression of radiation-induced oral mucositis in hamsters / S. T. Sonis, R. L. Peterson, L. J. Edwards [et al.] // *Oral oncology*. – 2000. – Vol. 36, № 4. – P. 373–381.

36. Denham, J. W. The radiotherapeutic injury—a complex ‘wound’ / J. W. Denham, M. Hauer-Jensen // *Radiotherapy and oncology*. – 2002. – Vol. 63, № 2. – P. 129–145.

37. Effect of low-level laser therapy on mesenchymal stem cell proliferation: a systematic review / F. Ginani, D. M. Soares, M. P. E. V. Barreto, C. A. G. Barboza // *Lasers in medical science*. – 2015. – Vol. 30, № 8. – P. 2189–2194.

38. Effect of low-level laser therapy on patient reported measures of oral mucositis and quality of life in head and neck cancer patients receiving chemoradiotherapy – a randomized controlled trial / A. P. Gautam, D. J. Fernandes, M. S. Vidyasagar [et al.] // *Supportive care in cancer*. – 2013. – Vol. 21, № 5. – P. 1421–1428.

39. Effect of prophylactic low level laser therapy on oral mucositis: a systematic review and meta-analysis / S. Oberoi, G. Zamperlini-Netto, J. Beyene [et al.] // *PLoS one*. – 2014. – Vol. 9, № 9. – P. e107418.

40. Effect of radiotherapy delay in overall treatment time on local control and survival in head and neck cancer: review of the literature / J. A. G. Ferreira, J. J. Olasolo, I. Azinovic, B. Jeremic // *Reports of practical oncology & radiotherapy*. – 2015. – Vol. 20, № 5. – P. 328–339.

41. Effects of ceramide inhibition on experimental radiation-induced oral mucositis / D. Hwang, R. Popat, C. Bragdon [et al.] // *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontology*. – 2005. – Vol. 100, № 3. – P. 321–329.

42. Effects of low-level laser irradiation on mesenchymal stem cell proliferation: a microarray analysis / Y. Wu, J. Wang, D. Gong [et al.] // *Lasers in medical science*. – 2012. – Vol. 27, № 2. – P. 509–519.

43. Effects of low-power light therapy on wound healing: LASER x LED / M. E. de Abreu Chaves, A. R. de Araújo, A. C. C. Piancastelli, M. Pinotti // *Anais brasileiros de dermatologia*. – 2014. – Vol. 89, № 4. – P. 616–623.

44. Efficacy of low-level laser therapy as an auxiliary tool for management of acute side effects of head and neck radiotherapy / W. A. González-Arriagada, L. M. A. Ramos, M. A. C. Andrade, M. A. Lopes // *Journal of cosmetic and laser therapy*. – 2018. – Vol. 20, № 2. – P. 117–122.

45. Evaluation of low-level laser therapy in the prevention and treatment of radiation-induced mucositis: a double-blind randomized study in head and neck cancer patients / P. A. G. Carvalho, G. C. Jaguar, A. C. Pellizzon [et al.] // *Oral oncology*. – 2011. – Vol. 47, № 12. – P. 1176–1181.

46. Evaluation of mitochondrial respiratory chain activity in muscle healing by low-level laser therapy / P. C. L. Silveira, L. A. da Silva, D. B. Fraga [et al.] // *Journal of Photochemistry and Photobiology. B, Biology*. – 2009. – Vol. 95, № 2. – P. 89–92.

47. Evaluation of radiation-induced oral mucositis by optical coherence tomography / T. M. Muanza, A. P. Cotrim, M. McAuliffe [et al.] // *Clinical cancer research*. – 2005. – Vol. 11, № 14. – P. 5121–5127.

48. Farivar, S. Biological effects of low level laser therapy / S. Farivar, T. Malekshahabi, R. Shiari // *Journal of lasers in medical sciences*. – 2014. – Vol. 5, № 2. – P. 58–62.

49. Feasibility of non-invasive brain modulation for management of pain related to chemoradiotherapy in patients with advanced head and neck cancer / X. S. Hu, C. A. Fisher, S. M. Munz [et al.] // *Frontiers in human neuroscience*. – 2016. – Vol. 10. – Art. 466.

50. Ferreira, B. Low-level laser therapy prevents severe oral mucositis in patients submitted to hematopoietic stem cell transplantation: a randomized clinical trial / B. Ferreira, F. M. da Motta Silveira, F. A. de Orange // *Supportive care in cancer*. – 2016. – Vol. 24, № 3. – P. 1035–1042.

51. Gautam, D. Palliative hypofractionated radiotherapy in advanced squamous cell carcinoma of head and neck / D. Gautam, A. Shah // *Nepalese journal of cancer*. – 2020. – Vol. 4, № 1. – P. 39–44.

52. Ghosh, G. Toxicity profile of IMRT vs. 3D-CRT in head and neck cancer: a retrospective study / G. Ghosh, R. Tallari, A. Malviya // *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*. – 2016. – Vol. 10, № 9. – P. XC01–XC03.

53. In vitro wound healing improvement by low-level laser therapy application in cultured gingival fibroblasts / F. G. Basso, T. N. Pansani, A. P. S. Turrioni [et al.] // *International journal of dentistry*. – 2012. – Vol. 2012. – Art. ID 719452.

54. In vivo endoscopic OCT imaging of precancer and cancer states of human mucosa / A. Sergeev, V. Gelikonov, G. Gelikonov [et al.] // *Optics express*. – 1997. – Vol. 1, № 13. – P. 432–440.

55. In vivo imaging of oral mucositis in an animal model using optical coherence tomography and optical Doppler tomography / P. Wilder-Smith, M. J. Hammer-Wilson, J. Zhang [et al.] // *Clinical cancer research*. – 2007. – Vol. 13, № 8. – P. 2449–2454.

56. In vivo optical coherence tomography of the human oral cavity and oropharynx / J. M. Ridgway, W. B. Armstrong, S. Guo [et al.] // *Archives of otolaryngology – head & neck surgery*. – 2006. – Vol. 132, № 10. – P. 1074–1081.

57. Influence of oral anaerobic bacteria on hematopoietic stem cell transplantation patients: oral mucositis and general condition / L. Osakabe, A. Utsumi, B. Saito [et al.] // Transplantation proceedings. – 2017. – Vol. 49, №. 9. – P. 2176–2182.

58. Intensified hyperfractionated accelerated radiotherapy limits the additional benefit of simultaneous chemotherapy—results of a multicentric randomized German trial in advanced head-and-neck cancer / S. Staar, V. Rudat, H. Stuetzer [et al.] // International journal of radiation oncology, biology, physics. – 2001. – Vol. 50, issue 5. – P. 1161–1171.

59. Jensen, S. B. Oral mucosal injury caused by cancer therapies: current management and new frontiers in research / S. B. Jensen, D. E. Peterson // Journal of oral pathology & medicine. – 2014. – Vol. 43, № 2. – P. 81–90.

60. Karu, T. I. Cellular mechanisms of low-power laser therapy/ T. I. Karu // Laser Applications in Medicine, Biology, and Environmental Science : proceedings of SPIE (The International Society for Optical Engineering). – 2003. – Vol. 5149. – P. 60–66.

61. Karu, T. I. Photobiology of low-power laser therapy / T. I. Karu. – L. : Taylor & Francis, 1990. – 204 p. – ISBN 9781003077282.

62. Karu T. I. Primary and secondary mechanisms of action of visible to near-IR radiation on cells / T. I. Karu // Journal of Photochemistry and photobiology. B, Biology. – 1999. – Vol. 49, № 1. – P. 1–17.

63. Lomax, M. E. Biological consequences of radiation-induced DNA damage: relevance to radiotherapy / M. E. Lomax, L. K. Folkes, P. O'Neill // Clinical oncology. – 2013. – Vol. 25, № 10. – P. 578–585.

64. Long-term survival of a randomized phase III trial of head and neck cancer patients receiving concurrent chemoradiation therapy with or without low-level laser therapy (LLLT) to prevent oral mucositis / H. S. Antunes, D. Herchenhorn, I. A. Small [et al.] // Oral oncology. – 2017. – Vol. 71. – P. 11–15.

65. Low energy Helium-Neon laser in the prevention of oral mucositis in patients undergoing bone marrow transplant: results of a double blind randomized trial

/ D. Cowen, C Tardieu, M. Schubert [et al.] // International journal of radiation oncology, biology, physics. – 1997. – Vol. 38, № 4. – P. 697–703.

66. Low-level laser effects on simulated orthodontic tension side periodontal ligament cells / T.H. Huang, S.L. Liu, C.L. Chen [et al.] // Photomedicine and laser surgery. – 2013. – Vol. 31, № 2. – P. 72–77.

67. Low-level laser (light) therapy increases mitochondrial membrane potential and ATP synthesis in C2C12 myotubes with a peak response at 3–6 h / C. Ferraresi, B. Kaippert, P. Avci [et al.] // Photochemistry and photobiology. – 2015. – Vol. 91, № 2. – P. 411–416.

68. Low level laser therapy against radiation induced oral mucositis in elderly head and neck cancer patients – a randomized placebo controlled trial / A. P. Gautam, D. J. Fernandes, M. S. Vidyasagar [et al.] // Journal of photochemistry and photobiology. B, Biology. – 2015. – Vol. 144. – P. 51–56.

69. Low-level laser therapy for treatment of chemotherapy-induced oral mucositis in childhood: a randomized double-blind controlled study / F. Amadori, E. Bardellini, G. Conti [et al.] // Lasers in medical science. – 2016. – Vol. 31, № 6. – P. 1231–1236.

70. Low level laser therapy/photobiomodulation in the management of side effects of chemoradiation therapy in head and neck cancer: part 1: mechanisms of action, dosimetric, and safety considerations / J. A. E. M. Zecha, J. E. Raber-Durlacher, R. G. Nair [et al.] // Supportive care in cancer. – 2016. – Vol. 24, № 6. – P. 2781–2792.

71. Low-level laser therapy/photobiomodulation in the management of side effects of chemoradiation therapy in head and neck cancer: part 2: proposed applications and treatment protocols / J. A. E. M. Zecha, J. E. Raber-Durlacher, R. G. Nair [et al.] // Supportive care in cancer. – 2016. – Vol. 24, № 6. – P. 2793–2805.

72. Low level light therapy modulates inflammatory mediators secreted by human annulus fibrosus cells during intervertebral disc degeneration in vitro /

M. H. Hwang, J. H. Shin, K.S. Kim [et al.] // *Photochemistry and photobiology*. – 2015. – Vol. 91, № 2. – P. 403–410.

73. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy / R. V. Lalla, J. Bowen, A. Barasch [et al.] // *Cancer*. – 2014. – Vol. 120, № 10. – P. 1453–1461.

74. MicroRNA-193 pro-proliferation effects for bone mesenchymal stem cells after low-level laser irradiation treatment through inhibitor of growth family, member 5 / J. Wang, W. Huang, Y. Wu [et al.] // *Stem cells and development*. – 2012. – Vol. 21, № 13. – P. 2508–2519.

75. Musstaf, R. A. Assessing the impact of low level laser therapy (LLLT) on biological systems: a review / R. A. Musstaf, D. F. L. Jenkins, A. N. Jha // *International journal of radiation biology*. – 2019. – Vol. 95, № 2. – P. 120–143.

76. New photobiomodulation protocol prevents oral mucositis in hematopoietic stem cell transplantation recipients – a retrospective study / C. Weissheimer, M. Curra, L. J. Gregianin [et al.] // *Lasers in medical science*. – 2017. – Vol. 32, № 9. – P. 2013–2021.

77. Noninvasive structural and microvascular anatomy of oral mucosae using handheld optical coherence tomography / M. T. Tsai, Y. Chen, C. Y. Lee [et al.] // *Biomedical optics express*. – 2017. – Vol. 8, № 11. – P. 5001–5012.

78. Optical biopsy of epithelial cancers by optical coherence tomography (OCT) / R. Wessels, D. M. De Bruin, D. J. Faber [et al.] // *Lasers in medical science*. – 2014. – Vol. 29, № 3. – P. 1297–1305.

79. Optical coherence tomography-based angiography device with real-time angiography B-scans visualization and hand-held probe for everyday clinical use / A. Moiseev, S. Ksenofontov, M. Sirotkina [et al.] // *Journal of biophotonics*. – 2018. – Vol. 11, issue 10. – P. e201700292.

80. Optical coherence tomography: emerging in vivo optical biopsy technique for oral cancers / P. Panta, C.W. Lu, P. Kumar [et al.] // *Oral Cancer Detection* / ed. P. Panta. – Springer, Cham, 2019. – P. 217– 237. – ISBN 978-3-319-61254-6.

81. Oral microbiota and mucositis in patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy: literature review / E. G. J. Junior, A. S. Cunha-Correia, A. C. Okamoto, E. C. Gaetti-Jardim // Archives of health investigation. – 2017. – Vol. 6, № 2. – P. 89–94.

82. Oral mucositis induced by anticancer therapies / S. Al-Ansari, J. A. E. M. Zecha, A. Barasch [et al.] // Current oral health reports. – 2015. – Vol. 95, №. 4. – P. 202–211.

83. Oral mucositis: the hidden side of cancer therapy / C. Pulito, A. Cristaudo, C. La Port [et al.] // Journal of Experimental & Clinical Cancer Research. – 2020. – Vol. 39. — Art. 210.

84. (P001)DMAPT Inhibits NF-KAPPA B activity and increases sensitivity of prostate cancer cells to x-rays in vitro and in tumor xenografts in vivo / M. S. Mendonca, W. T. Turchan, M. E. Day [et al.] // International journal of radiation oncology, biology, physics. – 2017. – Vol. 98, issue 2. – Suppl. – P. E16.

85. Paclitaxel, cisplatin, 5-fluorouracil and radiotherapy in the management of advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a phase II trial / M. Merlano, E. G. Russi, G. Numico [et al.] // Radiotherapy and oncology. – 2005. – Vol. 75, № 2. – P. 193–196.

86. Pain management in head and neck cancer patients undergoing chemoradiotherapy: Clinical practical recommendations / A. Mirabile, M. Airoidi, C. Ripamonti [et al.] // Critical reviews in oncology/hematology. – 2016. – Vol. 99. – P. 100–106.

87. Patient-side appraisal of late radiation-induced oral microvascular changes / R. Helmers N. F. Straat, A. Navran [et al.] // International journal of radiation oncology, biology, physics. – 2018. – Vol. 102, № 4. – P. 1299–1307.

88. Pereira, L. O. Laser irradiation did not increase the proliferation or the differentiation of stem cells from normal and inflamed dental pulp / L. O. Pereira, J. P. F Longo, R. B. Azevedo // Archives of oral biology. – 2012. – Vol. 57, №. 8. – P. 1079–1085.

89. Phase IIb, randomized, double-blind trial of GC4419 versus placebo to reduce severe oral mucositis due to concurrent radiotherapy and cisplatin for head and neck cancer / C. M. Anderson, C. M. Lee, D. P. Saunders [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2019. – Vol. 37, № 34. – P. 3256–3265.

90. Photoactivation of bone marrow mesenchymal stromal cells with diode laser: effects and mechanisms of action / M. Giannelli, F. Chellini, C. Sassoli [et al.] // *Journal of cellular physiology*. – 2013. – Vol. 228, № 1. – P. 172–181

91. Photobiomodulation with low-level laser therapy reduces oral mucositis caused by head and neck radio-chemotherapy: prospective randomized controlled trial / F. Marín-Conde, L. Castellanos-Cosano, J. Pachón-Ibañez [et al.] // *International journal of oral and maxillofacial surgery*. – 2019. – Vol. 48, № 7. – P. 917–923.

92. Pilot study on the efficacy of combined intraoral and extraoral low-level laser therapy for prevention of oral mucositis in pediatric patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation / M. Soto, R. V. Lalla, R. V. Gouveia [et al.] // *Photomedicine and laser surgery*. – 2015. – Vol. 33, № 11. – P. 540–546.

93. Portrait of inflammatory response to ionizing radiation treatment / F. M. DiMaggio, L. Minafra, G. I. Forte [et al.] // *Journal of inflammation*. – 2015. – Vol. 12, № 1. – Art. 14.

94. Postoperative volumetric modulated arc therapy for sinonasal cancer: Improved survival compared with 3D conformal radiation therapy / T. F. Moreau, L. Piram, R. Bellini [et al.] // *Head & neck*. – 2019. – Vol. 41, № 2. – P. 448–455.

95. Potential of optical coherence tomography for diagnosing mucositis in cancer of the nasal cavity and throat in the course of radio-and chemoradiotherapy / N. D. Gladkova, A. V. Maslennikova, I. V. Balalaeva [et al.] // *Voprosy onkologii*. – 2006. – Vol. 52, № 4. – P. 443–447.

96. Quantitative assessment of oral microstructural and microvascular changes in late oral radiation toxicity, using noninvasive in-vivo optical coherence tomography / B. Davoudi, D. Gasumova, K. Bizheva [et al.] // *Photonics & Lasers in Medicine*. – 2016. – Vol. 5, № 1. – P. 21–32.

97. Radiotherapy modality as a predictor of survival in hypopharyngeal cancer / S. Kılıç, S. S. Kılıç, W. D. Hsueh [et al.] // *Head & neck*. – 2018. – Vol. 40, № 11. – P. 2441–2448.

98. Radiotherapy plus cetuximab or cisplatin in human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (NRG Oncology RTOG 1016): a randomised, multicentre, non-inferiority trial / M. L. Gillison, A. M. Trotti, J. Harris [et al.] // *The Lancet*. – 2019. – Vol. 393, № 10166. – P. 40–50.

99. Randomised phase-III-trial of concurrent chemoradiation (CRT) for locally advanced head and neck cancer (stage III-IVB): Comparing dose reduced radiotherapy (63, 6 Gy) with paclitaxel/cisplatin to standard radiotherapy (70, 6 Gy) with fluorouracil/cisplatin / R. Fietkau, H. Iro, M. Hecht, B. Hofner // *Journal of clinical oncology*. – 2017. – Vol. 35. – Suppl. 15. – P. 6016.

100. Retrospective analysis of the impact of HPV status and smoking on mucositis in patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma treated with concurrent chemotherapy and radiotherapy / M. Vatca, J. T. Lucas, J. Laudadio [et al.] // *Oral oncology*. – 2014. – Vol. 50, № 9. – P. 869–876.

101. Schmitt, J. M. Optical coherence tomography (OCT): a review / J. M. Schmitt // *IEEE Journal of selected topics in quantum electronics*. – 1999. – Vol. 5, issue 4. – P. 1205–1215.

102. Sonis, S. T. The pathobiology of mucositis / S. T. Sonis // *Nature Reviews Cancer*. – 2004. – Vol. 4, № 4. – P. 277–284.

103. Spectrum of fungal infection in head and neck cancer patients on chemoradiotherapy / G. K. Singh, M. R Capoor, D. Nair, K. T. Bhowmik // *Journal of the Egyptian National Cancer Institute*. – 2017. – Vol. 29, № 1. – P. 33–37.

104. Systematic review of anti-inflammatory agents for the management of oral mucositis in cancer patients / O. Nicolatou-Galitis, T. Sarri, J. Bowen [et al.] // *Supportive care in cancer*. – 2013. – Vol. 21, № 11. – P. 3179–3189.

105. Systematic review of basic oral care for the management of oral mucositis in cancer patients / D. B. McGuire, J. S. Fulton, J. Park [et al.] // *Supportive care in cancer*. – 2013. – Vol. 21, № 11. – P. 3165–3177.

106. Systematic review of laser and other light therapy for the management of oral mucositis in cancer patients / C. Migliorati, I. Hewson, R. V. Lalla [et al.] // Supportive care in cancer. – 2013. – Vol. 21, № 1. – P. 333–341.

107. Systematic review of oral cryotherapy for management of oral mucositis caused by cancer therapy / D. E. Peterson, K. Ohn, J. Bowen [et al.] // Supportive care in cancer. – 2013. – Vol. 21, № 1. – P. 327–332.

108. The impact of radiation treatment time on survival in patients with head and neck cancer / T. Shaikh, E. A. Handorf, C. T. Murphy [et al.] // International journal of radiation oncology, biology, physics. – 2016. – Vol. 96, № 5. – P. 967–975.

109. The nuts and bolts of low-level laser (light) therapy / H. Chung, T. Dai, S. K. Sharma [et al.] // Annals of biomedical engineering. – 2012. – Vol. 40, № 2. – P. 516–533.

110. The potential effect of oral microbiota in the prediction of mucositis during radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma / X. X. Zhu, X. J. Yang, Y. L. Chao [et al.] // EBioMedicine. – 2017. – Vol. 18. – P. 23–31

111. The prevention of induced oral mucositis with low-level laser therapy in bone marrow transplantation patients: a randomized clinical trial / G .B. L. Silva, E. F. Mendonça, C. Bariani [et al.] // Photomedicine and laser surgery. – 2011. – Vol. 29, № 1. – P. 27–31.

112. The relationship between mucosal cyclooxygenase-2 (COX-2) expression and experimental radiation-induced mucositis / S. T. Sonis, K. E. O'Donnell, R. Popat [et al.] // Oral oncology. – 2004. – Vol. 40, № 2. – P. 170–176.

113. Three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT) versus intensity modulated radiation therapy (IMRT) in squamous cell carcinoma of the head and neck: a randomized controlled trial / T. Gupta, J. Agarwal, S. Jain [et al.] // Radiotherapy and oncology. – 2012. – Vol. 104, № 3. – P. 343–348.

114. Three-dimensional optical coherence tomography for optical biopsy of lymph nodes and assessment of metastatic disease / R. John, S .G. Adie, E. J. Chaney [et al.] // Annals of surgical oncology. – 2013. – Vol. 20, № 11. – P. 3685–3693.

115. Treatment of mucositis with combined 660-and 808-nm-wavelength low-level laser therapy reduced mucositis grade, pain, and use of analgesics: a parallel, single-blind, two-arm controlled study / R. G. Soares, L. C. Farias, A.S. da Silva Menezes [et al.] // *Lasers in medical science*. – 2018. – Vol. 33, № 8. – P. 1813–1819.

116. Variability of high-dose melphalan exposure on oral mucositis in patients undergoing prophylactic low-level laser therapy / G. H. Rodrigues, G. C. Jaguar, F. A. Alves [et al.] // *Lasers in medical science*. – 2017. – Vol. 32, № 5. – P. 1089–1095.

117. Variation of energy in photobiomodulation for the control of radiotherapy-induced oral mucositis: a clinical study in head and neck cancer patients / C. C. F. V. Guedes, S. A. J. de Freitas Filho, P. R. de Faria [et al.] // *International journal of dentistry*. – 2018. – Vol. 2018, № 1. – P. 1–6.

118. Villa, A. Mucositis: pathobiology and management / A. Villa, S. T. Sonis // *Current opinion in oncology*. – 2015. – Vol. 27, № 3. – P. 159–164.

119. Wearing, H.J. Keratinocyte growth factor signalling: a mathematical model of dermal-epidermal interaction in epidermal wound healing / H. J. Wearing, J. A. Sherratt // *Mathematical biosciences*. – 2000. – Vol. 165, №. 1. – P. 41–62.

120. Wide-field and long-ranging-depth optical coherence tomography microangiography of human oral mucosa (conference presentation) / W. Wei, W. J. Choi, S. Men [et al.] // *Lasers in Dentistry XXIV : proceedings of SPIE (The International Society for Optical Engineering)*. – 2018. – Vol. 10473. – P. 104730H.

121. Winslow, T. B. Oral Mucositis / T. B. Winslow, B. Niedzwecki, A. K. Singh // *Contemporary Oral Oncology* / ed. M. A. Kuriakose. – Springer, Cham, 2017. – P. 105–119. – ISBN 978-3-319-43857-3.