

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
ИМЕНИ И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

*На правах рукописи*



Комогорцева Валерия Евгеньевна

**Индивидуальная гигиена полости рта в комплексной  
стоматологической реабилитации пациентов,  
проходящих лечение по поводу онкологических заболеваний**

3.1.7. Стоматология

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Научные руководители:**

доктор медицинских наук, профессор

Макеева Ирина Михайловна

доктор медицинских наук, профессор

академик РАН

Решетов Игорь Владимирович

Москва – 2024

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	13
1.1. Общая картина осложнений со стороны органов и тканей полости рта, возникающих в ходе химиотерапевтического лечения онкологических заболеваний .....	13
1.2. Оральный мукозит: механизм развития, последствия .....	15
1.3. Профилактика и лечение орального мукозита .....	18
1.4. Зубные отложения и их роль в развитии заболеваний слизистой оболочки рта .....	23
1.5. Влияние химиотерапевтических препаратов на функцию слюнных желез.....	27
1.6. Взаимосвязь осложнений со стороны полости рта и качества жизни онкологических пациентов .....	30
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	32
2.1. Материалы исследования.....	32
2.1.1. Исследуемые группы.....	33
2.2. Методы исследования .....	35
2.2.1. Анкетирование пациентов .....	35
2.2.2. Клиническое исследование .....	36
2.2.2.1. Индексная оценка состояния зубов и тканей пародонта.....	38
2.2.2.2. Оценка увлажненности полости рта.....	42
2.2.2.3. Оценка взаимосвязи между препаратами для химиотерапевтического лечения и степенью тяжести орального мукозита .....	43
2.2.3. Лабораторные исследования.....	44
2.2.4. Обучение пациентов гигиеническому уходу за полостью рта.....	48
2.2.5. Статистическая обработка данных .....	50
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	52
3.1. Результаты анкетирования пациентов .....	52
3.2. Оценка распространенности поражения зубов кариесом .....	62

3.3. Оценка индекса уровня гигиены полости рта.....	65
3.4. Оценка папиллярно–маргинально–альвеолярного индекса.....	68
3.5. Оценка пародонтологического индекса Рассела (PI Russel, 1956).....	72
3.6. Оценка увлажненности полости рта.....	73
3.7. Результаты клинического осмотра .....	75
3.8. Результаты оценки качественной составляющей микрофлоры полости рта ..	77
3.9. Результаты оценки влияния разных групп химиотерапевтических препаратов на органы и ткани полости рта онкологических пациентов .....	79
3.10. Оценка взаимосвязи между степенью развития опухоли и осложнениями со стороны органов и тканей полости рта .....	85
3.11. Влияние гигиенического протокола на степень выраженности орального мукозита.....	91
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	95
ВЫВОДЫ .....	100
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	102
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	103
ПРИЛОЖЕНИЕ А. АНКЕТИРОВАНИЕ .....	122

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Заболеваемость онкологической патологией ежегодно растет во всем мире и в Российской Федерации, в частности. Так, по данным на 2010 год в Российской Федерации впервые онкологический диагноз установлен у 469.2 тыс. человек, а в 2018 году — у 624.7 тысяч человек [19].

Помимо врачей-онкологов, пациенты, проходящие противоопухолевое лечение, нуждаются в помощи и курировании врачами других специальностей, в том числе, врачами-стоматологами, которые обладают достаточной квалификацией и имеют опыт работы с пациентами с заболеваниями слизистой оболочки рта [31]. Это обусловлено высоким уровнем выявляемости осложнений со стороны полости рта, возникающих во время химио- и/или лучевой терапии [81, 87].

Наиболее часто встречающимся осложнением среди пациентов, проходящих химиотерапевтическое лечение, является оральный мукозит [81]. По данным Lalla R.V. и соавторов (2014), с ним сталкивается от 20 до 80 процентов пациентов [87]. Согласно исследованию Rubinstein E.V. и соавторов в 2004 году, оральный мукозит встречается у 100% пациентов, получающих высокодозную химиотерапию [54].

Проявления орального мукозита приводят к трудностям при глотании, формировании речи, а также причиняют пациентам физическую боль [153]. Важно отметить, что не всегда жалобы пациентов на боль и дискомфорт сопряжены с наличием клинических проявлений мукозита: от гиперемии до изъязвлений слизистой оболочки рта.

Наряду с нарушением целостности и функций слизистой оболочки рта, онкологические пациенты сталкиваются с дисгевзией, ксеростомией, нарушением питания, приводящим к значительной потере веса [149].

Изучение оральной микрофлоры онкологических пациентов демонстрирует увеличение колоний условно-патогенных и патогенных микроорганизмов родов

*Streptococcus*, *Veilonella*, *Candida* в ходе противоопухолевого лечения [116]. Это связано с повреждением некератинизированных участков слизистой оболочки рта и снижением уровня нейтрофилов под воздействием химиотерапевтических препаратов [134]. Исследование микробиома буккального эпителия пациентов с раком молочной железы Narens J.J. и соавт. (2010) показало, что через 2 недели после начала химиотерапии в мазках обнаруживается 25 видов микроорганизмов, которые не были выявлены до начала терапии [94].

Нарушение микробного баланса может приводить к развитию более тяжелой степени орального мукозита. Так, в работе de Mendonça R.M. и соавт. (2012) изучался оральный микробиом пациентов педиатрического отделения с острым лимфобластным лейкозом. Ученые установили положительную зависимость между количеством частиц грибов рода *Candida* и степенью тяжести орального мукозита [112]. Эти данные свидетельствуют о необходимости контроля микробного состава для предупреждения осложнений в полости рта.

Ведущая роль в развитии воспалительных заболеваний полости рта принадлежит микроорганизмам зубной бляшки и зубного налета (биопленки) [35]. Целостность слизистой оболочки рта, ее способность противостоять агрессивному воздействию токсинов микроорганизмов напрямую зависит от местного иммунитета [41]. Достоверно установлено, что препараты химиотерапии снижают активность иммунной системы, что формирует уязвимость органов и систем перед повреждающими агентами [20]. Воздействие химиотерапевтических препаратов негативно влияет на защитную и барьерную функции слизистой оболочки рта.

В связи с многообразием применяемых для химиотерапии лекарственных препаратов, а также применением различных схем для лечения онкологических заболеваний необходимо проведение сравнительной оценки между применяемыми препаратами и степенью тяжести осложнений со стороны полости рта, возникающих в ходе их применения. Также необходимо определить, что оказывает наибольшее влияние на состояние полости рта онкологических пациентов в период химиотерапевтического лечения: применяемые препараты или стоматологический и гигиенический статус полости рта.

Таким образом, в связи с актуальностью проблемы, необходима разработка единого протокола гигиенического ухода за полостью рта онкологических пациентов в период противоопухолевого лечения, который будет включать в себя методику использования средств индивидуальной гигиены, позволяющую без лишней травматизации осуществлять надлежащий контроль биопленки полости рта.

В основе научно-клинического исследования должны лежать данные литературы, собственные клиничко-лабораторные исследования, анкетирование пациентов, результаты анализа которых могут способствовать повышению качества жизни пациентов в период прохождения химиотерапевтического лечения.

### **Степень разработанности темы исследования**

Проблема необходимости контроля гигиенического состояния полости рта онкологических пациентов изучена многими авторами. Отмечены сложности в осуществлении гигиенического ухода из-за тяжелого физического и психоэмоционального состояния пациентов. Значимость проблемы описана российскими и зарубежными авторами в научных статьях, представлена на научных конференциях, а также обусловлена частотой развития осложнений со стороны полости рта у пациентов онкологических отделений. Несмотря на достаточное количество проведенных в Российской Федерации исследований и опубликованных по их результатам статей, клинические рекомендации, содержащие актуальные данные по предупреждению развития осложнений химиотерапевтического лечения со стороны органов и тканей полости рта, отсутствуют, что требует дополнительного сбора данных и их отражения в единой публикации.

## **Цели и задачи**

Повышение эффективности профилактики и стоматологической реабилитации пациентов, проходящих лечение по поводу онкологических заболеваний, на основании разработки индивидуального протокола гигиены полости рта.

В ходе написания данной работы были поставлены следующие **задачи**:

1. На основании анкетирования установить поведенческие привычки и факторы, влияющие на стоматологический статус онкологических пациентов.
2. Дать оценку стоматологического статуса пациентов перед началом химиотерапевтического лечения и по его завершении.
3. Провести анализ стоматологических осложнений в зависимости от степени развития новообразования согласно международной классификации стадий злокачественных новообразований (TNM).
4. Выявить влияние комбинаций химиотерапевтических препаратов на вид осложнений со стороны органов и тканей полости рта.
5. Оценить эффективность нормализации гигиенического статуса и санации полости рта как метода уменьшения степени тяжести орального мукозита во время химиотерапии.

## **Научная новизна**

1. Уточнены особенности стоматологического статуса онкологических пациентов до и по завершении химиотерапевтического лечения.
2. Проведен анализ между онкологическим диагнозом и осложнениями, возникающими со стороны органов и тканей полости рта.
3. Уточнены данные по поводу комбинаций химиотерапевтических препаратов и возможностей их влияния на степень тяжести орального мукозита.

## **Теоретическая и практическая значимость работы**

1. Установлен стоматологический статус онкологических пациентов до и после противоопухолевого лечения.
2. Определены местные и общие факторы риска, оказывающие влияние на развитие осложнений со стороны органов и тканей полости рта.
3. Установлены особенности микрофлоры полости рта онкологических пациентов до и после химиотерапевтического лечения.
4. Подтверждена эффективность применения гигиенического протокола для поддержания индивидуальной гигиены полости рта в период прохождения химиотерапевтического лечения.

## **Методология и методы исследования**

Научное исследование выполнено в период 2020–2023 гг. на кафедре терапевтической стоматологии Института стоматологии имени Е.В. Боровского и на базе Клиники онкологии, реконструктивной хирургии и радиологии Сеченовского Университета. Лабораторные исследования проведены в Межклинической клинико-диагностической лаборатории Сеченовского Университета. В теоретическом плане для проведения исследования использована научная литература российских и международных баз, патентные разработки, клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации и международные рекомендации по сопровождению и стоматологической поддержке онкологических пациентов в период химиотерапевтического лечения, временные протоколы диагностики, передовая аппаратура для изучения образцов микрофлоры полости рта.

В практическом плане исследовались пациенты, готовящиеся и проходящие химиотерапевтическое лечение по поводу онкологических заболеваний; стоматология, онкология, как сфера медицинской деятельности. Предмет исследования: женщины и мужчины — пациенты с онкологическими заболеваниями, тест — объекты микрофлоры полости рта.

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

1. Установленные до начала противоопухолевого лечения значения индекса распространенности поражения зубов кариесом (далее - индекс КПУ) в пределах от  $7,3 \pm 5,2$  до  $12,4 \pm 5,5$  (средний и высокий уровень интенсивности соответственно); значения индекса уровня гигиены полости рта (далее - индекс ОНI-S) в пределах от  $1,6 \pm 1,1$  до  $3,4 \pm 1,3$  (неудовлетворительный и плохой уровень гигиены соответственно); значения пародонтологического индекса Рассела (далее - PI Russel) в пределах от 1,2 (0,1) до 2,8 (1,9), что соответствует средней степени заболеваний пародонта, требуют признать неудовлетворительным стоматологический и гигиенический статус онкологических пациентов.

2. Наиболее негативное влияние на состояние органов и тканей полости рта оказывают схемы химиотерапевтического лечения с включением 5-фторурацила и оксалиплатина. Комбинация 5-фторурацил+доцетаксел+цисплатин приводит к развитию негативных явлений (боль, жжение, кровоточивость десен) в 86,4% случаев; оксалиплатин+капецитабин — в 83,3% случаев; 5-фторурацил+оксалиплатин+доцетаксел — в 68,8% случаев; 5-фторурацил+оксалиплатин+иринотекан — в 61,5% случаев.

3. При следовании гигиеническому протоколу, у пациентов с вышеуказанными схемами химиотерапевтического лечения, отмечается снижение риска развития как воспалительных процессов в тканях пародонта, так и орального мукозита. Согласно значениям пародонтологического индекса Рассела (PI Russel, 1956), в группе заболеваний челюстно-лицевой области (далее – ЧЛЮ) степень воспалительных процессов снизилась на 25%, в группе заболеваний желудочно-кишечного тракта (далее – ЖКТ) — на 54,5%, в группе заболеваний молочной железы (далее – МЖ) — на 58,3%.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертация соответствует паспортам научных специальностей 3.1.7. Стоматология, отрасли наук – медицинские науки, а также области исследования

согласно пунктам 2 и 5 паспорта специальности «Стоматология»; 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, отрасли наук – медицинские науки, а также области исследования согласно пункту 3 паспорта специальности «Онкология, лучевая терапия».

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

Выполненное исследование имеет высокую степень достоверности, поскольку было выполнено с использованием актуальных клинических и лабораторных методик. Результаты исследования были доложены на XXIII Международном конгрессе «Здоровье и образование в XXI веке» (г. Москва, 16–19 декабря 2021 года), X Юбилейном Международном конгрессе по заболеваниям органов головы и шеи (г. Москва, 25–28 мая 2022 года). Апробация диссертации состоялась на заседании на совместном заседании кафедры терапевтической стоматологии Института стоматологии имени Е.В. Боровского, кафедры онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), состоявшемся 2 февраля 2024 года.

### **Внедрение результатов в практику**

Результаты данного исследования используются в практической деятельности отделения терапевтической стоматологии и учебно-методической работе со студентами, ординаторами, аспирантами кафедры терапевтической стоматологии Института стоматологии имени Е.В. Боровского, а также в научно-практической деятельности Института кластерной онкологии имени Л.Л. Левшина ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет).

### **Личный вклад автора**

Автором был проведен анализ российской и международной научной литературы в области изучения осложнений со стороны органов и тканей полости рта, возникающих в период химиотерапевтического лечения по поводу онкологических заболеваний, поддержки онкологических пациентов со стороны врачей–стоматологов. Данные были систематизированы, что позволило сформулировать цель и задачи научно–исследовательской работы, а также дизайн предстоящего исследования. На клиническом этапе автор самостоятельно осуществляла анкетирование, осмотр, сбор анамнеза у пациентов, готовящихся к химиотерапевтическому лечению, которые были включены в исследование. Для этапа анкетирования автором была разработана аналитическая анкета для пациентов, состоящая из 30 вопросов. Автором была проведена оценка ответов респондентов и составлены диаграммы, демонстрирующие полученные результаты. Для оценки стоматологического статуса онкологических пациентов автор самостоятельно проводила клиническое, инструментальное обследование. Для выявления особенностей течения онкологического заболевания и его возможного влияния на состояние органов и тканей полости рта, автором были проанализированы медицинские карты пациентов, находящихся на лечении в отделении противоопухолевой терапии. Автором был разработан протокол гигиенического ухода за полостью рта в период химиотерапевтического лечения, проведено его внедрение в лечебный процесс, а также, объективно подтверждена необходимость его применения в период онкологического лечения. Автором осуществлен сбор и передача образцов микрофлоры полости рта для их лабораторного исследования. Автором лично проведена систематизация полученных данных, анализ, статистическая обработка результатов научного исследования, клинических и лабораторных данных. По результатам статистического анализа автором самостоятельно сформулированы научные выводы и составлены практические рекомендации.

### **Публикации по теме диссертации**

По результатам исследования опубликовано 3 научные работы в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертационная работа изложена на 123 страницах машинописного текста, состоит из введения, 4 глав, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, приложения. Список литературы содержит 155 источников из них 42 отечественных и 113 зарубежных авторов. Диссертационная работа содержит 33 таблицы и иллюстрирована 41 рисунком.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### **1.1. Общая картина осложнений со стороны органов и тканей полости рта, возникающих в ходе химиотерапевтического лечения онкологических заболеваний**

Осложнения со стороны органов и тканей полости рта в ходе химиотерапевтического лечения имеют высокую распространенность. При применении химиотерапии в стандартных дозах вероятность развития осложнений составляет от 20 до 80%, при высокодозной химиотерапии достигает 100% [54, 81, 87].

Российские и зарубежные авторы выделяют факторы, способные влиять на вероятность возникновения осложнений и степень их проявления. Их можно разделить на системные и местные. К системным относят: тип препаратов, применяемых для химиотерапии, угнетение функций иммунной системы, длительное употребление алкоголя и табака в течение жизни, системные заболевания (сахарный диабет, ВИЧ-инфекция, заболевания сердечно–сосудистой системы, болезни почек) [74, 77, 117, 118, 130].

По данным Marylin J. Dodd и соавторов (1999), возраст пациентов также играет роль в развитии осложнений: наиболее часто с ними сталкиваются пациенты в возрасте до 20 лет и после 65 лет [117]. Существуют и гендерные различия в развитии осложнений: у женщин риск выше [102]. К местным факторам относят стоматологический статус, несостоятельные протезы, нависающие края пломб, низкий уровень индивидуальной гигиены, а также частые рецидивы заболеваний слизистой оболочки рта в анамнезе (герпетический стоматит, кандидоз, афтозный стоматит) [74, 77, 117].

Стоит отметить, что среди всех химиотерапевтических препаратов особое внимание с точки зрения прогнозирования осложнений со стороны органов и

тканей полости рта представляют 5-фторурацил, метотрексат, доксорубицин [50, 102]. Основной проблемой применения химиотерапевтических препаратов является их высокая цитотоксичность. 5-фторурацил — противоопухолевое средство, относящееся к группе метаболитов. Фторурацил нарушает синтез ДНК, стимулирует образование РНК несовершенной структуры, чем угнетает деление опухолевых клеток [40]. 5-фторурацил широко используется для лечения опухолей желудочно-кишечного тракта, груди, головы и шеи [40, 51]. Изучение патогенеза воздействия 5-фторурацила на мышах продемонстрировало, что препарат вызывает атрофию клеток слизистой оболочки рта, угнетая пролиферацию, увеличивая гибель клеток, активируя выброс провоспалительных медиаторов, а также снижает барьерную функцию слизистой оболочки рта [50, 51]. Генетические факторы могут оказывать влияние на развитие орального мукозита на фоне 5-фторурацила. Гены могут оказывать влияние на ферменты, метаболизирующие химиотерапевтические препараты. Так, дефект дигидропиримидин дигидрогеназы может увеличивать потенциальный токсический эффект 5-фторурацила [102, 125]. Метотрексат — цитостатический препарат из группы антиметаболитов, антагонистов фолиевой кислоты. Блокируя синтез тетрагидрофолата, препарат нарушает синтез ДНК, что приводит к остановке пролиферативных процессов в клетке [111]. Метотрексат относят к жизненно важным препаратам Всемирной организации здравоохранения и применяется для лечения острых лимфобластных лейкозов, опухолей нервной системы, остеосаркомы и ряда аутоиммунных заболеваний [32]. Доксорубицин — цитотоксический антрациклиновый антибиотик, вызывающий структурные изменения нуклеотидных оснований, что ингибирует репликацию нуклеотидов и активность ДНК- и РНК-полимераз. Именно это приводит к развитию токсического воздействия на различные органы. Доксорубицин применяется для лечения рака молочной железы, рака пищевода, рака желудка, злокачественных опухолей головы и шеи, рак яичников, рака шейки матки и ряда других новообразований [99].

## 1.2. Оральный мукозит: механизм развития, последствия

Оральный мукозит является наиболее распространенным осложнением химиотерапевтического лечения. Это сложный многокомпонентный процесс повреждения структур слизистой оболочки рта, возникающий в ответ на токсическое воздействие химиотерапевтических препаратов или лучевого излучения [87, 54, 102, 117, 130]. Проявления орального мукозита могут варьировать от эритемы до язвы и некроза слизистой оболочки рта. Отсутствие надлежащей помощи пациентам с оральным мукозитом может приводить к увеличению сроков госпитализации и смене тактики лечения [77, 87, 102].

Патогенез развития орального мукозита включает несколько этапов: инициация, трансдукция сигнала (запуск каскада воспалительных реакций), усиление сигнала, формирование язвы, заживление [70, 102, 105, 129]. Фаза инициации начинается повреждением структуры ДНК клеток базального слоя эпителия слизистой оболочки рта, это лишает их способности к пролиферации и нарушает закономерности клеточного обмена. При первичном ответе на повреждение наблюдается активация факторов транскрипции, происходит усиление регуляции провоспалительных цитокинов, модуляторов цитокинов, молекул адгезии, стресс-реактантов и матриксных металлопротеиназ. Это приводит к истончению эпителия и разрушению слизистой оболочки полости рта, вызванному повреждением тканей и гибелью клеток [70, 126, 127, 128]. Усиление сигнала — это способность некоторых молекул, присутствующих в предыдущих фазах, потенцировать и усиливать повреждение ткани [75, 106, 129].

Среди всех классификаций орального мукозита наибольшее распространение получила классификация, предложенная Всемирной Организацией Здравоохранения [102]. Уровень 0 — нет проявлений, уровень I — эритема и болезненность, уровень II — изъязвление, возможность есть твердую пищу, уровень III — изъязвление, обуславливающее необходимость жидкого питания, IV — изъязвление, не позволяющее питаться через рот.

Клинические проявления орального мукозита начинаются с эритемы или исключительно с жалоб пациента на ощущение сухости и жжения в полости рта. Стоит учитывать, что в некоторых случаях клиническая картина не приобретает более тяжелых форм [106]. Другая часть пациентов подвергается развитию следующих форм орального мукозита, которые манифестируют болезненными язвами, что усложняет функции глотания и процесс потребления пищи. Согласно исследованию Elting и соавт. (2007 год), в связи с нарушением процесса приема пищи пациенты с онкологическими заболеваниями головы и шеи, при наличии орального мукозита, могут терять до 5% массы тела в процессе лечения [87, 119]. Язвы, присущие оральному мукозиту, отличаются от язв, вызванных афтозным стоматитом и травмой. Такие язвы не имеют четкой границы, что связано с недостатком провоспалительных цитокинов. Локализация может быть совершенно разной, но чаще всего это слизистая оболочка щеки, дно полости рта, мягкое нёбо, боковые поверхности языка [51, 87, 102].

Наиболее значимым для пациента симптомом орального мукозита является появление язв. Язвы колонизируются как грамположительными, так и грамотрицательными бактериями, присутствующими в полости рта [127]. Продукты бактериального метаболизма могут усиливать повреждение слизистой оболочки рта и стимулировать дополнительный выброс провоспалительных цитокинов. Заживление язвенных поражений при оральном мукозите происходит спонтанно и требует ряда биологических процессов, возникающих в подслизистом слое [84, 105, 126, 127].

Предотвращение развития язвенных поражений позволяет снизить вероятность развития болевого синдрома, длительность госпитализации и необходимость использования зонда для кормления [127]. Язвы при оральном мукозите являются глубокими и подвержены быстрой колонизации микроорганизмов. Бактерии на поверхности язвы являются активными участниками процесса развития мукозита. Компоненты клеточной стенки бактерий (липополисахариды, липотейхоевая кислота, антигены и альфа-глюканы) проникают в подслизистый слой, инфильтрированный макрофагами, что

стимулирует их к дальнейшей секреции провоспалительных цитокинов [72, 127, 148]. У пациентов с гранулоцитопенией существует риск того, что интактные бактерии могут проникнуть в подслизистые сосуды, вызывая бактериемию или сепсис [48].

Большинство исследователей свидетельствует о самостоятельном разрешении орального мукозита по завершении химиотерапевтического лечения [48, 54, 72, 125, 129]. Рассасывание язвы является результатом активного биологического процесса, в котором передача сигналов от внеклеточного матрикса подслизистого слоя управляет пролиферацией, миграцией и дифференцировкой эпителиальных клеток, граничащих с язвой. Дезорганизация внеклеточного матрикса является вероятной причиной случаев, когда сроки заживления увеличиваются или, в редких случаях, язва не заживает [127, 131].

У пациентов, получающих химиотерапию, мукозит обычно является острым состоянием. Первые симптомы появляются примерно через 3–5 дней после начала введения препарата, изъязвление отмечается по завершении первой недели и проходит в течение 2 недель после завершения терапии [96, 127, 129].

Серьёзнейшей проблемой при оральном мукозите является болевой синдром [75, 81, 87, 153, 154]. Существуют стратегии для профилактики и помощи пациентам с данной проблемой [68]. Согласно рекомендациям, разработанным группой ученых MASCC/ISOO (Multinational Association of Supportive Care in Cancer and International Society of Oral Oncology), применяется системное и местное обезболивание. В тяжелых случаях системно используются опиоидные анальгетики. В случаях умеренной степени тяжести местно применяются доксепин, морфин, лидокаин, бензокаин, дифенгидрамин [67, 73, 75, 85, 107, 115]. Применение препаратов для уменьшения нейропатической боли рекомендовано при подтверждении того факта, что боль связана непосредственно с повреждением тканей при оральном мукозите и развивается по нейропатическим механизмам [115, 154]. Также существуют данные о том, что применение препаратов искусственной слюны может положительно влиять на уменьшение болевых реакций при наличии язв [68].

Осложнения со стороны органов и тканей полости рта, возникающие в ходе химиотерапевтического лечения, могут оказывать серьезное влияние на психоэмоциональный статус пациента. Так, в исследовании И.Г. Романенко и соавт. (2019 год) указано, что у 60% обследованных пациентов выявлено тревожно-обсессивно-фобическое состояние, которое оказывало влияние на обменные процессы и вызвало дисбаланс в системе гемостаза [36].

### **1.3. Профилактика и лечение орального мукозита**

На протяжении двух последних десятилетий научное сообщество проводит лабораторные и клинические исследования, направленные на формирование алгоритмов для контроля орального мукозита. Их целью является предотвращение развития тяжелых стадий данной патологии, что позволит не вносить изменений в схему химиотерапевтического лечения и давать положительные прогнозы онкологическим пациентам [87].

Наиболее целостно результаты крупных мировых исследований по контролю орального мукозита изложены в рекомендациях MASCC/ISOO (Multinational Association of Supportive Care in Cancer and International Society for Oral Oncology / Многонациональной ассоциации поддерживающей терапии при раке и Международного сообщества онкологии полости рта). Данное сообщество впервые опубликовало рекомендации в 2004 году, затем они были обновлены в 2009 и 2014 годах. На данный момент наиболее актуальными являются клинические рекомендации 2020 года [91].

Все рекомендации можно разделить на 7 категорий: базовый уход за полостью рта; применение противовоспалительных агентов; фотобиомодуляция, криотерапия, антимикробные, покрывающие агенты, анестетики и анальгетики; факторы роста и цитокины; природные и другие агенты. Учитывая, что тема

научно–квалификационной работы посвящена влиянию химиотерапии, далее описаны рекомендации относительно этого метода лечения.

Согласно данному руководству, базовый уход за полостью рта предусматривает следующее: повышение осведомленности пациентов о важности гигиенического ухода за полостью рта; применение мультиагентных комбинированных протоколов для ухода за полостью рта, что включает различные ополаскиватели, щетки и процедуры по очищению межзубных промежутков; контроль со стороны стоматологов до и во время онкологического лечения. Группа разработчиков руководства предупреждает о недостатке высокоуровневых исследований на тему ухода за полостью рта и обучения ему пациентов в ходе онкологического лечения. Несмотря на это, ученые отмечают, что данная тактика потенциально может снижать риск присоединения одонтогенной инфекции. Стоит отметить, что в данном разделе также была рассмотрена возможность применения растворов на основе соли и соды для профилактики и лечения орального мукозита. Из-за ограниченных научных данных эти растворы не входят в официальные рекомендации. Но эксперты дополняют заключение мнением о том, что инертные, нераздражающие растворы могут улучшать состояние слизистой оболочки рта и повышать комфорт пациентов.

Интересным является отсутствие в данных рекомендациях использования растворов «искусственной слюны» для устранения симптомов ксеростомии и предотвращения развития тяжелых форм мукозита. Это обусловлено недостатком научных данных [91].

Применение противовоспалительных агентов довольно ограничено: применение хлоргексидина допустимо только при наличии подтвержденных инфекционных поражений. В перечень рекомендованных для профилактики и лечения орального мукозита средств данный препарат не входит [57, 121]. Однако существуют противоречащие этим данные о положительной роли хлоргексидина в предупреждении развития тяжелых форм орального мукозита [61, 104]. Исследование Nurell L. и соавт. (2019) 68 педиатрических пациентов, проходящих химиотерапевтическое лечение показало, что применение хлоргексидина может

быть актуально, когда механическая чистка зубов сопровождается ярким болевым синдромом [147]. Согласно рекомендациям MASCC/ISOO с этой целью наиболее обосновано применение ополаскивателей на основе бензидамина для пациентов, получающих лучевую терапию (<50 Гр) и химиотерапию [137].

При использовании фотобиомодуляции рекомендована интраоральная фотобиомодуляционная терапия с применением низкочастотного лазера для предупреждения орального мукозита у взрослых пациентов при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в сочетании с высокодозной химиотерапией, а также для пациентов с опухолями головы и шеи, получающих комплексное лучевое и химиотерапевтическое лечение [139, 143].

Криотерапия является оптимальным методом для ограничения поступления токсических веществ по кровеносным сосудам. Под воздействием низкой температуры сосуды сокращаются, что уменьшает повреждение слизистой оболочки рта.

Согласно актуальным данным оральная криотерапия в режиме 30 минут рекомендована при болюсном введении 5-фторурацила [142].

Применение анестетиков и анальгетиков предполагает ополаскивания полости рта 0.2% раствором морфина и рекомендовано при болевом синдроме на фоне орального мукозита для пациентов, получающих химиотерапию для лечения опухолей головы и шеи. При этом системное и местное применение сукральфата не рекомендовано для устранения болевого синдрома [136].

Факторы роста и цитокины используются в форме интравенозного введения факторов роста кератиноцитов-1 и рекомендовано для предупреждения орального мукозита при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в сочетании с высокодозной химиотерапией [138].

Природные и другие агенты используются следующим образом. Руководство рекомендует применение глутамин для профилактики орального мукозита у пациентов, получающих химиотерапию для лечения опухолей головы и шеи. Данная рекомендация основана на двух рандомизированных контролируемых исследованиях, которые показали, что применение глутамин в форме таблеток в

дозировке 10–30 мг эффективно для профилактики орального мукозита. При этом указано, что требуется особое внимание при применении глутамина в связи с высоким уровнем смертности пациентов в исследовании R. Pytlis и соавт. (2002), участниками которого были пациенты, получающие трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток [132]. Для данной группы пациентов применение глутамина не показано.

Несмотря на то, что слюна является лубрикантом, что защищает слизистую оболочку рта от повреждений, а также содержит эпидермальный и фактор роста фибробластов, что может стимулировать заживление ран, эффективность жевательной резинки в качестве стимулятора слюноотделения для предупреждения развития орального мукозита не доказана. Важно отметить, что исследование, обосновывающее данное утверждение проведено на педиатрических пациентах с гематологическими заболеваниями и солидными опухолями, получающими химиотерапии [141]. При этом руководство не препятствует применению жевательной резинки для стимуляции слюноотделения, освежения полости рта или просто для удовольствия.

В руководстве MASCC/ISOO рекомендовано применение меда в виде аппликаций на слизистую оболочку рта для предупреждения увеличения степени тяжести орального мукозита. Однако на данный момент это лишь предположение. Существуют данные о сравнительном анализе аппликаций витамина E, меда, хлоргексидина. Исследователи сообщают об антибактериальной активности меда в отношении антибиотико–резистентных бактерий. Мед может быть использован как средство для заживления ран, в том числе ожоговых, а также для эпителизации язв в полости рта [61].

Важнейшим этапом в профилактике осложнений со стороны полости рта в ходе химиотерапевтического лечения является предварительная санация и элиминация факторов риска [54, 74, 77, 87, 117, 149, 153].

Вопрос гигиенического ухода за полостью рта во время химиотерапевтического лечения рассмотрен многими авторами, но для целостности картины необходимо дальнейшее изучение. Обучение уходу за

полостью рта, контроль за онкологическими пациентами со стороны стоматологов снижает вероятность развития орального мукозита [37, 64, 97]. Для контроля за биопленкой необходимо использование зубной щетки с мягкой щетиной, ее регулярная замена, применение флосса для очищения межзубных промежутков [91, 97, 108].

Актуальным вопросом в профилактике осложнений на фоне орального мукозита является обработка уже имеющих поражения слизистой оболочки рта в самой начальной стадии, а также возможность оказывать помощь пациентам с ограничением открывания рта. Российскими учеными предложен метод применения пластин на растительной основе с предварительным шприцеванием раствором «Тонзинала» с добавлением облепихового масла не менее 10 раз в течение суток [12]. Интересным является сам способ применения пленок Диплен-Лента и пластин «ЦМ-1». Исследования показали, что данная методика является эффективной даже при отсутствии прямого контакта пластин и поражений слизистой оболочки рта. При растворении пленки и пластины оказывают свое действие на всю полость рта. Достаточным является закладывание пластин в преддверие полости рта со стороны щеки. Рекомендованное время выдержки — не менее 3 часов днем и на ночь [12, 37]. Данная методика позволяет оказывать качественную помощь пациентам с нарушением открывания полости рта, облепиховое масло позволяет добиться обезболивания. Исследование позволило улучшить гигиенический статус пациентов на 67%, снизить сухость на 56%, снизить жжение на 45% [1, 37].

Несмотря на то, что использование средств на основе растительных экстрактов на данный момент не входит в основные зарубежные рекомендации по профилактике и лечению мукозита, ученые рассматривают данное направление как перспективное и продолжают исследования. В зарубежных исследованиях проводятся испытания растительных экстрактов, которые не имеют широкого распространения в российском научно-практическом мире, однако многие из них оказывают положительное влияние на профилактику и лечение орального мукозита. Так, применение экстрактов жасмина крупноцветкового (*Jasminum*

*grandiflorum*), фикуса дельтовидного (*Ficus deltoidea*), куркумина и биксы аннатовой (*Bixina orellane*) значительно уменьшает размер язв [62]. Положительные эффекты отмечены при использовании растительных препаратов на основе цветков ромашки, коры дуба, травы тысячелистника, травы хвоща, травы одуванчика лекарственного, листьев грецкого ореха [29]. Отмечено, что средства растительного происхождения обладают противовоспалительными и анальгезирующими свойствами и не связаны с большим количеством побочных эффектов. Так, препараты на основе ромашки аптечной (*Matricaria chamomilla*) связаны с профилактикой развития язв, предотвращением развития тяжелых форм мукозита и избавлением пациентов от боли [93].

Положительная динамика при профилактике и лечении мукозита отмечается при использовании препаратов на основе цинка. Цинк стимулирует синтез белковых соединений и стабилизирует состояние мембран клеточных стенок. Исследовано применение цинка в разных формах: ополаскивателей для полости рта на основе хлорида цинка [59, 60, 140], паст для местного применения на основе оксида цинка [65], капсул и таблеток с цинком [63, 71, 114, 140]. Большинство исследователей отмечает преимущества использования цинка не только для борьбы с тяжелыми формами мукозита, но и для профилактики появления элементов на неповрежденной слизистой оболочке рта [59, 60, 63]. Однако существует противоположное мнение, отрицающее эффективность препаратов на основе цинка в качестве предупредительной меры для развития мукозита [44, 88, 145, 155].

#### **1.4. Зубные отложения и их роль в развитии заболеваний слизистой оболочки рта**

Роль зубных отложений в развитии заболеваний слизистой оболочки рта огромна. Именно они являются одним из основных этиологических факторов [8,

13, 14, 17]. Предшествующим любому микробному образованию в полости рта является этап формирования биопленки. Биопленка представляет собой организованное сообщество взаимодействующих организмов, структура которого значительно повышает выживаемость и устойчивость микроорганизмов [25, 42, 76, 90]. Вне структуры биопленки микроорганизмы существуют в так называемом планктонном виде, что делает их уязвимыми перед действием защитных систем макроорганизма, механическим или медикаментозным воздействием. Обсеменяя инертные поверхности, микроорганизмы инкапсулируются самостоятельно секретлируемыми полимерами, формируя устойчивые матриксные сообщества [98]. Микроорганизмы биопленки демонстрируют более высокую антибиотикорезистентность в сравнении с планктонными, что влияет на течение острых и хронических инфекционных заболеваний, а также на развитие осложнений в области установленных имплантатов [49, 55, 78, 79, 101, 103, 133, 135, 152]. Одни и те же микроорганизмы проявляют разные свойства и демонстрируют различную экспрессию генов в зависимости от формы жизнедеятельности: планктонной или в виде биопленки [49, 100].

Формирование биопленки — это сложный динамический процесс. Каждый микроорганизм имеет свой уникальный механизм адгезии через жгутики, пили, белки и полисахаридные адгезины [76, 103]. После прикрепления к биотической или абиотической поверхности микроорганизмы объединяются друг с другом, формируют устойчивые связи и размножаются до наступления стадии дисперсии — обретения микроорганизмом вирулентности и выхода из сообщества биопленки [56]. Именно этот этап является началом развития инфекционно-воспалительных заболеваний в организме человека. Устойчивость биопленки обеспечивается благодаря внеклеточным полимерным веществам (ВПВ), которые способствуют защите, адгезии, стабильности и пищевым взаимодействиям внутри сообщества [92]. Матрикс биопленки на 91% состоит из воды, 5% приходится на микробную составляющую, 2% на ВПВ, еще 2% на ДНК, РНК и белки [103].

Зубной налет представляет собой полимикробную биопленку, являющуюся основной причиной инфекционных заболеваний полости рта. Широко известно,

что в структуру зубного налета входит около 90% всей микрофлоры полости рта — большинство представлено стрептококками, актиномицетами, лактобациллами [5]. Важную роль в формировании зубного налета играют индивидуальные особенности человека: вредные привычки, образ жизни, тип питания, прием лекарственных препаратов и т.д. [18]. Низкое качество гигиенического ухода за полостью рта приводит к увеличению толщины зубного налета, что нарушает микробный гомеостаз и повышает риск развития заболеваний [27].

Механическое удаление биопленки является важным фактором для предупреждения развития воспалительных заболеваний пародонта и разрушения твердых тканей зуба. Важно отметить, что при сравнении противомикробной эффективности общепризнанного антисептика хлоргексидина (0.12%, 0.2%) и механического удаления биопленки, наибольшую эффективность показывает именно комбинация данных методов, что подтверждает важность обучения населения гигиеническому уходу за тканями и органами полости рта [66].

Учитывать состояние микрофлоры полости рта при изучении заболеваний слизистой оболочки рта необходимо в связи с тем, что только 20–25% микроорганизмов осуществляют жизнедеятельность на поверхности зубов, остальные обсеменяют слизистую оболочку [26].

Полость рта имеет огромное разнообразие микроорганизмов: по последним данным количество их видов превышает 700 [22, 146]. Такое видовое разнообразие делает полость рта второй по населенности микроорганизмами средой организма человека после кишечника [151]. Среди всей флоры выделяют 50–200 видов, которые имеют наибольшую распространенность и встречаются фактически у каждого человека. Их подразделяют на микроорганизмы, обсеменяющие поверхность зубов (выше уровня десны), и обитающих ниже уровня десны анаэробов. К первым относят *Actinomyces*, *Campilobacter*, *Carpocytophaga*, *Corynebacterium*, *Fusobacterium*, *Granulicatella*, *Neisseria*, *Prevotella*, *Streptococcus*, *Veilonella*. Ко второй группе относят *Filifactor*, *Fusobacterium*, *Parvimonas*, *Porfyromonas*, *Prevotella*, *Tannerella*, *Treponema*. Почти половина резидентной

микрофлоры полости рта представлена анаэробными стрептококками – *S. mutans*, *S. mitis*, *S. sanguis*, пептострептококками [38, 83].

Микробиом полости рта играет важнейшую роль в поддержании специфических и неспецифических, гуморальных и клеточных механизмов иммунитета. Бифидобактерии оказывают положительное влияние на развитие лимфоидного аппарата и стимулируют формирование защитного барьера, увеличивают уровни белка пропердина, фермента лизоцима, препятствуют развитию бактериемии и сепсиса [22].

Одним из важных местных факторов, влияющих на изменение микробного состава, является наличие ортопедических конструкций. Они подвергаются микробной адгезии, что стимулирует увеличение численности микробных колоний, что влияет на развитие стоматологических заболеваний [3]. Несостоятельные реставрации, выполненные из композиционных материалов, также подвержены обсеменению микроорганизмами. Однако известна закономерность: чем больше поверхностное напряжение материала, тем выше вероятность микробной адгезии [46]. Наиболее высокое напряжение имеет керамика и сплавы металлов, в связи с этим именно ортопедические конструкции при неудовлетворительном уровне гигиены, являются фактором риска для развития заболеваний тканей и органов полости рта [6, 39].

Микробиом полости рта играет важную роль в развитии орального мукозита. Цитотоксическое воздействие химиотерапевтических препаратов нарушает микробный баланс полости рта, вызывает повреждение слизистой оболочки рта и снижает уровень нейтрофилов [134]. Нарушение барьерной функции приводит к изменению состава резидентной микрофлоры, вследствие чего ее представители инициируют развитие патологических процессов в полости рта [120]. Изучение орального микробиома пациентов с раком молочной железы до и после химиотерапевтического лечения в исследовании Narpenas JJ и соавт. (2010) показало, что по завершении курса лечения, методом генетического секвенирования было выделено 25 видов микроорганизмов (85% от всей флоры), которые отсутствовали в полости рта до начала химиотерапии [94].

Влияние представителей микрофлоры на степень тяжести орального мукозита под воздействием химиотерапии изучал Hong В.У. и соавторы [51]. Ученые установили, что такие химиотерапевтические препараты как 5-фторурацил и доцетаксел способны значительно изменять микробный состав полости рта, что играет важнейшую роль в состоянии слизистой оболочки рта в период лечения. Под воздействием данных препаратов, отмечается количественное увеличение грамотрицательной микрофлоры, которая связана и с другими воспалительными процессами в полости рта, не только с оральным мукозитом. В то же время ученые отметили, что уменьшение количественного состава представителей родов *Streptococcus*, *Actinomyces*, *Gemella*, *Granulicatella* и *Veillonella* связано с увеличением степени тяжести орального мукозита.

В связи с имеющимися данными, контроль за биопленкой и качественно-количественным составом микрофлоры полости рта является важным для оказания помощи онкологическим пациентам [33].

### **1.5. Влияние химиотерапевтических препаратов на функцию слюнных желез**

Увлажнение полости рта является важным условием для поддержания комфорта пациента во время противоопухолевой терапии. Одним из последствий недостаточной увлажненности слизистой оболочки рта является ее истончение, что делает ее восприимчивой к любым микроповреждениям, которые могут провоцировать развитие воспалительных реакций [5].

Слюна (*saliva*) — это динамичная система, в которой постоянно протекают процессы, обеспечивающие физиологическое функционирование зубов и слизистой оболочки рта [28]. Смешанная слюна (ротовая жидкость) секретруется слюнными железами, которые представлены тремя парами больших слюнных желез (околоушные, поднижнечелюстные, подъязычные) и малыми слюнными железами, располагающимися в слизистой оболочке рта (губные, щечные, небные,

язычные) [16]. Слюнные железы являются уникальными по разнообразию функций органами. Они осуществляют защитную (защита слизистой оболочки рта от высыхания, воздействия раздражителей, нейтрализация кислот в рамках работы буферной системы), пищеварительную (формирование пищевого комка, его первичная обработка ферментами), коммуникативную (слюна обеспечивает правильную речь и общение людей), секреторную, экскреторную, минерализующую функции (восполнение кальция и фосфора в структуре эмали зубов) [10, 28].

Слюна является вязкой жидкостью, рН которой колеблется от 6,4 до 7,8. Смешанная слюна на 98,5–99,5 % состоит из воды, 0,5–1,5 % составляет сухой остаток — органические и неорганические компоненты [15]. Органические компоненты представлены белками, пептидами, аминокислотами, углеводами. Неорганические компоненты представлены растворенными в ней анионами микроэлементов хлоридов, фосфатов, бикарбонатов, роданидов, иодидов, бромидов, сульфатов, а также катионами  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ . Также в слюне определяются микроэлементы Fe, Си, Mn, Ni, Li, Zn, Cd, Pb, Li и др. [15, 16].

Некоторые компоненты слюны, такие как лактоферрин, лизоцим, пероксидаза, муцины, гистатины, дефензины, b–лизины, кислые гликопротеины играют важнейшую роль в формировании неспецифической резистентности полости рта [5, 7, 14].

Лактоферрин является гликопротеином семейства трансферринов, способным связывать железо. Лактоферрин присутствует в продуктах экзокринной секреции организма, таких как грудное молоко и слюна, а также обнаруживается в гранулах нейтрофилов [11, 89]. Данное вещество обладает широким спектром биологических свойств, в том числе антимикробной, противовирусной и противогрибковой активностью [52, 86]. Особое внимание со стороны врачей–стоматологов лактоферрин получил благодаря бактерицидному действию в отношении бактерий и грибов [34]. Применение препаратов лактоферрина у онкологических пациентов в период химиотерапевтического лечения может уменьшать изменение восприятия вкуса и запаха [58].

Муцины представляют собой семейство гликопротеинов. Синтез муцина обеспечивают поднижнечелюстные, подъязычные и малые слюнные железы. Особое строение муцина, имеющее в основе богатую пролином полипептидную основу, позволяет ему задерживать большое количество молекул воды, что обеспечивает вязкость слюны [16]. Функциями муцина является увлажнение пищевого комка и обволакивание слизистой оболочки рта для защиты ее от механического повреждения [9].

Лизоцим является фактором неспецифической резистентности макроорганизма и обнаруживается во всех биологических жидкостях организма. Главной функцией лизоцима в полости рта является разрушение пептидогликанов клеточной стенки бактерий, что приводит к их гибели [4].

Специфическими факторами защиты являются иммуноглобулины. В слюне присутствуют все 5 видов: IgA, IgM, IgG, IgD, IgE. Наибольшую концентрацию имеет IgA, имеющий 2 разновидности: сывороточный и секреторный [24]. IgAs является основным иммуноглобулиновым изотипом слюны. Он образован двумя цепями полипептидных цепей, которые соединены дисульфидными связями [2]. IgAs способны поддерживать целостность слизистой оболочки рта, препятствуя адгезии микробов к поверхности эпителия и зубов. Важно отметить, что нейтрализовать энзимы, токсины и вирусы IgAs могут как самостоятельно, так и в системе с лактоферрином, лизоцимом, пероксидазой слюны [2, 21].

Химиотерапия оказывает влияние на функцию слюнных желез, следовательно, изменяет активность вышеописанных компонентов слюны, что влечет за собой уязвимость органов и тканей полости рта перед биологическими и механическими повреждающими агентами.

Дисфункция слюнных желез — это качественное или количественное изменение слюны, вызванное увеличением (гиперфункцией) или уменьшением (гипофункцией) выделения слюны [43]. ДСЖ является одним из наиболее распространенных осложнений противоопухолевого лечения [109]. Уменьшение саливации (ксеростомия) может иметь как объективные признаки (количество нестимулированной смешанной слюны  $\leq 0.1$  мл/мин или стимулированной  $\leq 0.5$

мл/мин), так и субъективные (ощущение пациентами сухости во рту во время речи и приема пищи, появление синдрома горящего рта) [45, 82].

Согласно данным Pinto VL и соавт. (2020), с ксеростомией сталкиваются от 10% до 80% пациентов во время химиотерапии. Как правило, сухость появляется на 7–10 дней ХТ–лечения и в отличие от лучевой терапии исчезает фактически сразу по завершении курса лечения. Ксеростомия, вызванная лучевой терапией, может сохраняться в течение нескольких лет [110]. Применение препаратов искусственной слюны может нивелировать неприятные последствия ксеростомии [47]. Изменения в работе слюнных желез преимущественно наблюдаются при наличии в схеме лечения доксорубицина, циклофосфида, фторурацила, метотрексата, винбластина [122].

Наряду с препаратами искусственной слюны для увеличения саливации возможно применение пилокарпина. Пилокарпин — М-холиномиметик, оказывающий стимулирующее воздействие на мускариновые рецепторы гладкой мускулатуры, в том числе слюнных желез. Исследование, в котором предметом исследования были пациенты с синдромом Шегрена, показало, что применение пилокарпина для устранения признаков ксеростомии, имеет большую эффективность, чем применение препаратов искусственной слюны [53].

## **1.6. Взаимосвязь осложнений со стороны полости рта и качества жизни онкологических пациентов**

Наряду с противоопухолевой эффективностью химиотерапевтическое лечение сопряжено с развитием побочных эффектов. Дискомфорт, который они причиняют, негативно влияет на качество жизни онкологических пациентов [80]. Качество жизни в онкологии оценивается по нескольким критериям: физическое благополучие (способность организма выполнять базовые функции),

функциональное благополучие (способность человека заниматься повседневной деятельностью), эмоциональное благополучие, социальное благополучие [95, 150].

Наиболее распространенное осложнение со стороны полости рта — оральный мукозит — сопровождается развитием болевого синдрома, затрудняет такие базовые процессы, как прием пищи и жидкости, жевание, глотание, дыхание. Болевой синдром и повреждение слизистой оболочки рта и пищевода могут приводить к нутритивным дефицитам, потере веса пациентов, что влечет за собой изменение схемы противоопухолевого лечения [81, 87, 123, 130, 153]. Осложнения орального мукозита, вызванные неконтролируемой жизнедеятельностью микроорганизмов, оказывают негативное влияние на качество жизни пациентов, могут приводить к развитию бактериемии и сепсису [69].

Согласно тенденциям современной онкологии, оценка эффективности лечения производится не только по показателям общей и безрецидивной выживаемости, но и по качеству жизни пациентов [30].

Таким образом, можно сделать заключение, что столь важная проблема, как оральные осложнения противоопухолевого лечения оказывает огромное влияние на качество жизни онкологических пациентов, но не изучена до конца, несмотря на свою высокую актуальность.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Материалы исследования

Научно–клиническое исследование состояло из нескольких этапов, которые представлены в виде схемы ниже (Рисунок 1):

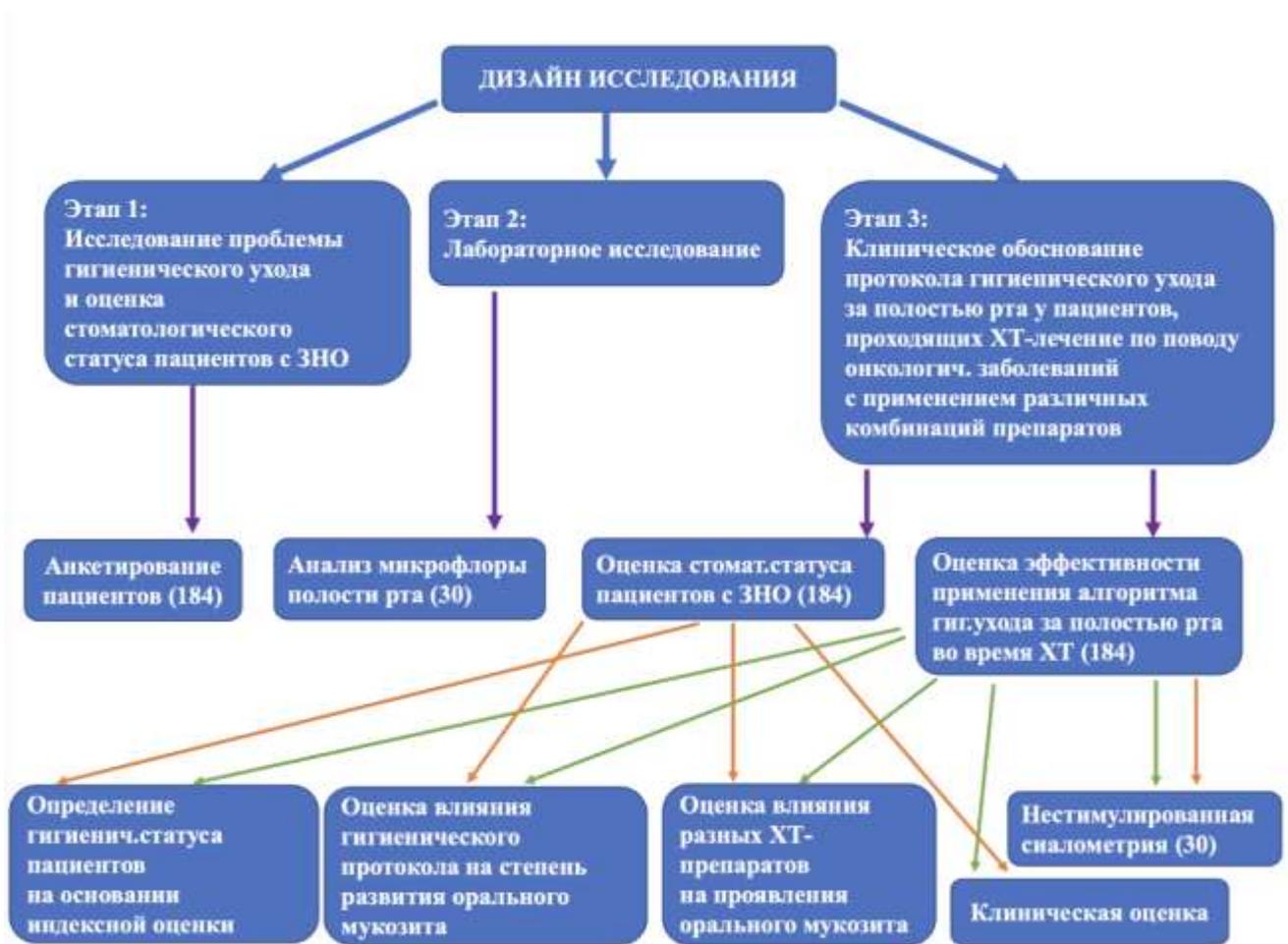


Рисунок 1 – Схема дизайна исследования

### 2.1.1. Исследуемые группы

Наше исследование проводилось на базе УКБ №1, в клинике онкологии, реконструктивно–пластической хирургии и радиологии и на кафедре терапевтической стоматологии Института стоматологии имени Е.В. Боровского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет).

Перед включением пациентов в исследование они были информированы о текущем исследовании и подписали информированное добровольное согласие. Согласно критериям включения, в исследовании приняли участие 184 пациента в возрасте от 32 до 74 лет.

Критерии участия в исследовании представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Критерии включения, невключения и исключения пациентов группы исследования

Критерии включения	Критерии невключения	Критерии исключения пациентов из исследования
<ul style="list-style-type: none"> <li>– наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании;</li> <li>– возраст: 18–74 года;</li> <li>– пол: м/ж;</li> <li>– пациенты с онкологическими заболеваниями челюстно–лицевой области, желудочно–кишечного тракта, молочной железы, находящиеся на химиотерапевтическом лечении.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– возраст: младше 18, старше 74;</li> <li>– психические заболевания;</li> <li>– врожденные пороки развития;</li> <li>– беременность.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании;</li> <li>– пациенты, не соблюдающие рекомендации и назначения;</li> <li>– не являющиеся на контрольные осмотры.</li> </ul>

Для выполнения задач исследования были применены следующие методы: социологический (анкетирование пациентов), клинический, лабораторный, статистический.

Проведена оценка стоматологического статуса всех участников исследования в количестве 184 человека в возрасте от 32 до 74 лет.

Все пациенты на момент включения в исследование имели онкологический диагноз. Для проведения сравнительного анализа на предмет развития осложнений со стороны органов и тканей полости рта в период химиотерапевтического лечения, пациенты были разделены на три группы: группа I — 46 пациентов с злокачественными новообразованиями челюстно-лицевой области, группа II — 74 пациента с ЗНО желудочно-кишечного тракта, группа III — 64 пациента с ЗНО молочной железы. Внутри каждой группы было проведено деление на подгруппы по признаку применения протокола гигиенического ухода за полостью рта в период проведения химиотерапии. В группе с ЗНО ЧЛО — 14 пациентов применяли протокол (подгруппа IA), 32 пациента не применяли (подгруппа IB); в группе с ЗНО ЖКТ — 44 пациента применяли протокол (подгруппа IIА), 30 пациентов не применяли (подгруппа IIВ); в группе с ЗНО МЖ — 48 пациентов применяли протокол (подгруппа IIIА), 16 пациентов не применяли (подгруппа IIIВ). В группы были включены пациенты со следующими диагнозами: ЗНО ЧЛО (C02.1 Злокачественное новообразование боковой поверхности языка, C04.0 Злокачественное новообразование передней части дна полости рта, C10.2 Злокачественное новообразование боковой стенки ротоглотки, C11.8 Злокачественное новообразование носоглотки, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций, C13.1 Злокачественное новообразование гортаноглотки); ЗНО ЖКТ (C15.5 Злокачественное новообразование нижней трети пищевода, C16.2 Злокачественное новообразование тела желудка, C16.8 Аденокарцинома кардиального отдела желудка, C18.3 Злокачественное новообразование печеночного изгиба, C18.7 Злокачественное новообразование сигмовидной кишки, C19 Злокачественное новообразование ректосигмоидного соединения, C20 Злокачественное новообразование прямой кишки, C25.1 Злокачественное новообразование тела поджелудочной железы); ЗНО МЖ (C50.0 Злокачественное новообразование соска и ареолы молочной железы, C50.1 Злокачественное новообразование центральной части молочной железы, C50.2

Злокачественное новообразование верхневнутреннего квадранта молочной железы, C50.4 Злокачественное новообразование верхненаружного квадранта молочной железы, C50.8 Злокачественное новообразование, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций). Осмотр проводили до начала химиотерапевтического лечения и по завершении первого курса химиотерапии на 20–21 день. Несмотря на различную локализацию опухолевых процессов, во все три группы мы включили пациентов, в схемах лечения которых применялись одинаковые препараты, а именно: 5-фторурацил, Доксорубицин, Циклофосфамид, Паклитаксел, Оксалиплатин, Иринутекан, Доцетаксел, Цисплатин, Капецитабин.

## **2.2. Методы исследования**

Исследование проводилось в несколько этапов:

1. анкетирование пациентов;
2. клиническое исследование, в ходе которого был проведен сбор анамнеза и осмотр (индексная оценка состояния зубов и тканей пародонта, оценка увлажненности полости рта, оценка взаимосвязи между препаратами для химиотерапевтического лечения и степенью тяжести орального мукозита);
3. лабораторные исследования;
4. обучение пациентов гигиеническому уходу за полостью рта, статистическая обработка данных.

### **2.2.1. Анкетирование пациентов**

Для выявления информированности пациентов о средствах и методах ухода за полостью рта в период химиотерапевтического лечения, а также для выявления

особенностей, которые могут приводить к развитию осложнений со стороны органов и тканей полости рта, использовали опросник, разработанный на кафедре терапевтической стоматологии Института стоматологии имени Е.В. Боровского Сеченовского университета, заполненный всеми участниками исследования в количестве 184 человек (Приложение А).

Целью анкетирования было:

- выявить осведомленность пациентов о важности и способах гигиенического ухода за полостью рта;
- выявить осведомленность пациентов о доступных средствах для управления биопленкой в полости рта;
- уточнить возраст потери первого зуба;
- уточнить возраст появления первых стоматологических проблем;
- определить наличие вредных привычек;
- уточнить частоту обращения за стоматологической помощью;
- уточнить потребность онкологических пациентов в поддержке со стороны врачей–стоматологов.

### **2.2.2. Клиническое исследование**

С целью определения стоматологического статуса онкологических пациентов в рамках клинического исследования был проведен сбор анамнеза, стоматологический осмотр пациентов, готовящихся к получению химиотерапии и по ее завершении; проведена оценка местных факторов риска для развития осложнений со стороны органов и тканей полости рта; индексная оценка проводилась с использованием индекса КПУ (оценки распространенности поражения зубов кариесом), индекса ОНІ–S (Грина–Вермиллиона, 1964) для установления уровня гигиены полости рта, индекса РМА (папиллярно–маргинально–альвеолярный индекс, Parma 1960) для установления степени

тяжести воспалительных процессов в десне; для определения степени влияния применяемых химиотерапевтических препаратов на слизистую оболочку рта, а также для установления взаимосвязи между степенью развития онкологического заболевания и состоянием органов и тканей полости рта, была проведена клиническая оценка состояния органов и тканей полости рта с использованием Шкалы оценки тяжести орального мукозита, ВОЗ (Oral Mucositis Grade Scale, WHO).

В ходе сбора анамнеза выявлялись и фиксировались в медицинской карте следующие данные пациентов: наличие сопутствующих системных заболеваний, аллергические реакции, применение лекарственных препаратов и БАД. Общение с пациентами позволило выяснить особенности образа жизни, наличие профессиональных вредностей; особое внимание было уделено вопросу гигиенического ухода за полостью рта, информированности пациентов перед началом химиотерапевтического лечения о возможных осложнениях со стороны органов и тканей полости рта, а также методах профилактики и борьбы с ними. Уточнялось, существуют ли жалобы стоматологического характера на момент сбора анамнеза.

Для выявления взаимосвязи между препаратами, применяемыми для химиотерапии, и возможными осложнениями со стороны органов и тканей полости рта проводился сбор информации из медицинских карт пациентов по поводу назначенной врачом-онкологом схемы противоопухолевого лечения.

Осмотр пациентов проводился стандартно, начиная с обследования кожных покровов. Определялась симметричность правой и левой половин лица, сравнение высоты верхней, средней и нижней трети лица. Осуществлялась пальпация регионарных лимфатических узлов (подчелюстных, подбородочных, шейных, затылочных) на предмет болезненности, подвижности, спаянности с окружающими тканями.

В процессе осмотра красной каймы губ уточнялось наличие трещин в уголках рта, целостность покровов, наличие травматических поражений, связанных с прикусыванием губ.

Осмотр полости рта проводился с помощью стоматологического зеркала, при наличии болезненных повреждений красной каймы губ ретрактор не применялся. Осмотр полости рта начинался с обследования слизистой оболочки на предмет наличия повреждений, целостности, наличия участков воспаления, гиперемии, увлажненности слизистой оболочки рта. Осмотр языка уточнял наличие и характер налета (при наличии); особенности строения, такие как складчатый, географический язык; наличие отпечатков зубов, что может свидетельствовать о ксеростомии. Проводилась оценка состояния зубных рядов: целостность, наличие скученности, наличие травмирующих слизистую оболочку рта факторов (нависающие края пломб, несостоятельные протезы).

В рамках сбора анамнеза по завершении курса химиотерапевтического лечения уточнялся срок появления, характер жалоб и повреждений со стороны органов и тканей полости рта во время терапии, выявлялись факторы риска для развития осложнений, уточнялись методики и средства, применяемые для гигиенического ухода за полостью рта.

#### **2.2.2.1. Индексная оценка состояния зубов и тканей пародонта**

Для установления стоматологического статуса и оценки интенсивности кариозных поражений был использован индекс интенсивности кариеса (КПУ(з) Klein, Palmer, Knuston, 1930), который применяется в постоянном прикусе. Расчет производился путем сложения всех кариозных (К), пломбированных (П), удаленных (У) зубов каждого обследуемого. Стоит отметить, что при расчете данного индекса не учитывают поражения зубов в виде деминерализации, которые могут являться начальной стадией кариеса [23]. Интерпретация результатов представлена в таблице 2.

Таблица 2 – Интерпретация оценки распространенности поражения зубов кариесом (индекса КПУ) [23]

Балл	Уровень интенсивности
0	Очень низкий
0-4	Низкий
5-10	Средний
11-20	Высокий
21-32	Очень высокий

Для оценки уровня индивидуальной гигиены полости рта был использован упрощенный индекс гигиены полости рта J.C. Green, J.R. Vermillion (ИГР–У, ОНІ–S). Данный индекс позволяет оценить объем присутствующего в полости рта обследуемого зубного налета и зубного камня. Согласно общепринятой методике, для расчетов данного индекса проводилось исследование вестибулярных поверхностей зубов 1.6, 1.1, 2.6, 3.1 и язычных поверхностей зубов 3.6, 4.6. В связи с проведением научной работы в условиях онкологического стационара для удобства пациентов нами было принято решение отдать предпочтение таблеткам для индикации зубного налета вместо растворов. Окрашивание осуществлялось с помощью таблеток на основе фуксина или эритрозина (Рисунок 2).



Рисунок 2 – Таблетки для индикации зубного налета

Оценка результатов проводилась в соответствии с кодами и критериями оценки зубного налета (индекс ИГР–У, ОНІ–S) (Таблица 3). С помощью критериев оценки каждому зубу присваивался свой код от 0 до 3, показывающий степень покрытия зубным налетом поверхности зуба.

Таблица 3 – Коды и критерии оценки зубного налета (индекс ИГР–У, ОНІ–S) [23]

Код	Критерий
0	Зубной налет не выявлен
1	Мягкий зубной налет, покрывающий не более 1/3 поверхности зуба
2	Мягкий зубной налет, покрывающий более 1/3, но менее 2/3 поверхности зуба
3	Мягкий зубной налет, покрывающий более 2/3 поверхности зуба

Для расчета индекса уровня гигиены полости рта складывали коды, полученные при анализе каждой обследованной поверхности, и делили на количество зубов. Формула для расчета выглядит следующим образом:

$$\text{ОНІ–S (ИГР–У)} = \frac{\text{сумма значений налета}}{\text{количество поверхностей}}$$

Интерпретация индекса отражена в таблице 4.

Таблица 4 – Интерпретация индекса уровня гигиены полости рта ОНІ–S (ИГР–У) [23]

Балл	Уровень гигиены
0-0,6	Хороший
0,7-1,6	Удовлетворительный
1,7-2,5	Неудовлетворительный
Больше 2,6	Плохой

Оценка воспалительных процессов в тканях пародонта осуществлялась с помощью индекса РМА (папиллярно–маргинально–альвеолярный индекс, Parma 1960). Обследование десны выполнялось с помощью зонда, с помощью которого определялось наличие кровоточивости обследуемой зоны. Оценка выраженности воспалительного процесса осуществлялась согласно кодам и критериям, представленным в таблице 5.

Таблица 5 – Коды и критерии оценки папиллярно–маргинально–альвеолярного индекса (индекса РМА) [23]

Код	Критерий
0	Отсутствие воспаления
1	Воспаление десневого сосочка (Р)
2	Воспаление десневого сосочка и маргинальной десны (М)
3	Воспаление десневого сосочка, маргинальной и альвеолярной десны (А)

Расчет папиллярно-маргинально-альвеолярный индекса (индекс РМА) производился по следующей формуле:

$$\text{РМА} = \frac{\text{сумма баллов}}{3 * n} * 100\%,$$

где n = 24 в 6–11 лет; n = 28 в 12–14 лет; n = 30 с 15 лет.

Все участники исследования находились в возрасте старше 30 лет, соответственно, для всех значение «n» соответствует 30. Оценка результатов проводилась согласно критериям, описанным в таблице 6.

Таблица 6 – Критерии оценки папиллярно-маргинально-альвеолярный индекса (индекса РМА) [23]

Результат	Критерий
30% и менее	Легкая степень воспаления
31 - 60%	Средняя степень воспаления
61% и более	Тяжелая степень воспаления

Для оценки состояния пародонта, наличия пародонтальных карманов, определения степени тяжести деструктивных изменений, подвижности зубов, использовали пародонтальный индекс Рассела (PI Russel, 1956). Проводили оценку в области каждого зуба, применяя коды и критерии, указанные в таблице 7.

Таблица 7 – Коды и критерии пародонтального индекса Рассела [23]

Код	Критерий
0	Отсутствие изменений
1	Гингивит легкой степени (воспаление не охватывает всю десну вокруг зуба)
2	Воспаление захватывает десну вокруг всего зуба, но повреждения зубодесневого соединения нет;
4	Наличие деструктивных изменений на рентгенограмме
6	Имеется пародонтальный карман разной глубины, функция зуба не нарушена, зуб не подвижен
8	Значительная деструкция тканей пародонта, патологический карман, зуб подвижен, легко смещается, нарушена функция, резорбция альвеолы превышает ½ длины корня.

Для вычисления значений индекса использовали стандартную формулу:

$$\text{PI} = \frac{\sum (\text{сумма баллов возле каждого зуба})}{n (\text{число обследованных зубов})}$$

Результаты оценивали согласно интерпретации, указанной в таблице 8.

Таблица 8 – Интерпретация пародонтального индекса Рассела [23]

Баллы	Уровень гигиены
0,1-1,4	начальная и легкая степень патологии пародонта
1,5-4,0	средняя степень патологии пародонта
4,0-8,0	тяжелая степень патологии пародонта

### 2.2.2.2. Оценка увлажненности полости рта

Для оценки увлажненности полости рта мы применяли следующие методы: нестимулированную сиалометрию по методу М.М. Пожарицкой, опрос пациентов на предмет определения субъективных ощущений, клинический осмотр пациентов.

Данная методика позволяет достоверно определить скорость смешанного нестимулированного слюноотделения в мл/мин. Сбор образцов слюны проводили с 8:00 до 10:00 до приема пищи и чистки зубов.

Для получения исследуемого материала пациенты в течение 10 минут сплевывали в градуированную пробирку ценой деления 0,1 мл (Рисунок 3). На основании полученных образцов в ходе трехкратного сбора слюны рассчитывали среднее значение индивидуального уровня слюноотделения каждого пациента. В норме средняя скорость слюноотделения составляет 0,4–0,5 мл/мин.



Рисунок 3 – Сиалометрия по методу М.М. Пожарицкой

### 2.2.2.3. Оценка взаимосвязи между препаратами для химиотерапевтического лечения и степенью тяжести орального мукозита

Для выявления возможной корреляции между препаратами для химиотерапевтического лечения и осложнениями со стороны органов и тканей полости рта была составлена таблица препаратов (Таблица 9), применяемых для лечения выбранных групп пациентов (группа 1 — пациенты с злокачественными новообразованиями челюстно–лицевой области, группа 2 — пациенты с ЗНО желудочно–кишечного тракта, группа 3 — пациенты с ЗНО молочной железы) и значениями Oral Mucositis Grade Scale у данных пациентов. Oral Mucositis Grade Scale — шкала для оценки степени тяжести орального мукозита, разработанная Всемирной организацией здравоохранения (Таблица 10) [124].

Таблица 9 – Химиотерапевтические препараты, присутствующие в схемах лечения пациентов, включенных в исследование

Препарат	Количество пациентов с указанным препаратом в схеме лечения	Количество пациентов с указанным препаратом в схеме лечения, %
5–фторурацил	124	67,4
Доскорубицин	32	17,4
Циклофосфамид	26	14,1
Паклитаксел	22	12,0
Трастузумаб	6	3,3
Пертузумаб	6	3,3
Оксалиплатин	70	38,0
Иринотекан	48	26,1
Доцетаксел	76	41,3
Цисплатин	44	23,9
Бевацизумаб	10	5,4
Капецитабин	12	6,5

Таблица 10 – Шкала оценки тяжести орального мукозита, ВОЗ (Oral Mucositis Grade Scale, WHO) [23]

Степень тяжести мукозита	Пояснение
0	Изменения отсутствуют
1	Болезненность/эритема
2	Болезненность/эритема + наличие язв + способность потреблять твердую пищу
3	Болезненность/эритема + наличие язв + способность потреблять только жидкую пищу
4	Болезненность/эритема + наличие язв + потребление пищи через полость рта невозможно

### 2.2.3. Лабораторные исследования

Лабораторная часть состояла из бактериологического исследования образцов, взятых со слизистой оболочки щек и переходной складки онкологических пациентов, до и после курса химиотерапии. Исследование проводилось для анализа изменения микрофлоры полости рта в период химиотерапевтического лечения.

Бактериологическое исследование предусматривало взятие соскобов со слизистой оболочки щеки и переходной складки с помощью стерильных swabs. Взятие образцов осуществлялось в утренние часы с 8:00 до 11:00, натощак, исключая чистку зубов и полоскания.

Для взятия и транспортировки материала использовались стерильные swabs со средой Amies, которые представлены на рисунке 4.



Рисунок 4 – Сваб (тампон) со средой Amies

Среда Amies — это полужидкий субстрат с низким содержанием питательных веществ для сохранения и транспортировки микроорганизмов. В отличие от базовой транспортной среды Stuart, которая имеет в составе глицерофосфат, в среде Amies он заменен на неорганический фосфат, так как глицерофосфат является продуктом жизнедеятельности таких бактерий, как *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* и др. Это позволяет избежать получения ложных результатов. В среде присутствует магний и кальций, что обеспечивает проницаемость бактериальных клеток.

В данном исследовании были использованы пробирки с добавлением активированного угля, который необходим для нейтрализации токсичных для некоторых микроорганизмов веществ. В указанных пробирках клинический материал сохраняется до 48 часов при температуре 15–22 °С.

После взятия образцы доставляли в Межклиническую бактериологическую лабораторию Централизованной лабораторно–диагностической службы Клинического центра ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), где проводили их исследование.

Для определения микробного состава осуществляли посев микроорганизмов на питательные среды (кровяной агар, среда Эндо, среда Сабуро, мясо-пептонный агар, среда Байрд-Паркера, желчно-щелочной агар).

Методики микробиологического исследования соответствуют Приказу Минздрава СССР № 535 от 22.04.1985 года «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клиничко-диагностических лабораториях лечебно-практических учреждений», который был упразднен в рамках регулярной гильотины Приказом Минздрава РФ № 889 от 24.08.2020 года. На момент проведения научной работы альтернативный документ, регламентирующий работу микробиологических лабораторий, опубликован не был.

Кровяной агар. Для приготовления основы данной среды использовали сухой питательный агар. Необходимо было добиться получения 2% агара, рН 7,4–7,6. С соблюдением правил асептики к охлажденному до 45°С агару добавляли 5% (5 мл

крови на 100 мл питательной среды) дефибрированной лошадиной, бараньей или кроличьей крови, цитратной или дефибрированной крови человека без антибактериальных препаратов. Полученную смесь тщательно перемешивали, предотвращая образование пены, затем разливали в стерильные чашки Петри слоем 3–4 мм. Чашки Петри предварительно подогревали в термостате. Полученный агар был равномерного красного цвета.

Среда Эндо. Основа выпускается в сухом виде. Для приготовления среды 5 г порошка растворяли в 100 мл дистиллированной воды, медленно подогревая, доводя до кипения. Кипятили в течение 2–3 минут, постоянно помешивая, разливали в чашки Петри

Среда Сабуро. Для приготовления данной среды растворяли воды 10,0 г пептона, 18,0 г агар–агара в 1 л дистиллированной воды. Смесь нагревали до расплавления агара, добавляли 40,0 г глюкозы, рН 5,8, стерилизовали при 0,5 атм. (116°C) 30 минут.

Среда Байрд–Паркера. Для получения среды 58 г готовой взвеси разводили в 950 мл воды. Далее необходимо оставить среду на 20–30 минут для набухания. Затем среда автоклавировалась 15 мин при 121°C. Далее полученный материал охлаждали до 45–50°C и смешивали с 50 мл стерильной желточно-теллуридной эмульсии. Готовую среду разливали по 5 мл в пробирки и подвергали дробной стерилизации. Среда Байрд-Паркера содержит хлорид лития и теллурид калия для подавления роста сопутствующей микрофлоры, а также пируват натрия и глицин, селективно стимулирующие рост стафилококков.

Мясо–пептонный агар (МПА) – плотная питательная среда. Для приготовления необходимо добавить к мясопептонному бульону 2–3% нарезанного агар–агара. Смесь нагревали в автоклаве до полного расплавления агар–агара, выдерживая уровень рН 7,2–7,4. Полученной смеси давали остыть до 50°C. Затем, добавляли белок одного куриного яйца, разведенного дистиллированной водой в пропорции 2:1 для осветления. Ставили на 20 мин в автоклав при избыточном давлении 0,1 МПа для свертывания белка и, тем самым осветляя среду, фильтровали через слой марли и ваты.

Желчно–щелочной агар (ЖЩА). Для приготовления смешивали 35,0 г сухого питательного агара, 20,0 мл дрожжевого автолизата, 10,0 г глюкозы, 600 мл дистиллированной воды. Смесь нагревали до расплавления агара, добавляли 400,0 мл свежей бычьей желчи и 5,0 г карбоната натрия. Среду подвергали автоклавированию при 112°C в течение 15 минут. Перед разливкой в чашки к среде прибавляли 50,0 мл свежей крови (барана, кролика или человека), 12,5 мл 0,01% раствора кристаллического фиолетового и 20 мл раствора гидроксида калия (КОН).

Видовую идентификацию выделенных микроорганизмов осуществляли с использованием современного аналитического оборудования: с помощью микробиологического анализатора «Phoenix M50» (BectonDickinson, США), MALDI–TOF масс–спектрометра (BrukerDaltonik, Германия), которые продемонстрированы на рисунках 5 и 6.



Рисунок 5 – Микробиологический анализатор «Phoenix M50» (BectonDickinson, США)



Рисунок 6 – MALDI–TOF масс–спектрометр (BrukerDaltonik, Германия)

#### 2.2.4. Обучение пациентов гигиеническому уходу за полостью рта

Для получения данных о влиянии индивидуальной гигиены полости рта на состояние органов и тканей полости во время химиотерапевтического лечения онкологических заболеваний было принято решение о разделении пациентов на две группы. Первая получала полный индивидуальный инструктаж по гигиеническому уходу за полостью рта и набор средств для механического удаления биопленки (мягкая мануальная зубная щетка, монопучковая зубная щетка, флосс, набор межзубных ершиков). Вторая получала инструктаж о методиках ухода за полостью рта, информацию о необходимости использования мягкой мануальной щетки, монопучковой щетки, межзубных ершиков и флосса, но не получала набор гигиенических средств в момент начала исследования.

Пациентам обеих групп было рекомендовано проводить чистку зубов с использованием всех вышеуказанных средств гигиены 2 раза в день, утром и вечером.

Для эффективного, но деликатного удаления биопленки с поверхности зубов с помощью зубной щетки пациентам было рекомендовано применение техники BASS [144]. Щетку необходимо располагать к зубам под углом 45 градусов так, чтобы щетинки проникали в десневую борозду. Осуществлять чистку вестибулярной и оральной поверхностей зубов необходимо круговыми полирующими движениями. Окклюзионную поверхность зубов очищать движениями вперед–назад. Особое внимание было уделено технике удержания зубной щетки: для профилактики чрезмерного надавливания и травматизации десны пациенты обучались держать щетку как перо (вместо стандартного захвата). Также каждому пациенту был продемонстрирован тактильный тест, демонстрирующий такую степень давления на щетку, при котором щетинки эффективно разрушают биопленку, не травмируя твердые и мягкие ткани, окружающие зуб. Для этого щетку необходимо поднести к тыльной поверхности кисти руки, осуществить надавливание на нее и зафиксировать вращение щетинок

вокруг своей оси. Отсутствие движения щетинок и смещение зубной щетки с тыльной поверхности кисти является сигналом о чрезмерном надавливании на нее.

При появлении болезненности и дискомфорта в ходе курса химиотерапии от использования мануальной щетки следует отдавать предпочтение монопучковой щетке, а пациентам было рекомендовано применение техники Соло. Для очищения каждого зуба отдельно необходимо разместить пучок щетки на поверхности зуба, удерживая щетку вертикально. Мягкими штрихующими движениями щетку необходимо перемещать от одного зуба к другому, очищая дистальную поверхность, пришеечную область, мезиальную поверхность каждого зуба (Рисунок 7). Использование монопучковой щетки не требует применения зубной пасты, возможно в любом месте и положении.



Рисунок 7 – Расположение монопучковой зубной щетки

Для удаления зубного налета из межзубных промежутков и очищения контактных поверхностей зубов пациентам было рекомендовано применение межзубных ершиков, которые были подобраны индивидуально, в соответствии с размерами промежутков. Ершики разных размеров представлены на рисунке 8.



Рисунок 8– Ершики для очищения межзубных промежутков

Для определения размеров промежутков был использован специальный зонд (Рисунок 9).



Рисунок 9 – Определение размеров межзубных промежутков с помощью специального зонда

Использовать ершики было рекомендовано 2 раза в день, утром и вечером, а также после еды для деликатного удаления остатков пищи из межзубных промежутков без травматизации мягких тканей. Ершики вводили в межзубное пространство и осуществляли возвратно–поступательное движение.

Всем пациентам первой группы были выданы зубные нити из вошеного тефлона, имеющие плоскую форму (флосс). Благодаря высокой прочности и эластичности данного материала, нить позволяет очищать контактные пункты зубов без травматизации межзубного сосочка.

### **2.2.5. Статистическая обработка данных**

Статистический анализ данных производили с помощью программного обеспечения R (версия 4.1.3) в среде программирования RStudio, с использованием библиотек «readxl», «psych», «ggplot2», «tidyr», «extrafont».

Описательные статистики для количественных переменных были представлены в виде простого среднего арифметического и стандартного отклонения. Описательные статистики для номинативных переменных были представлены в виде частот встречаемости и долей в выборке.

Анализ различий между группами по количественным переменным производился с помощью дисперсионного анализа, дальнейшее попарное сравнение — с помощью t критерия с поправкой на множественные сравнения (false discovery rate — FDR correction). Анализ номинативных переменных осуществлялся с помощью критерия хи-квадрат Пирсона с поправкой на непрерывность.

Различия считались статистически значимыми при значении  $p$  менее 0,05.

### ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 3.1. Результаты анкетирования пациентов

В ходе анкетирования были выявлены поведенческие привычки/факторы, оказывающие потенциальное влияние на стоматологический статус пациентов с онкологическими заболеваниями. Результаты представлены в таблице 11.

Таблица 11 – Результаты анкетирования пациентов на предмет выявления факторов, оказывающих потенциальное влияние на стоматологический статус

Фактор	Группа I	Группа II	Группа III	$\chi^2$ ; p
Курение сигарет	44 (95,65%)	30 (40,54%)	16 (25%)	56,94; <0,0001
Курение кальянов	0 (0%)	10 (13,51%)	0 (0%)	17,72; 0,0004
Курение электронных сигарет, вейпов	8 (17,39%)	0 (0%)	0 (0%)	25,1; <0,0001
Кусание губ	18 (39,13%)	6 (8,11%)	6 (9,38%)	23,46; <0,0001
Прикусывание слизистой оболочки щеки	10 (21,74%)	0 (0%)	0 (0%)	31,72; <0,0001
Тип используемой зубной щетки	Мануальная – 36 (78,26%) Электрическая – 10 (21,74%)	Мануальная – 66 (89,19%) Электрическая – 18 (24,32%)	Звуковая – 10 (15,63%) Ультразвуковая – 10 (15,63%) Мануальная – 34 (53,13%) Монопучковая – 18 (28,13%) Электрическая – 10 (15,63%)	107,37; <0,0001
Использование зубной нити	10 (21,74%)	18 (24,32%)	33 (51,56%)	15,1; 0,0005
Использование ирригатора	8 (17,39%)	18 (24,32%)	44 (68,75%)	39,84; <0,0001
Использование скребка для очищения языка	0	0 (0%)	18 (28,13%)	37,41; <0,0001

## Продолжение таблицы 11

Использование межзубных ершиков	0	8 (10,81%)	0 (0%)	12,43; 0,002
Использование ополаскивателя для полости рта	8 (17,39%)	10 (13,51%)	18 (28,13%)	4,51; 0,1
Использование пенки для полости рта	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	–

Курение сигарет отметили 90 человек, из них в группе I — 95,65% пациентов (n = 44), в группе II — 40,54% пациентов (n = 30), в группе III — 25% пациентов (n = 30).

Курение кальянов отметили 10 человек, из них в группе I — 0% пациентов (n = 0), в группе II — 13,51% (n = 10), в группе III — 0% пациентов (n = 0).

Курение электронных сигарет, вейпов отметили 8 человек, из них в группе I — 17,39% пациентов (n = 8), в группе II — 0% пациентов (n = 0), в группе III — 0% пациентов (n = 0).

Результаты анкетирования на предмет присутствия курения в жизни пациентов с онкологическими диагнозами представлены на рисунке 10.

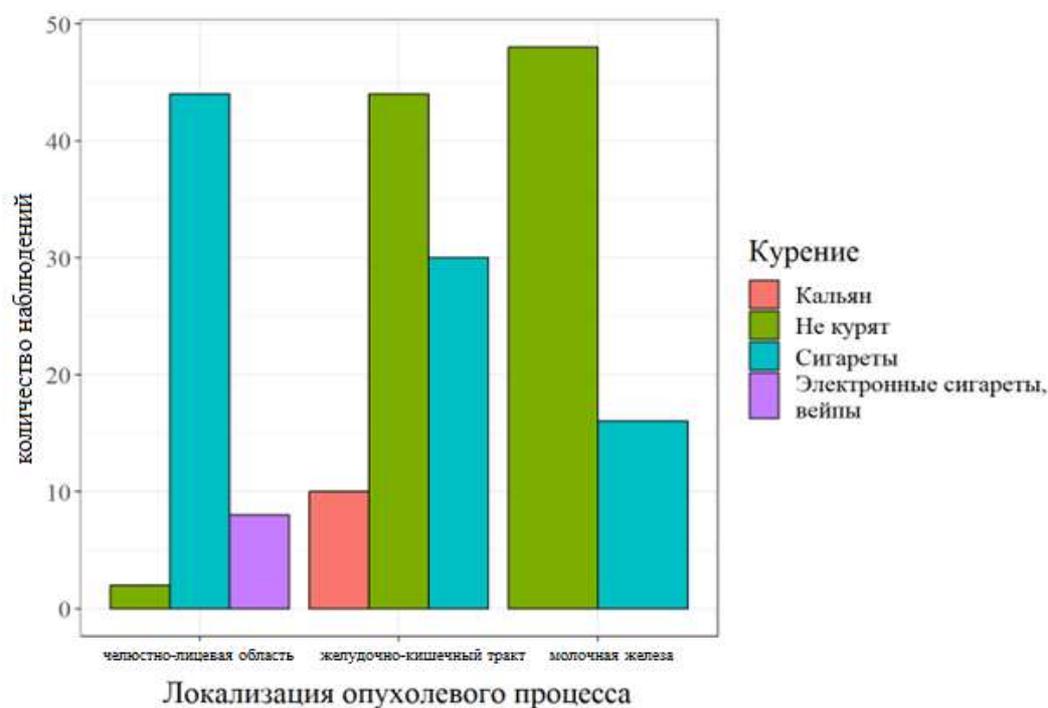


Рисунок 10 – Курение в группах исследования

Непроизвольное прикусывание красной каймы губ как вредную привычку отметили 30 человек, из них в группе I — 39,13% пациентов (n = 18), в группе II — 8,11% пациентов (n = 6), в группе III — 9,38% пациентов (n = 6).

Непроизвольное прикусывание слизистой оболочки щеки как вредную привычку отметили 10 человек, из них в группе I — 21,74% пациентов (n = 10), в группе II — 0% пациентов (n = 0), в группе III — 0% пациентов (n = 0).

Результаты анкетирования на предмет непроизвольного самостоятельного травмирования пациентами слизистой оболочки рта представлены на рисунке 11.

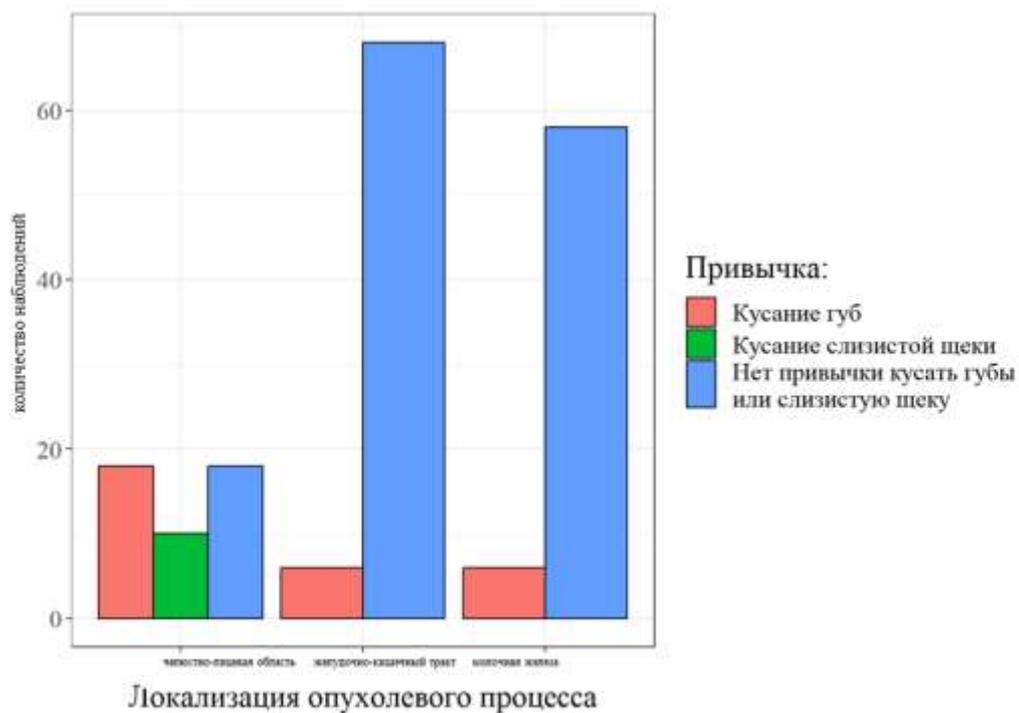


Рисунок 11 – Самостоятельная непроизвольная травматизация слизистой оболочки рта пациентами

Анкетирование пациентов позволило выявить осведомленность пациентов с онкологическими заболеваниями о разнообразии и возможностях применения средств для гигиенического ухода за полостью рта. Так, в группе I мануальную щетку используют 78,26% пациентов (n = 36), электрическую — 21,74% (n = 10); в группе II мануальную щетку используют 89,19% пациентов (n=66), электрическую — 24,32% (n = 18); в группе III мануальную щетку используют 53,13% пациентов (n = 34), электрическую механическую используют 15,63%

пациентов ( $n = 10$ ), звуковую щетку используют 15,63% пациентов ( $n = 10$ ), ультразвуковую щетку используют 15,63% пациентов ( $n = 10$ ), монопучковую щетку используют 28,13% пациентов ( $n = 18$ ). Результаты продемонстрированы на рисунке 12.

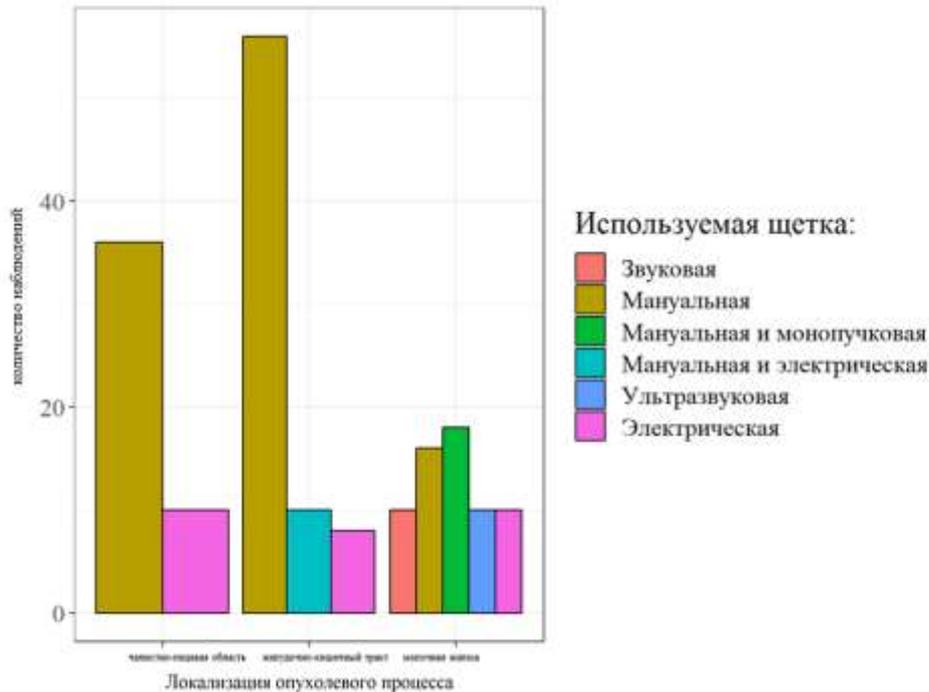


Рисунок 12 – Типы зубных щеток, используемых пациентами с онкологическими заболеваниями в группах исследования

Использование зубной нити (флосса) в группе I отметили 21,74% пациентов ( $n = 10$ ), в группе II отметили 24,32% пациентов ( $n = 18$ ), в группе III отметили 51,56% пациентов ( $n = 33$ ).

Использование ирригатора в группе I отметили 17,39% пациентов ( $n = 8$ ), в группе II отметили 24,32% пациентов ( $n = 18$ ), в группе III отметили 68,75% пациентов ( $n = 44$ ).

Скребок для очищения языка в группе I используют 0% пациентов ( $n = 0$ ), в группе II используют 0% пациентов ( $n = 0$ ), в группе III используют 28,13% пациентов ( $n = 18$ ).

Ершики для очищения межзубных промежутков в группе I используют 0% пациентов ( $n = 0$ ), в группе II используют 10,81% пациентов ( $n = 0$ ), в группе III используют 0% пациентов ( $n = 0$ ).

Ополаскиватели для полости рта в группе I используют 17,39% пациентов (n = 8), в группе II используют 13,51% пациентов (n = 10), в группе III используют 28,13% пациентов (n = 18).

Результаты анкетирования на предмет использования дополнительных средств гигиены полости рта отражены на рисунке 13.

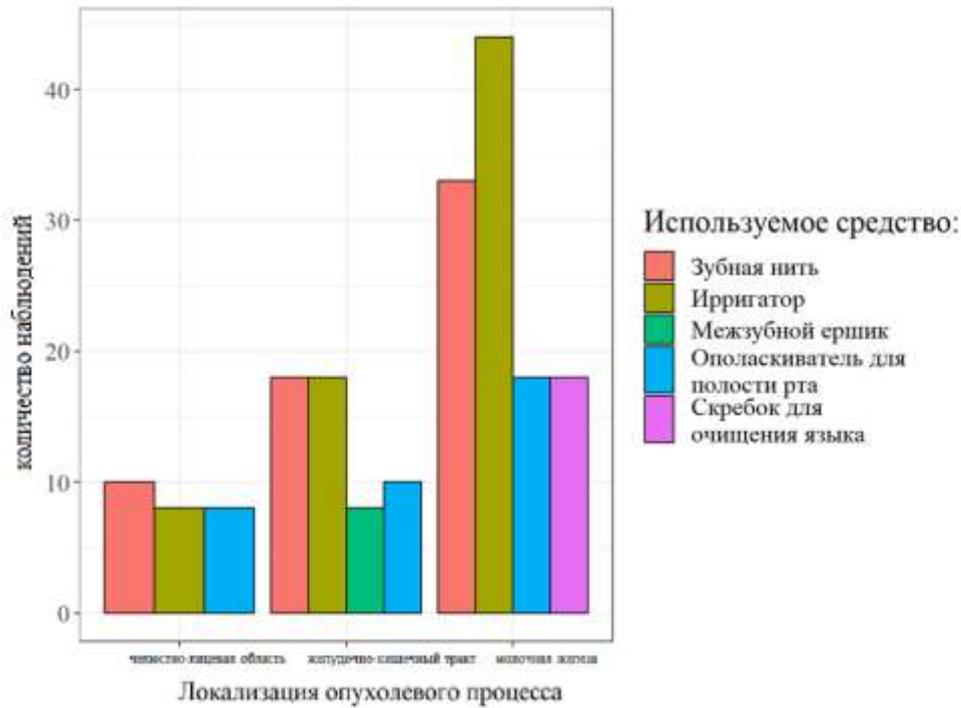


Рисунок 13 – Дополнительные средства гигиены в группах исследования

С помощью анкетирования удалось установить средний возраст первичного стоматологического вмешательства и частоту посещения врачей–стоматологов пациентами с онкологическими заболеваниями. Результаты представлены в таблице 12.

Таблица 12 – Результаты анкетирования по поводу возраста первичного стоматологического вмешательства у пациентов с онкологическими заболеваниями

Показатель	Группа I	Группа II	Группа III	Уровень значимости отличий по критерию Фишера (p)
Средний возраст начала лечения зубов, М (sd)	22,4 (11,4)	18,6 (9,4)	18,1 (4,6)	F = 3,3; p = 0,04  t(I–II) = 1.7 (p = 0,09) t(II–III) = –0,45 (p = 0,66) t(I–III) = 2,21 (p = 0,03)
Средний возраст потери зубов (после 18 лет), М (sd)	29,2 (9,9)	29,3 (10,4)	26 (4,5)	F = 2,5; p = 0,08
Частота посещения стоматолога, n(%)	По необходимости – 46 (100%) Раз в 12 месяцев (для профилактики) — 0 (0%) Раз в 6 месяцев (для профилактики) — 0 (0%)	По необходимости — 46 (62,2%) Раз в 12 месяцев (для профилактики) — 10 (13,5%) Раз в 6 месяцев (для профилактики) — 18 (24,3%)	По необходимости — 18 (28,1%) Раз в 12 месяцев (для профилактики) — 16 (25%) Раз в 6 месяцев (для профилактики) — 30 (46,9%)	$\chi^2 = 7,3$ ; p = 0,026

Средний возраст начала лечения зубов в группе I составил 22,4 года; в группе II — 18,6 лет, в группе III — 18,1 лет.

Средний возраст потери первого зуба после 18 лет в группе I составил 29,2 лет; в группе II — 29,3 лет, в группе III — 26 лет.

В группе I по необходимости врача–стоматолога посещают 100% пациентов (n = 46), 1 раз в 12 месяцев с целью профилактического осмотра — 0% пациентов (n = 0), 1 раз в 6 месяцев с целью профилактического осмотра — 0% пациентов (n = 0).

В группе II по необходимости врача–стоматолога посещают 62,2% пациентов (n = 46), 1 раз в 12 месяцев с целью профилактического осмотра —13,5% пациентов (n = 10), 1 раз в 6 месяцев с целью профилактического осмотра — 24,3% пациентов (n = 18).

В группе III по необходимости врача–стоматолога посещают 28,1% пациентов (n = 18), 1 раз в 12 месяцев с целью профилактического осмотра — 25% пациентов (n = 16), 1 раз в 6 месяцев с целью профилактического осмотра — 46,9% пациентов (n = 30).

Результаты анкетирования на предмет частоты посещаемости врачей–стоматологов пациентами с онкологическими заболеваниями представлены на рисунке 14.

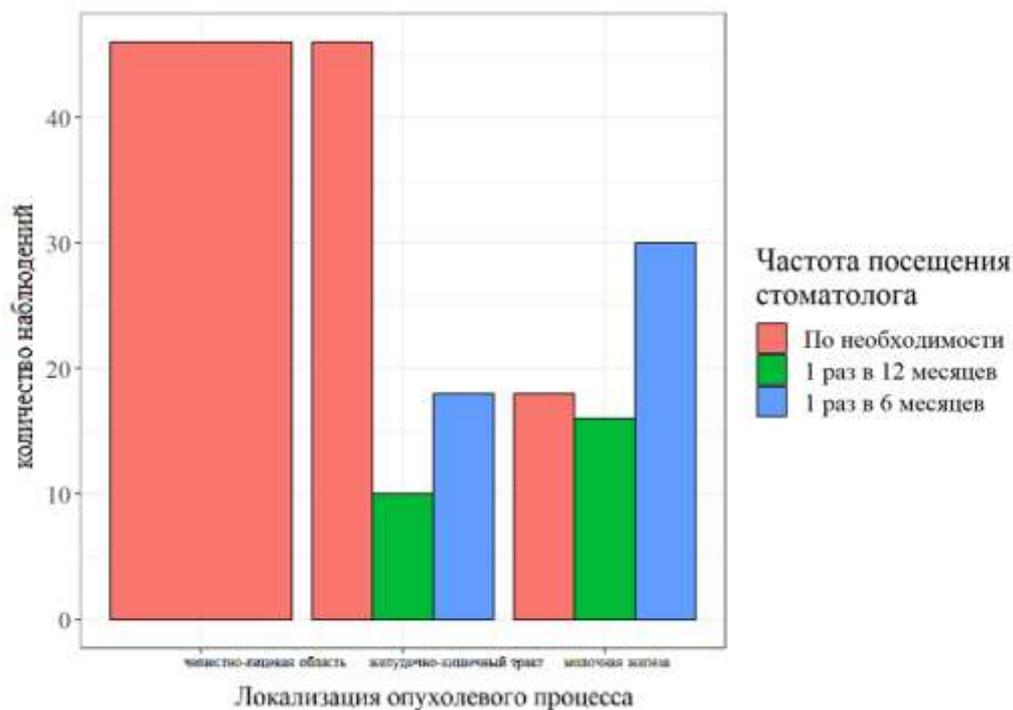


Рисунок 14 – Частота посещения стоматолога в группах исследования

Анкетирование позволило установить, какие лечебно-профилактические средства для полости рта применяют пациенты во время химиотерапии, а также частоту и сроки появления изменений со стороны органов и тканей полости рта в ходе лечения. Результаты отражены в таблице 13.

Таблица 13 – Частота появления изменений со стороны органов и тканей полости рта во время химиотерапии по ощущениям пациентов и средства, применяемые для их нивелирования

Показатель	Группа I	Группа II	Группа III	Уровень значимости отличий по критерию Фишера (p)
Используемая зубная паста, n(%)	Colgate Лечебные травы – 8 (17,4%) Splat биокальций – 10 (21,7%) Blendamed – 2 (4,3%) Детская – 10 (21,7%) Лесной бальзам – 16 (34,9%)	Colgate Лечебные травы – 20 (27%) Splat Лечебные травы – 8 (10,8%) Blendamed – 8 (10,8%) Детская – 8 (10,8%) Лесной бальзам – 30 (40,5%)	Арадент – 8 (12,5%) Colgate SENSITIVE PRO-RELIEF – 10 (15,6%) ROCS Бальзам для десен – 10 (15,6%) Детская – 26 (40,7%) Лесной бальзам – 10 (15,6%)	$\chi^2 = 175,9;$ $p < 0,0001$
Особенности при приеме пищи во время прохождения химиотерапии, n(%) ДГ	Измельченная пища – 36 (78,3%) Только пюре – 33 (71,7%) Изменение вкуса пищи – 44 (95,7%) Тошнота – 34 (73,9%) Рвота – 0 (0%)	Измельченная пища – 18 (21,4%) Только пюре – 9 (12,2%) Изменение вкуса пищи – 46 (62,2%) Тошнота – 56 (75,7%) Рвота – 10 (13,5%)	Измельченная пища – 0 (0%) Только пюре – 0 (0%) Изменение вкуса пищи – 54 (84,4%) Тошнота – 17 (26,6%) Рвота – 0 (0%)	–
Применение аппликаций каких-либо средств для повреждений слизистой оболочки рта во время химиотерапии, n(%)	Витамины А/Е – 36 (78,3%) Винилин – 18 (39,1%) Метрагил дента – 16 (34,8%) Солкосерил – 0 (0%) Не применяет – 2 (4,3%)	Витамины А/Е – 10 (13,5%) Винилин – 0 (0%) Метрагил дента – 10 (13,5%) Солкосерил – 8 (10,8%) Не применяет – 46 (62,2%)	Витамины А/Е – 0 (0%) Винилин – 0 (0%) Метрагил дента – 10 (15,6%) Солкосерил – 0 (0%) Не применяет – 46 (71,9%)	–
Срок возникновения дискомфорта со стороны полости рта после начала химиотерапии, n (%)	1–3 день – 0 (0%) 1–4 день – 0 (0%) 3–5 день – 26 (56,5%) 3 день – 0 (0%) 5–7 день – 18 (39,2%)	1–3 день – 10 (13,5%) 1–4 день – 8 (10,8%) 3–5 день – 20 (37,9%) 3 день – 10 (13,5%)	1–3 день – 0 (0%) 1–4 день – 10 (15,6%) 3–5 день – 40 (62,5%) 3 день – 0 (0%)	$\chi^2 = 90,2;$ $p < 0,0001$

Продолжение таблицы 13

	Дискомфорт отсутствует – 2 (4,3%)	5–7 день – 10 (13,5%) Дискомфорт отсутствует – 8 (10,8%)	5–7 день – 0 (0%) Дискомфорт отсутствует – 0 (0%)	
Желание получать консультации врачей– стоматологов в ходе онколечения, n(%)	12 (26,1%)	66 (89,2%)	50 (78,1%)	$\chi^2 = 63,7;$ $p < 0,0001$

Среди пациентов получили распространение следующие зубные пасты. В группе I 17,4% пациентов (n = 8) используют Colgate Лечебные травы; 21,7% пациентов (n = 10) используют Splat Биокальций; 4,3% пациентов (n = 2) используют пасту Blendamed; 21,7% пациентов (n = 10) используют детскую зубную пасту; 34,9% пациентов (n = 16) используют зубную пасту «Лесной бальзам».

В группе II 27% пациентов (n = 20) используют Colgate Лечебные травы; 10,8% (n = 8) используют Splat Лечебные травы; 10,8% (n = 8) используют Blendamed; 10,8% (n = 8) используют детскую зубную пасту; 40,5% (n = 30) используют зубную пасту Лесной бальзам.

В группе III 12,5% пациентов (n = 8) используют Aradent; 15,6% пациентов (n = 10) используют Colgate SENSITIVE PRO–Relief; 15,6% пациентов (n = 10) используют ROCS Бальзам для десен; 40,7% (n = 26) используют детскую зубную пасту; 15,6% (n = 10) пациентов используют зубную пасту Лесной бальзам.

Большинство пациентов отмечает изменение пищевого поведения в период химиотерапевтического лечения. В группе I 78,3% (n = 36) были вынуждены перейти на частично–измельченную пищу; 71,7% (n = 33) употребляли пищу только в виде пюре; 95,7% пациентов (n = 44) отметили изменение вкуса пищи; 73,9% (n = 34) столкнулись с тошнотой.

В группе II 21,4% (n = 18) были вынуждены перейти на частично–измельченную пищу; 12,2% (n = 9) употребляли пищу только в виде пюре; 62,2%

пациентов ( $n = 46$ ) отметили изменение вкуса пищи; 75,7% ( $n = 56$ ) столкнулись с тошнотой; 13,5% пациентов ( $n = 10$ ) столкнулись со рвотой.

В группе III 84,4% пациентов ( $n = 54$ ) отметили изменение вкуса пищи; 26,6% пациентов ( $n = 17$ ) столкнулись с тошнотой.

Для заживления элементов повреждения слизистой оболочки рта во время химиотерапевтического лечения пациенты используют следующие средства. В группе I 78,3% ( $n = 36$ ) применяют аппликации масляных растворов витаминов А и Е; 39,1% ( $n = 18$ ) используют Винилин; 34,8% пациентов ( $n = 16$ ) используют Метрагил дента; 4,3% ( $n = 2$ ) не применяют средства для слизистой оболочки рта.

В группе II 13,5% ( $n = 10$ ) применяют аппликации масляных растворов витаминов А и Е; 13,5% пациентов ( $n = 10$ ) используют Метрагил дента; 10,8% ( $n = 8$ ) используют Солкосерил; 62,2% ( $n = 46$ ) не применяют средства для слизистой оболочки рта.

В группе III 15,6% пациентов ( $n = 10$ ) используют Метрагил дента; 71,9% ( $n = 46$ ) не применяют средства для слизистой оболочки рта.

Появление дискомфорта со стороны органов и тканей полости рта после начала химиотерапии в группе I 56,5% пациентов ( $n = 26$ ) отмечают на 3–4 день; 39,2% пациентов ( $n = 18$ ) отмечают на 5–7 день; дискомфорт отсутствует у 4,3% пациентов ( $n = 2$ ).

В группе II 13,5% пациентов ( $n = 10$ ) отмечают появление дискомфорта на 1–3 день; 10,8% пациентов ( $n = 8$ ) отмечают на 1–4 день; 37,9% ( $n = 20$ ) отмечают на 3–5 день; 13,5% пациентов ( $n = 10$ ) отмечают на 3 день; 13,5% пациентов ( $n = 10$ ) отмечают на 5–7 день; дискомфорт отсутствует у 10,8% пациентов ( $n = 8$ ).

В группе III 15,6% пациентов ( $n = 10$ ) отмечают появление дискомфорта на 1–4 день; 62,5% пациентов ( $n = 40$ ) отмечают на 3–5 день.

Особое внимание привлекли результаты опроса на предмет потребности онкологических пациентов в консультациях врачей–стоматологов в период прохождения ими химиотерапевтического лечения. Так, в группе I такую потребность выразили 26,1% пациентов ( $n = 12$ ), в группе II — 89,2% пациентов ( $n = 66$ ), в группе III — 78,1% пациентов ( $n = 50$ ).

### 3.2. Оценка распространенности поражения зубов кариесом

Оценка распространенности поражения зубов кариесом (индекс КПУ) проводилась до начала химиотерапевтического лечения. Значения индекса КПУ статистически значимо различались между тремя группами ( $F = 13,11$ ,  $p < 0,0001$ ). При дальнейшем попарном сравнении с поправкой на множественные сравнения значимые различия были выявлены между группами I и III ( $t = 4,89$ , 95% ДИ для разницы средних  $3,04-7,18$ ,  $p < 0,0001$ ) и между группами II и III ( $t = -3,37$ , 95% ДИ для разницы средних  $1,23-4,74$ ,  $p = 0,001$ ). Результаты отражены в таблице 14.

Таблица 14 – Средние значения распространенности поражения зубов кариесом индекса КПУ до химиотерапевтического лечения по группам. М — среднее арифметическое, sd — стандартное отклонение

	Группа I	Группа II	Группа III	Уровень значимости отличий по критерию Фишера (p)
Индекс КПУ, М ± sd	12,4 ± 5,5	10,3 ± 5,2	7,3 ± 5,2	< 0,0001

Самое высокое среднее значение индекса КПУ наблюдается у пациентов группы I ( $12,4 \pm 5,5$ ), что соответствует высокому уровню интенсивности; среднее значение индекса КПУ в группе II ( $10,3 \pm 5,2$ ), что соответствует среднему уровню интенсивности и ниже на 16,9%, чем в группе I; в группе III ( $7,3 \pm 5,2$ ), что соответствует среднему уровню интенсивности и ниже на 41,1%, чем в группе I (Рисунок 15).

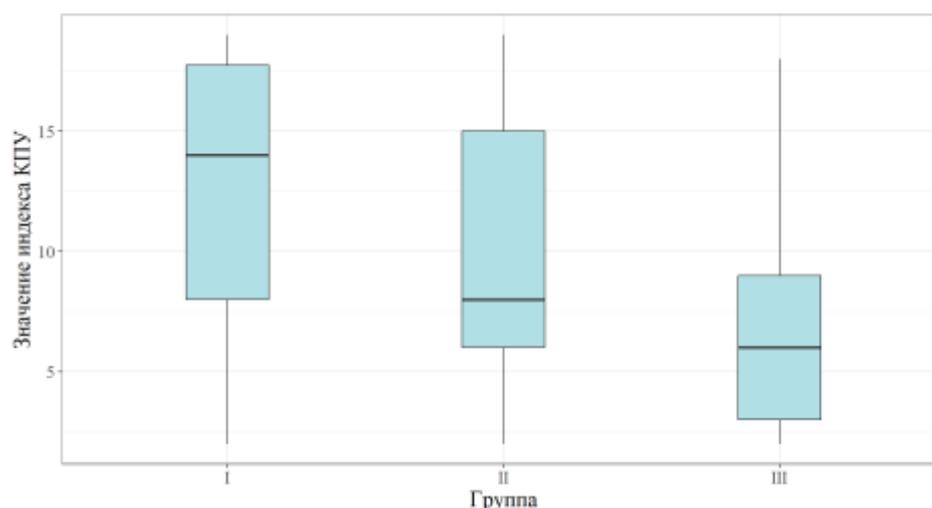


Рисунок 15 – Показатели распространенности поражения зубов кариесом (индекса КПУ) в группах исследования, представленные в виде боксплотов

При сравнении значений индекса КПУ у пациентов разного пола было установлено, что в группе I среднее значение индекса у мужчин —  $13,4 \pm 3,9$  (соответствует высокой интенсивности), у женщин —  $11,6 \pm 6,5$  (соответствует высокой интенсивности), значение индекса у женщин на 13,4% ниже, чем у мужчин; значения. В группе II среднее значение индекса у мужчин —  $10,8 \pm 5,1$  (соответствует средней интенсивности), у женщин —  $6,8 \pm 4,1$  (соответствует средней интенсивности), значение индекса у женщин на 37% ниже, чем у мужчин. В группе III представлена только женщинами, значение индекса КПУ —  $7,3 \pm 5,2$  (соответствует средней интенсивности). Результаты представлены в таблице 15 и на рисунке 16.

Таблица 15 – Значение индекса распространенности поражения зубов кариесом КПУ в зависимости от пола пациентов. М — среднее арифметическое, sd — стандартное отклонение

	Группа I		Группа II		Группа III	
	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины
Индекс КПУ, М ± sd	$13,4 \pm 3,9$	$11,6 \pm 6,5$	$10,8 \pm 5,1$	$6,8 \pm 4,1$	–	$7,3 \pm 5,2$

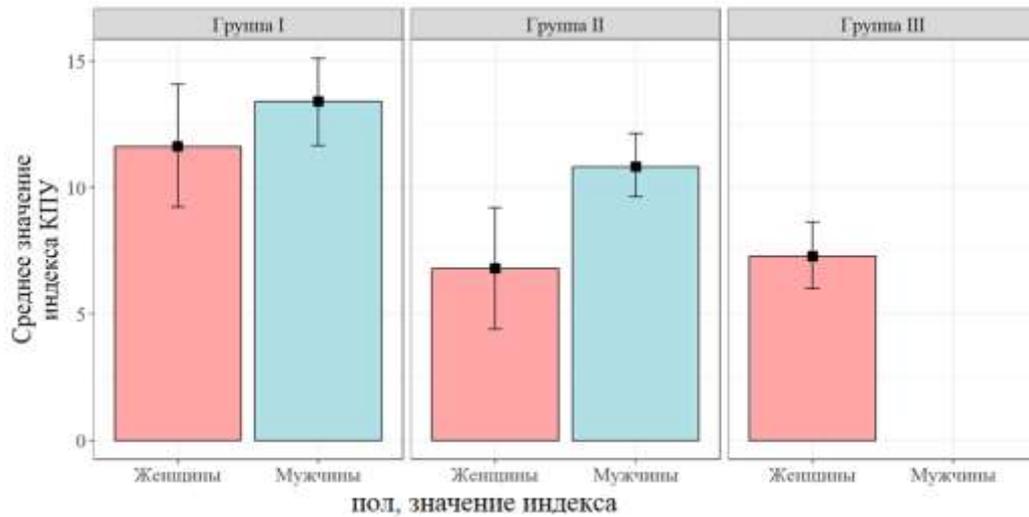


Рисунок 16 – Средние значения распространенности поражения зубов кариесом индекса КПУ в зависимости от пола пациентов

Для сравнения значений индекса КПУ по возрастным группам использовали возрастные критерии Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), согласно которым: 18–44 года — молодой возраст, 45–59 лет — средний возраст, 60–74 года — пожилой возраст.

В группе заболеваний ЧЛО (46 пациентов) распределение таково: пациенты молодого возраста отсутствуют, среднее значение индекса КПУ в категории среднего возраста = 13 (высокий уровень интенсивности), в категории пожилого возраста = 12 (высокий уровень интенсивности).

В группе заболеваний ЖКТ (74 пациента) у пациентов молодого возраста среднее значение индекса КПУ = 10,3 (средний уровень интенсивности); в категории среднего возраста = 9,3 (средний уровень интенсивности); в категории пожилого возраста = 10,4 (высокий уровень интенсивности).

В группе заболеваний МЖ (64 пациента) у пациентов молодого возраста среднее значение индекса КПУ = 6,8 (средний уровень интенсивности); у пациентов среднего возраста = 9,2 (средний уровень интенсивности); у пациентов пожилого возраста = 5,1 (средний уровень интенсивности). Данные отражены в таблице 16.

Таблица 16 – Распространенность поражения зубов кариесом (индекс КПУ) в различных возрастных подгруппах. Данные представлены в виде средних значений и стандартных отклонений. Н/п — неприменимо (отсутствуют наблюдения в подгруппе). М — среднее арифметическое, sd — стандартное отклонение

Группа заболевания, n	Возрастная подгруппа	Количество в группе	Количество в группе, %	Индекс КПУ, М (sd)
I (челюстно-лицевая область), n = 46	Молодой возраст (18–44 лет)	0	0	н/п
	Средний возраст (45–59 лет)	18	39,1	13 (6,1)
	Пожилой возраст (60–74 года)	28	60,9	12 (5,3)
II (желудочно-кишечный тракт), n = 74	Молодой возраст (18–44 лет)	20	27	10,3 (3,8)
	Средний возраст (45–59 лет)	8	10,8	9,3 (6)
	Пожилой возраст (60–74 года)	46	62,2	10,4 (5,6)
III (молочная железа), n = 64	Молодой возраст (18–44 лет)	20	31,3	6,8 (5,1)
	Средний возраст (45–59 лет)	26	40,6	9,2 (4,9)
	Пожилой возраст (60–74 года)	18	28,1	5,1 (5,1)

### 3.3. Оценка индекса уровня гигиены полости рта

Для установления влияния гигиенического протокола на состояние органов и тканей полости рта во время химиотерапевтического лечения, была проведена оценка индекса уровня гигиены полости рта (индекса ОНI–S) до и по завершении курса химиотерапии у пациентов всех исследуемых групп. Пациенты внутри каждой группы были разделены на 2 подгруппы (А и В) по применению гигиенического протокола: А — применяющие гигиенический протокол с выдачей средств для механического удаления биопленки. В — получившие рекомендации перед началом терапии, но без выдачи средств и контроля гигиенических навыков на протяжении курса лечения.

До лечения среднее значение индекса ОНI–S в группе I составляло  $3,4 \pm 1,3$  (соответствует плохому уровню гигиены); в группе II —  $2,3 \pm 1,4$  (соответствует неудовлетворительному уровню гигиены) и на 32,4% ниже, чем в группе I; в группе III —  $1,6 \pm 1,1$  (соответствует удовлетворительному уровню гигиены) и на 52,9% ниже, чем в группе I (Таблица 17).

Таблица 17 – Средние значения индекса уровня гигиены полости рта (индекса ОНІ–S) до и после химиотерапевтического лечения

	Группа I	Группа II	Группа III	Уровень значимости отличий по критерию Фишера (p)
Индекс ОНІ–S до, M ± sd	3,4 ± 1,3	2,3 ± 1,4	1,6 ± 1,1	< 0,0001

Статистическая обработка полученных данных выявила значительное улучшение средних значений индекса ОНІ–S во всех группах при применении гигиенического протокола. В подгруппе IA применение протокола улучшило значение индекса на 21,5%; в подгруппе ПА на 4,2%; в подгруппе ША на 18,1%.

Подгруппы без применения гигиенического протокола продемонстрировали значительное ухудшение средних значений индекса ОНІ–S. В подгруппе IB среднее значение индекса увеличилось на 26,2%, в подгруппе ПВ — на 27,5%, в подгруппе ПВ — на 45,1%. Результаты представлены в таблице 18 и на рисунке 17.

Таблица 18 – Значения индекса уровня гигиены полости рта (индекса ОНІ–S) в начале и в конце периода наблюдения в группах исследования в зависимости от выдачи средств гигиены (применения протокола). Данные представлены в виде средних значений и стандартных отклонений, оценка изменений индекса осуществлена с помощью парного t–критерия, приведено соответствующее значение p

Группа	Применение протокола	Подгруппа	Индекс ОНІ–S до	Индекс ОНІ–S после	Процентное изменение	Значение p для изменения индекса
I	Да	IA	1,77 (1)	1,39 (1,13)	–21,5%	0,004
	Нет	IB	4,13 (0,51)	5,21 (0,08)	+26,2%	<0,0001
II	Да	ПА	1,44 (0,98)	1,38 (0,86)	–4,2%	0,13
	Нет	ПВ	3,53 (0,98)	4,5 (1,15)	+27,5%	<0,0001
III	Да	ША	1,44 (0,73)	1,18 (0,81)	–18,1%	<0,0001
	Нет	ПВ	2,13 (1,84)	3,09 (2,26)	+45,1%	<0,0001

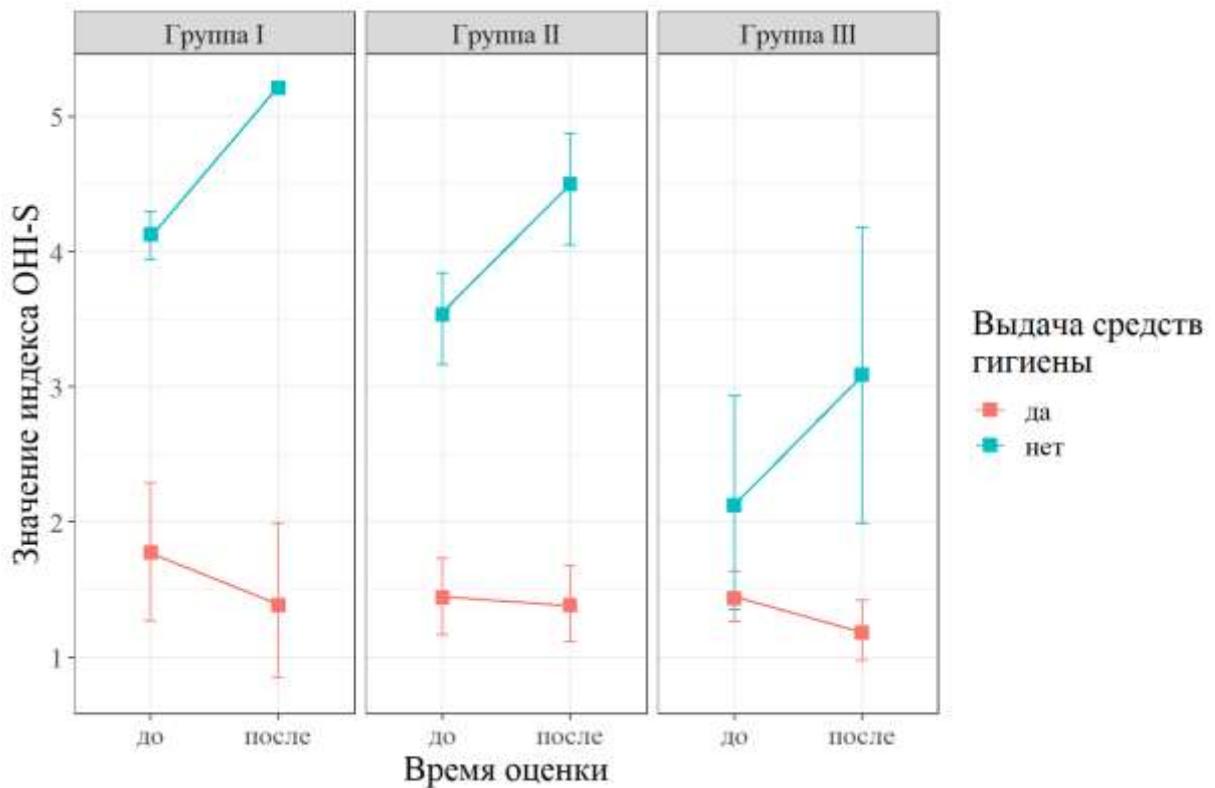


Рисунок 17 – Изменения индекса уровня гигиены полости рта (индекса ОНІ-S) в группах наблюдения в зависимости от выдачи средств гигиены. Точке на графике соответствует среднее значение индекса в соответствующей подгруппе, границам отрезка — 95% доверительный интервал для среднего значения

Для оценки влияния рекомендованного гигиенического протокола был проведен анализ ковариации ANCOVA, в котором зависимой переменной выступало итоговое значение индекса ОНІ-S, независимыми переменными — группа исследования и соблюдение гигиенического протокола, ковариатой — значение индекса в день включения в исследование. В результате анализа было получено статистически значимое влияние соблюдения гигиенического протокола (коэффициент уравнения 1,3, стандартная ошибка 0,1,  $p < 0,0001$ ). Параметры уравнения свидетельствуют о том, что при поправке на группу и исходный уровень индекса ОНІ-S соблюдение протокола приводит в среднем к снижению индекса на 1,3. Параметры регрессионной модели в полном объеме изложены в таблице 19.

Таблица 19 – Параметры регрессионной модели, оценивающей зависимость итогового значения индекса уровня гигиены полости рта (индекса ОНI–S) от соблюдения гигиенического протокола с поправкой на группу и исходное значение индекса

Член регрессионного уравнения	Оценка (коэффициент уравнения)	Стандартная ошибка	Значение t для коэффициента уравнения	Значение p
Intercept (свободный член)	-0,12	0,12	-1,03	0,3
Исходное значение ОНI–S	1	0,04	27,41	<0,0001
Группа исследования (II)	0,04	0,1	0,47	0,64
Группа исследования (III)	-0,09	0,11	0,85	0,4
Отсутствие выдачи гигиенических средств (невыполнение протокола)	1,3	0,1	12,76	<0,0001

### 3.4. Оценка папиллярно–маргинально–альвеолярного индекса

Для установления влияния гигиенического протокола на воспалительные процессы в тканях пародонта в период химиотерапевтического лечения была проведена оценка индекса РМА до и после завершения курса химиотерапии у пациентов всех исследуемых групп. Пациенты внутри каждой группы были разделены на 2 подгруппы (А и В) по применению гигиенического протокола: А — применяющие гигиенический протокол с выдачей средств для механического удаления биопленки, В — получившие рекомендации перед началом терапии, но без выдачи средств и контроля гигиенических навыков на протяжении курса лечения.

До лечения среднее значение папиллярно–маргинально–альвеолярного индекса (индекса РМА) в группе I составляло  $67 \pm 9,4$  (соответствует тяжелой степени воспаления); в группе II —  $52,4 \pm 18,4$  (соответствует средней степени

воспаления) и на 21,8% ниже, чем в группе I; в группе III —  $35,5 \pm 23,4$  (соответствует легкой степени воспаления) и на 47% ниже, чем в группе I. Средние значения приведены в таблице 20.

Таблица 20 – Средние значения папиллярно–маргинально–альвеолярного индекса (индекса РМА) до химиотерапевтического лечения

	Группа I	Группа II	Группа III	P
Индекс РМА (%) до, $M \pm sd$	$67 \pm 9,4$	$52,4 \pm 18,4$	$35,5 \pm 23,4$	$< 0,0001$

Согласно интерпретации индекса РМА, до химиотерапевтического лечения в группе I 17,4% пациентов (n=38) имели среднюю степень воспаления; 82,6% пациентов (n=38) имели тяжелую степень воспаления. В группе II 5,4% пациентов (n=4) имели легкую степень воспаления; 37,8% пациентов (n=28) имели среднюю степень воспаления; 56,8% пациентов (n=42) имели тяжелую степень воспаления. В группе III 31,3% пациентов (n=20) легкую степень воспаления; 46,9% пациентов (n=30) удовлетворительный.

Согласно результатам статистической обработки, в подгруппах А всех групп применение гигиенического протокола улучшило значение индекса. В группе IA применение гигиенического протокола улучшило среднее значение индекса РМА на 15,9% (до химиотерапии — 0,63 (0,11), после — 0,53 (0,12)); в группе IIА на 12,2% (до химиотерапии — 0,49 (0,18), после — 0,43 (0,15)); в группе IIIА на 20% (до химиотерапии — 0,4 (0,2), после — 0,32 (0,16)).

В подгруппах, не применяющих гигиенический протокол, отмечено значительное ухудшение значений индекса РМА. В группе IB среднее значение индекса РМА увеличилось на 14,5% (до химиотерапии — 0,69 (0,08), после — 0,79 (0,06)); в группе IIВ среднее значение индекса увеличилось на 22,4% (до химиотерапии — 0,58 (0,18), после — 0,71 (0,17)); в группе IIIВ — среднее значение индекса увеличилось на 54,5% (до химиотерапии — 0,22 (0,29), после — 0,34 (0,3)). Результаты представлены в таблице 21 и на рисунке 18.

Таблица 21 – Значения папиллярно–маргинально–альвеолярного индекса (индекса РМА) в начале и в конце периода наблюдения в группах исследования в зависимости от выдачи средств гигиены (применение протокола). Данные представлены в виде средних значений и стандартных отклонений, оценка изменений индекса осуществлена с помощью парного t–критерия, приведено соответствующее значение р

Группа	Применение протокола	Подгруппа	Индекс РМА до	Индекс РМА после	Процентное изменение	Значение р для изменения индекса
I	Да	IA	0,63 (0,11)	0,53 (0,12)	–15,9%	<0,0001
	Нет	IB	0,69 (0,08)	0,79 (0,06)	+14,5%	<0,0001
II	Да	IIA	0,49 (0,18)	0,43 (0,15)	–12,2%	<0,0001
	Нет	IIB	0,58 (0,18)	0,71 (0,17)	+22,4%	<0,0001
III	Да	IIIA	0,4 (0,2)	0,32 (0,16)	–20%	<0,0001
	Нет	IIIB	0,22 (0,29)	0,34 (0,3)	+54,5%	<0,0001

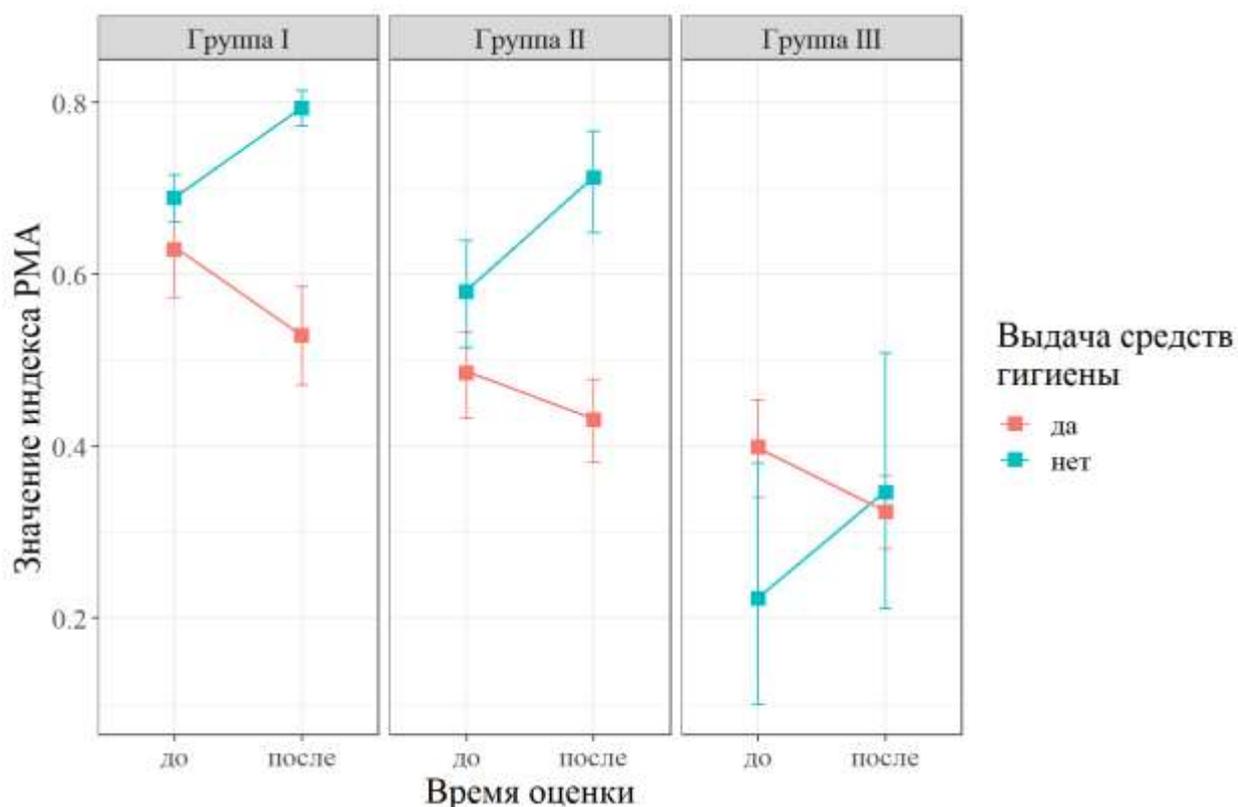


Рисунок 18 – Изменения папиллярно–маргинально–альвеолярного индекса (индекса РМА) в группах наблюдения в зависимости от выдачи средств гигиены. Точке на графике соответствует среднее значение индекса в соответствующей подгруппе, границам отрезка – 95% доверительный интервал для среднего значения

Индекс РМА статистически значимо изменился во всех группах за время наблюдения. Для оценки влияния рекомендованного гигиенического протокола

был проведен анализ ковариации ANCOVA, в котором зависимой переменной выступало итоговое значение индекса РМА, независимыми переменными — группа исследования и соблюдение гигиенического протокола, ковариатой — значение индекса в день включения в исследование. В результате анализа было получено статистически значимое влияние соблюдения гигиенического протокола (коэффициент уравнения 0,2, стандартная ошибка 0,01,  $p < 0,0001$ ). Параметры уравнения свидетельствуют о том, что при поправке на группу и исходный уровень индекса РМА соблюдение протокола приводит в среднем к снижению индекса на 0,2. Параметры регрессионной модели в полном объеме изложены в таблице 22.

Таблица 22 – Параметры регрессионной модели, оценивающей зависимость итогового значения папиллярно–маргинально–альвеолярного индекса (индекса РМА) от соблюдения гигиенического протокола с поправкой на группу и исходное значение индекса

Член регрессионного уравнения	Оценка (коэффициент уравнения)	Стандартная ошибка	Значение t для коэффициента уравнения	Значение p
Интерсепт (свободный член)	0,01	0,02	0,46	0,65
Исходное значение РМА	0,85	0,02	35,06	<0,0001
Группа исследования (II)	0,01	0,01	1,05	0,29
Группа исследования (III)	-0,03	0,01	-2	0,047
Отсутствие выдачи гигиенических средств (невыполнение протокола)	0,2	0,01	20,29	<0,0001

### 3.5. Оценка пародонтологического индекса Рассела (PI Russel, 1956)

Для установления влияния гигиенического протокола на состояние органов и тканей полости рта во время химиотерапевтического лечения, была проведена оценка пародонтологического индекса Рассела (PI Russel, 1956) до и по завершении курса химиотерапии у пациентов всех исследуемых групп. Пациенты внутри каждой группы были разделены на 2 подгруппы (А и В) по применению гигиенического протокола: А – применяющие гигиенический протокол с выдачей средств для механического удаления биопленки. В – получившие рекомендации перед началом терапии, но без выдачи средств и контроля гигиенических навыков на протяжении курса лечения.

Согласно результатам статистической обработки, в подгруппах А всех групп применение гигиенического протокола улучшило значение индекса. В группе IA применение гигиенического протокола улучшило среднее значение PI на 25% (до химиотерапии — 2,8 (1,9), после — 2,1 (1,7)), в группе ПА на 54,5% (до химиотерапии — 2,2 (1,2), после — 1 (0,3)), в группе ПА на 58,3% (до химиотерапии — 1,2 (0,1)), после — 0,5 (0,2)).

В подгруппах, не применяющих гигиенический протокол, отмечено значительное ухудшение значений PI. В группе IB среднее значение PI увеличилось на 38,1% (до химиотерапии — 4,2 (1,8), после — 5,8 (1,4)), в группе ПВ среднее значение индекса увеличилось на 32,4% (до химиотерапии — 3,4 (1,6), после — 4,5 (1,7)), в группе ПВ — среднее значение индекса увеличилось на 80% (до химиотерапии — 1 (0,2), после — 1,8 (0,3)). Результаты представлены в таблице 23 и на рисунке 19.

Таблица 23 – Значение индекса Рассела в начале и в конце периода наблюдения в группах исследования в зависимости от выдачи средств гигиены (применения протокола). Данные представлены в виде средних значений и стандартных отклонений, оценка изменений индекса осуществлялась с помощью U–критерия Манна–Уитни для связанных выборок, приведено соответствующее значение p

Группа	Применение протокола	Подгруппа	Индекс Рассела до, M (sd)	Индекс Рассела после, M (sd)	Процентное изменение	Значение p для изменения индекса
I	Да	IA	2,8 (1,9)	2,1 (1,7)	-25%	0,006*
	Нет	IB	4,2 (1,8)	5,8 (1,4)	+38,1%	<0,006*
II	Да	IIA	2,2 (1,2)	1 (0,3)	-54,5%	0,062
	Нет	IIВ	3,4 (1,6)	4,5 (1,7)	+32,4%	0,058
III	Да	IIIA	1,2 (0,1)	0,5 (0,2)	-58,3%	0,031*
	Нет	IIIV	1 (0,2)	1,8 (0,3)	+80%	0,036*

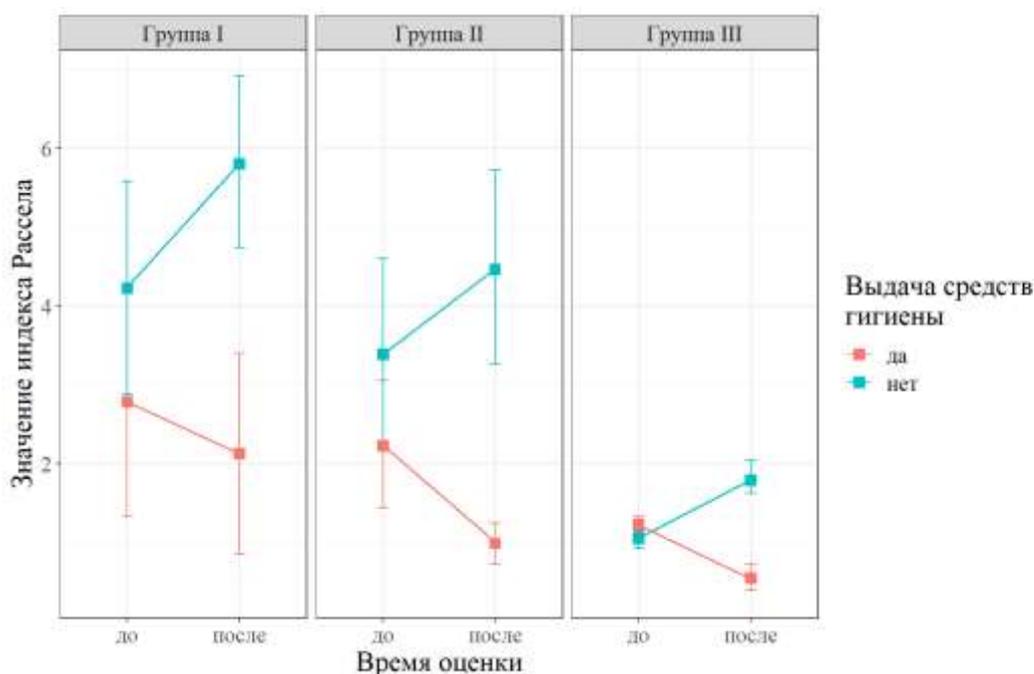


Рисунок 19 – Динамика значений индекса Рассела в группах исследования до и после химиотерапии в зависимости от выдачи средств гигиены (применения протокола). Точкой обозначено среднее значение, отрезком — стандартная ошибка среднего

### 3.6. Оценка увлажненности полости рта

В результате исследования секреторной функции слюнных желез по методике М. М. Пожарицкой установлено, что до начала химиотерапии у всех

обследуемых пациентов (n=184) показатели нестимулированной сиалометрии находились в пределах референсных значений. По завершении 1 курса химиотерапии у 152 пациентов (82,6%) была выявлена ксеростомия легкой степени ( $v=0,3\pm 0,01$ ).

Клинический осмотр и опрос пациентов на предмет ощущения сухости в полости рта после начала химиотерапии выявил, что через 3 недели после начала лечения 64% пациентов (n=118) отметили наличие сухости в полости рта, а также, со стороны красной каймы губ. Результаты опроса пациентов отражены на рисунке 20.

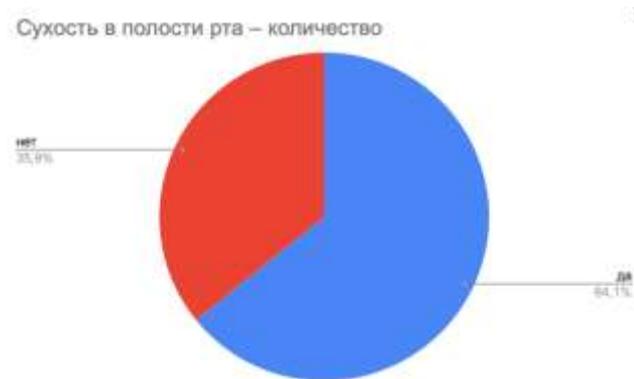


Рисунок 20 – Наличие сухости полости рта у пациентов через 3 недели от начала химиотерапевтического лечения

Визуально сухость рта определялась наличием пенистой, вязкой слюны, а также появлением трещин и сухостью красной каймы губ. На рисунке 21 показано состояние красной каймы губ пациентки 63 лет на 20 день от начала химиотерапии.



Рисунок 21 – Сухость красной каймы губ в период химиотерапии

### 3.7. Результаты клинического осмотра

В рамках клинического осмотра полости рта пациентов с онкологическими заболеваниями были выявлены местные факторы риска, влияющие на развитие возможных осложнений со стороны органов и тканей полости рта во время химиотерапии.

Так, было установлено, что острые края зубов, травмирующие слизистую оболочку рта, в группе I имеют 60,87% пациентов ( $n = 28$ ), в группе II имеют 75,68% пациентов ( $n = 56$ ), в группе III имеют 15,63% пациентов ( $n = 10$ ). Зубы с острыми краями в полости рта пациента с диагнозом С19 Злокачественное новообразование ректосигмоидного соединения продемонстрированы на рисунках 22, 23.

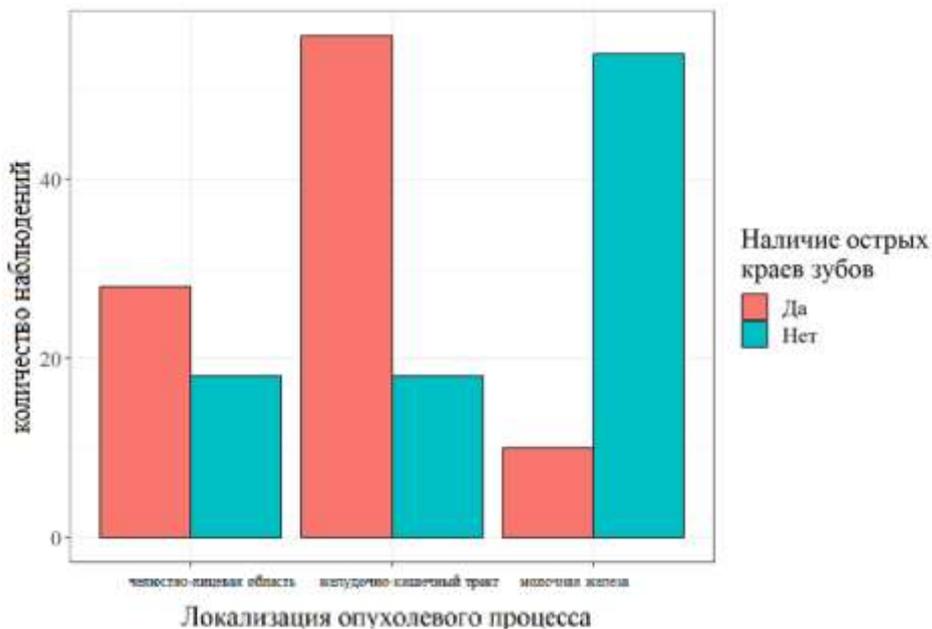


Рисунок 22 – Наличие острых краев зубов в группах исследования

Наличие несостоятельных ортопедических конструкций в группе I отмечено у 65,22% ( $n = 30$ ), в группе II отмечено у 51,35% пациентов, в группе III отмечено у 28,13% пациентов ( $n = 18$ ). Результаты отражены на рисунке 23.



Рисунок 23 – Острые края зубов в полости рта пациента

Ортопедические конструкции в полости рта пациента с диагнозом С32 (Злокачественное новообразование гортани) продемонстрированы на рисунке 24.

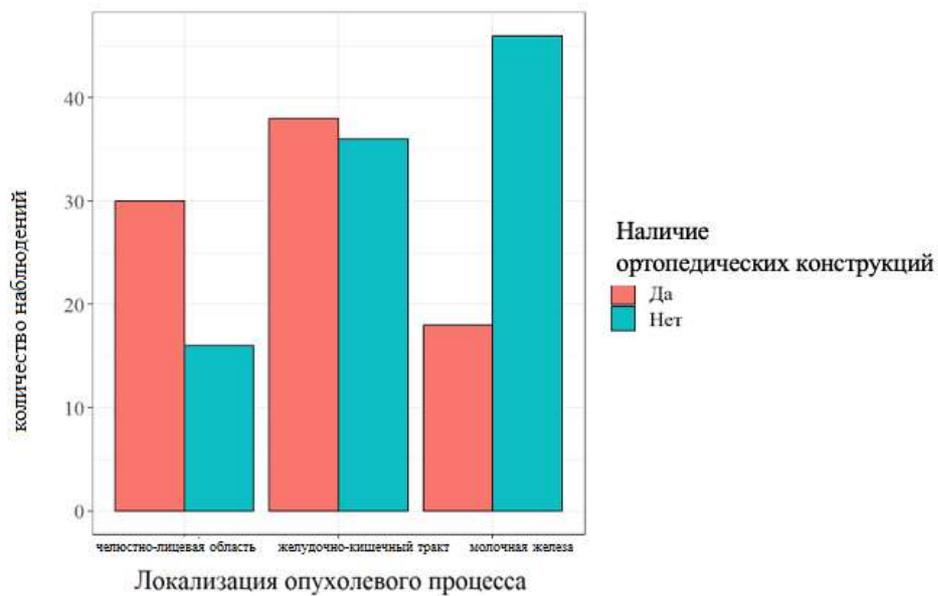


Рисунок 24 – Наличие ортопедических конструкций в полости рта в группах исследования



Рисунок 25 – Ортопедические конструкции в полости рта пациента

Также в качестве факторов риска развития орального мукозита мы рассматривали наличие пародонтальных карманов. Результаты данного исследования отражены в разделе 3.5.

### 3.8. Результаты оценки качественной составляющей микрофлоры полости рта

Для оценки влияния химиотерапевтического лечения на микрофлору полости рта была проведена оценка микробного состава до начала химиотерапии и по завершении 1 курса у 30 пациентов.

Высеваемость *Candida albicans* в группе использования протокола увеличилась с 12,5% до 25% (на 12,5% при расчёте от численности группы), в группе без протокола с 42,9% до 85,7% (на 42,8% ли высеиваемость?8%). Высеваемость *Streptococcus salivarius* не изменилась в обеих группах. Высеваемость *Streptococcus mitis* не изменилась в группе использования протокола, а в группе без протокола возросла с 42,9% до 85,7% (на 42,8%). Высеваемости *Klebsiella pneumoniae* не было в группе использования протокола ни до, ни после химиотерапии, а в группе без протокола она снизилась с 85,7% до 28,6% (на 57,1%). Высеваемость *Haemophilus parainfluenzae* (Blac-) снизилась в группе использования протокола (с 50% до 37,5— на 12,5%) и повысилась в группе сравнения с 28,6% до 42,9% (на 20,6%). Частота высеивания *Neisseria subflava* не изменилась в группе использования протокола и повысилась в группе сравнения с 28,6% до 42,9% (на 20,6%). Частота высеивания *Enterobacter cloacae* осталась на нулевом уровне в группе использования протокола и повысилась в группе сравнения с 28,6% до 71,4% (на 42,8%). Высеваемость *Streptococcus parasanguis* не изменилась в двух группах, при этом в группе без протокола она была и осталась на нулевом уровне. Процент ненулевого роста *Streptococcus oralis* в группе

протокола остался прежним, а в группе сравнения снизился с 14,3% до нулевого уровня. Процентные изменения приведены для численности группы, а не для изменения от исходного уровня. Результаты приведены в таблице 24.

Таблица 24 – Частота встречаемости исследуемых микроорганизмов в группах пациентов. Представлены абсолютные значения количества человек с ненулевым ростом и доля в группе. ХТ – химиотерапия. Частота встречаемости проанализирована с использованием точного критерия Фишера

Исследуемый микроорганизм	Группа использования протокола (n = 16)	Группа без протокола (n = 14)	p
Candida albicans до ХТ	2 (12,5%)	6 (42,9%)	0,1
Candida albicans после ХТ	4 (25%)	12 (85,7%)	0,001
Streptococcus salivarius до ХТ	4 (25%)	0 (0%)	0,1
Streptococcus salivarius после ХТ	4 (25%)	0 (0%)	0,1
Streptococcus mitis до ХТ	2 (12,5%)	6 (42,9%)	0,1
Streptococcus mitis после ХТ	2 (12,5%)	12 (85,7%)	0,0001
Klebsiella pneumoniae до ХТ	0 (0%)	12 (85,7%)	0,0001
Klebsiella pneumoniae после ХТ	0 (0%)	4 (28,6%)	0,037
Haemophilus parainfluenzae (Blac-) до ХТ	8 (50%)	4 (28,6%)	0,28
Haemophilus parainfluenzae (Blac-) после ХТ	6 (37,5%)	6 (42,9%)	0,99
Neisseria subflava до ХТ	2 (12,5%)	4 (28,6%)	0,38
Neisseria subflava после ХТ	2 (12,5%)	6 (42,9%)	0,1
Enterobacter cloacae до ХТ	0 (0%)	4 (28,6%)	0,037
Enterobacter cloacae после ХТ	0 (0%)	10 (71,4%)	< 0,0001
Streptococcus parasanguis до ХТ	8 (50%)	0 (0%)	0,003
Streptococcus parasanguis после ХТ	8 (50%)	0 (0%)	0,003
Streptococcus oralis до ХТ	12 (75%)	2 (14,3%)	0,001
Streptococcus oralis после ХТ	12 (75%)	0 (0%)	< 0,0001

### 3.9. Результаты оценки влияния разных групп химиотерапевтических препаратов на органы и ткани полости рта онкологических пациентов

Для оценки состояния слизистой оболочки рта по завершении курса химиотерапии, была проведена оценка по Шкале оценки тяжести орального мукозита ВОЗ (Oral Mucositis Grade Scale).

В группе I у 21,7% пациентов (n=10) отмечена степень 1, у 78,3% пациентов (n=36) отмечена степень 2; в группе II у 13,5% пациентов (n=10) отмечена степень 0, у 75,7% пациентов (n=56) отмечена степень 1, у 10,8% (n=8) отмечена степень 2; в группе III у 68,8% пациентов (n=44) отмечена степень 0, у 15,6% пациентов (n=10) отмечена степень 1, у 15,6% пациентов (n=2) отмечена степень 2. Результаты представлены в таблице 25.

Таблица 25 –Показатели Шкалы тяжести орального мукозита, ВОЗ (Oral Mucositis Grade Scale) в группах наблюдения. Данные представлены в виде абсолютных значений и долей в группе

	Группа I	Группа II	Группа III
Значение Шкалы	0 – 0 (0%)	0–10 (13,5%)	0–44 (68,8%)
тяжести орального	1–10 (21,7%)	1–56 (75,7%)	1–10 (15,6%)
мукозита	2–36 (78,3%)	2–8 (10,8%)	2–10 (15,6%)

По частотности значений Шкалы оценки тяжести орального мукозита группы статистически значимо различаются ( $\chi^2 = 139,6$ ,  $p < 0,0001$ ). Дальнейшее уточняющее сравнение групп с поправкой на множественные сравнения выявило, что каждая из групп по значениям индекса достоверно отличается от остальных ( $\chi^2 = 73,68$ ,  $p < 0,0001$ ,  $\chi^2 = 60,47$ ,  $p < 0,0001$ ,  $\chi^2 = 73,88$ ,  $p < 0,0001$  для I, II и III групп соответственно). У пациентов с онкологическими заболеваниями челюстно–лицевой области (группа I) преобладает значение индекса «2» и среднее значение составляет 1,78 (стандартное отклонение 0,42) балла. У пациентов с онкологическими заболеваниями желудочно–кишечного тракта (группа II) преобладает значение индекса «1», а среднее значение и стандартное отклонение

составляют 0,97 (0,5) баллов. Наконец, у пациентов с онкологическими заболеваниями молочной железы (группа III) преобладающим значением индекса является «0» при среднем и стандартном отклонении 0,47 (0,76) балла. Результаты представлены на рисунке 26.

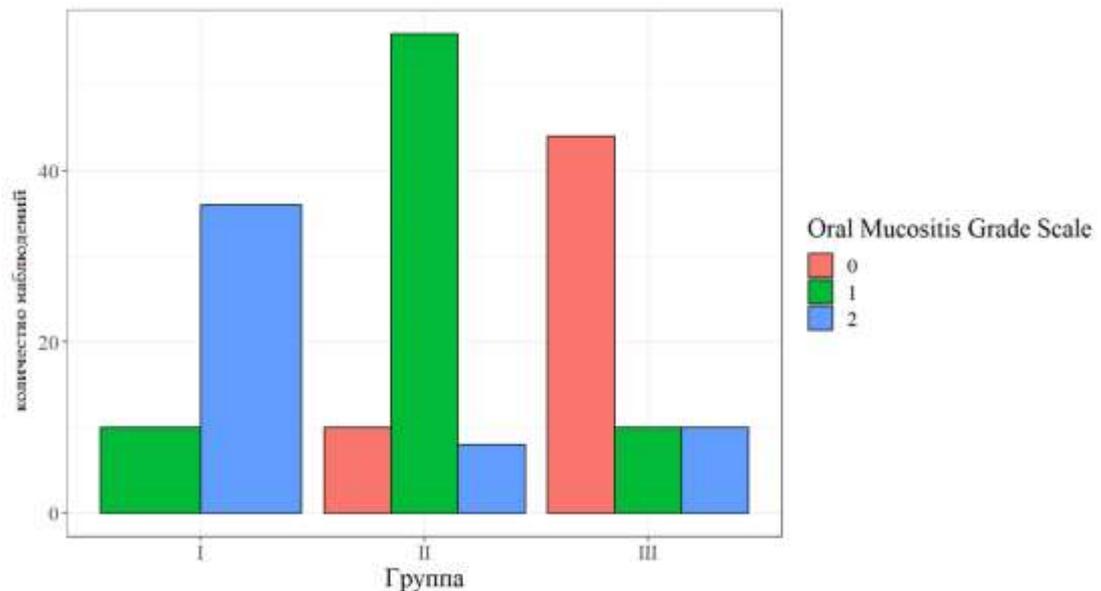


Рисунок 26 – Структура групп исследования по представленности различных значений Oral Mucositis Grade Scale

Для установления влияния отдельных препаратов и комбинаций препаратов, применяемых для химиотерапии, на слизистую оболочку рта, был проведен анализ корреляции значений Шкалы оценки тяжести орального мукозита и используемых у включенных в исследование пациентов препаратов.

Средние значения шкалы Oral Mucositis Grade Scale при лечении различными химиотерапевтическими препаратами и при различных схемах химиотерапии представлены в таблицах 26, 27, проиллюстрированы рисунками 27 и 28.

Таблица 26 – Значения Oral Mucositis Grade Scale и частота осложнений при различных схемах химиотерапии. М — среднее значение, sd — стандартное отклонение. Номинативные переменные представлены в виде количества наблюдений и долей в группе

Схема химиотерапии, n (%)	Значение Oral Mucositis Grade Scale, M (sd)	Кровотечение, n (%)	Боль, n (%)	Жжение, n (%)	Трудности при открывании рта, n (%)	Трудности при сплевывании, n (%)
5-фторурацил, доцетаксел, цисплатин, 44 (23,9%)	1 (0)	34 (77,3%)	38 (86,4%)	0 (0%)	8 (18,2%)	8 (18,2%)
5-фторурацил, иринотекан, 22 (12%)	0,9 (0,9)	4 (18,2%)	10 (45,5%)	10 (45,5%)	0 (0%)	0 (0%)
5-фторурацил, оксалиплатин, доцетаксел, 32 (17,4%)	2 (0)	22 (68,8%)	32 (100%)	4 (12,5%)	12 (37,5%)	12 (37,5%)
5-фторурацил, оксалиплатин, иринотекан, 26 (14,1%)	0,6 (0,5)	16 (61,5%)	8 (30,8%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Доксорубин, паклитаксел, 6 (3,7%)	0 (0)	0 (0%)	0 (0%)	2 (33,3%)	0 (0%)	0 (0%)
Доксорубин, циклофосфамид, 26 (14,3%)	0,3 (0,7)	8 (30,8%)	4 (15,4%)	10 (38,5%)	4 (15,4%)	4 (15,4%)
Оксалиплатин, капецитабин, 12 (6,5%)	1,8 (0,4)	2 (16,7%)	0 (0%)	10 (83,3%)	0 (0%)	0 (0%)
Паклитаксел, 16 (8,7%)	0,6 (0,5)	6 (37,5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

Таблица 27 – Корреляция между препаратами и возможными осложнениями

Препарат, n (%)	Значение Oral Mucositis Grade Scale, M (sd)	Кровоточивость, n (%)	Боль, n (%)	Жжение, n (%)	Трудности при открывании рта, n (%)	Трудности при сплевывании, n (%)
5-фторурацил, 124 (67,4%)	1,2 (0,7)	76 (61,3%)	88 (71%)	14 (11,3%)	20 (16,1%)	20 (16,1%)
Доксорубин, 32 (17,4%)	0,3 (0,7)	8 (25%)	4 (12,5%)	12 (37,5%)	4 (12,5%)	4 (12,5%)
Циклофосфамид, 26 (14,1%)	0,3 (0,7)	8 (30,8%)	4 (15,4%)	10 (38,5%)	4 (15,4%)	4 (15,4%)
Паклитаксел, 22 (12%)	0,5 (0,5)	6 (27,3%)	0 (0%)	2 (9,1%)	0 (0%)	0 (0%)
Оксалиплатин, 70 (38%)	1,5 (0,7)	40 (57,1%)	40 (57,1%)	14 (20%)	12 (17,1%)	12 (17,1%)
Иринотекан, 48 (26,1%)	0,8 (0,7)	20 (41,7%)	18 (37,5%)	10 (20,8%)	0 (0%)	0 (0%)
Доцетаксел, 76 (41,3%)	1,4 (0,5)	56 (73,7%)	70 (92,1%)	4 (5,3%)	20 (26,3%)	20 (26,3%)
Цисплатин, 44 (23,9%)	1 (0)	34 (77,3%)	38 (86,4%)	0 (0%)	8 (18,2%)	8 (18,2%)
Капецитабин, 12 (6,5%)	1,8 (0,4)	2 (16,7%)	0 (0%)	10 (83,3%)	0 (0%)	0 (0%)

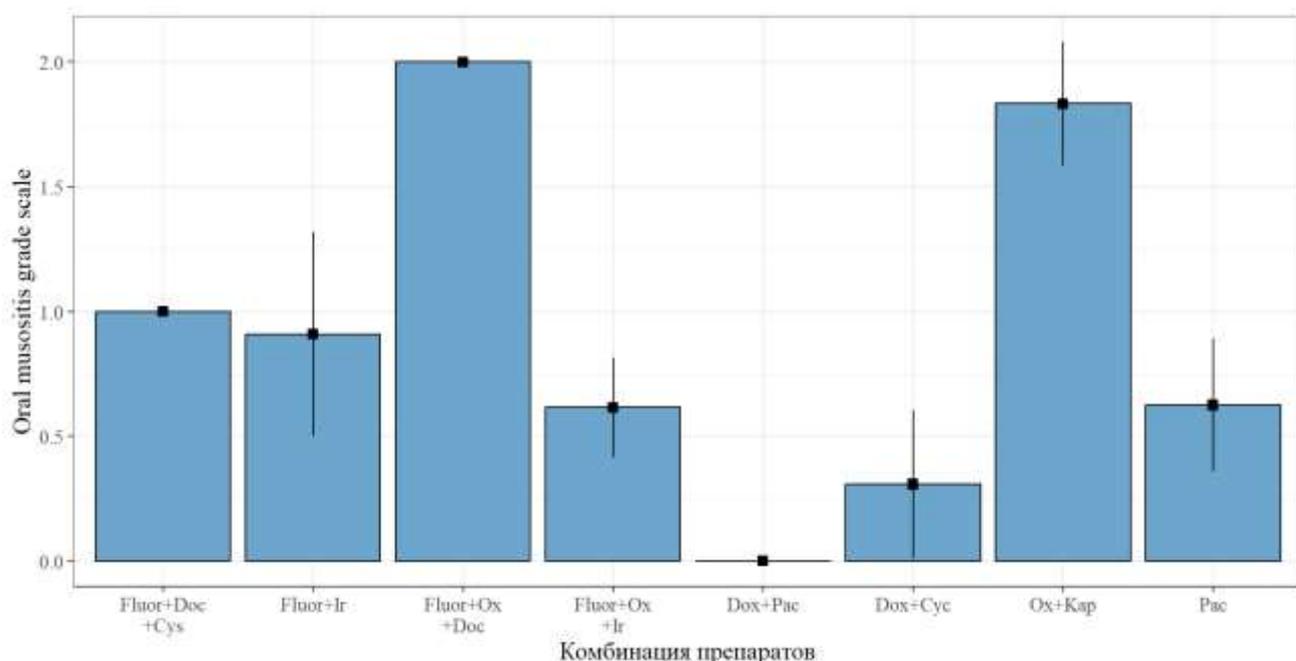


Рисунок 27 – Значения Oral Mucositis Grade Scale при различных схемах химиотерапии. Точкой обозначено среднее значение, отрезком – 95% доверительный интервал. Сус – циклофосфамид, Сус – цисплатин, Дос – доцетаксел, Дох – доксорубин, Флуор – 5-фторурацил, Ир – иринотекан, Кар – капецитабин, Ох – оксалиплатин, Рас – паклитаксел

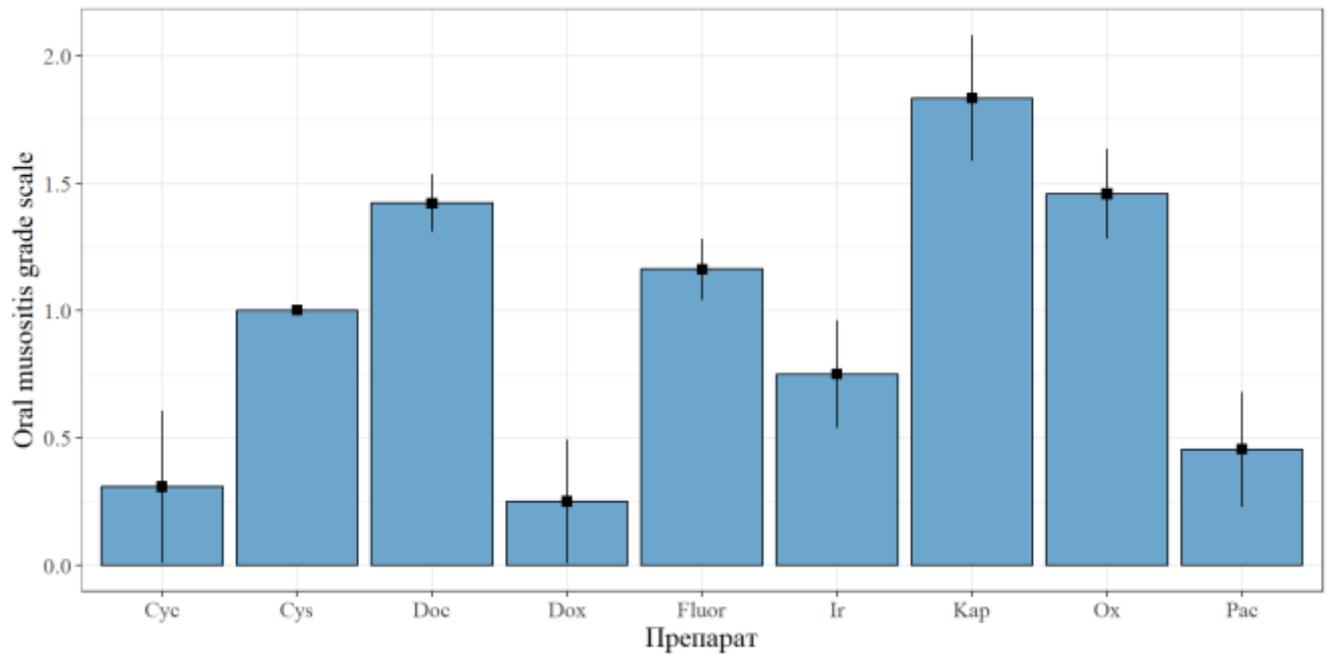


Рисунок 28 – Значения Oral Mucositis Grade Scale при использовании различных химиотерапевтических препаратов. Точкой обозначено среднее значение, отрезком – 95% доверительный интервал. Cys – циклофосфамид, Cys – цисплатин, Doc – доцетаксел, Dox – доксорубин, Fluor – 5-фторурацил, Ir – иринотекан, Kap – капецитабин, Ox – оксалиплатин, Pac – паклитаксел

Различные схемы химиотерапии демонстрировали статистически значимые различия по частоте встречаемости таких осложнений, как кровотечение ( $\chi^2 = 46,49$ ;  $p < 0,0001$ ), боль ( $\chi^2 = 164,76$ ;  $p < 0,0001$ ), жжение ( $\chi^2 = 191,7$ ;  $p < 0,0001$ ), трудности при открывании рта ( $\chi^2 = 233$ ;  $p < 0,0001$ ), трудности при сплевывании ( $\chi^2 = 30,33$ ;  $p = 0,0002$ ). При схемах 5-фторурацил + доцетаксел + цисплатин, 5-фторурацил + оксалиплатин + доцетаксел, 5-фторурацил + оксалиплатин + иринотекан кровотечение возникает более чем в половине случаев. Боль наиболее часто возникает при схемах терапии 5-фторурацил + доцетаксел + цисплатин, 5-фторурацил + иринотекан, 5-фторурацил + оксалиплатин + доцетаксел. Жжение более чем в половине случаев возникало при схеме оксалиплатин + капецитабин. Трудности при открывании рта и трудности при сплевывании — относительно редкие осложнения, и встречались они совместно у одних и тех же пациентов при лечении схемами 5-фторурацил + доцетаксел + цисплатин, 5-фторурацил + оксалиплатин + доцетаксел, доксорубин + циклофосфамид. Таким образом, наилучшим профилем переносимости, согласно полученным данным, обладают

комбинации препаратов 5–фторурацил + иринотекан, доксорубицин + паклитаксел, и монотерапия паклитакселом.

Также различные схемы химиотерапии продемонстрировали статистически значимые различия по показателю Oral Mucositis Grade Scale ( $F = 63,18, p < 0,0001$ ). Так, наибольшие значения по этой шкале наблюдается при схемах 5–фторурацил + оксалиплатин + доцетаксел, оксалиплатин + капецитабин, 5–фторурацил + иринотекан. При схеме доксорубицин + паклитаксел у всех испытуемых значения по шкале составляли 0 баллов. Структура показателей по шкале Oral Mucositis Grade Scale представлена в таблице 28 и на рисунке 29.

Таблица 28 – Значения Oral Mucositis Grade Scale при использовании различных схем химиотерапевтического лечения. Данные представлены в виде количества наблюдений и долей в группе. OMGS – Oral Mucositis Grade Scale

Схема химиотерапии, n	OMGS 0, n (%)	OMGS I, n (%)	OMGS II, n (%)	OMGS III, n (%)	OMGS IV, n (%)
5–фторурацил, доцетаксел, цисплатин, 44	0 (0%)	44 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
5–фторурацил, иринотекан, 22	10 (45,5%)	4 (18,2%)	8 (36,4%)	0 (0%)	0 (0%)
5–фторурацил, оксалиплатин, доцетаксел, 32	0 (0%)	0 (0%)	32 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
5–фторурацил, оксалиплатин, иринотекан, 26	10 (38,5%)	16 (61,5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Доксорубицин, паклитаксел, 6	6 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Доксорубицин, циклофосфамид, 26	22 (84,6%)	0 (0%)	4 (15,4%)	0 (0%)	0 (0%)
Оксалиплатин, капецитабин, 12	0 (0%)	2 (16,7%)	10 (83,3%)	0 (0%)	0 (0%)
Паклитаксел, 16	6 (37,5%)	10 (62,5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

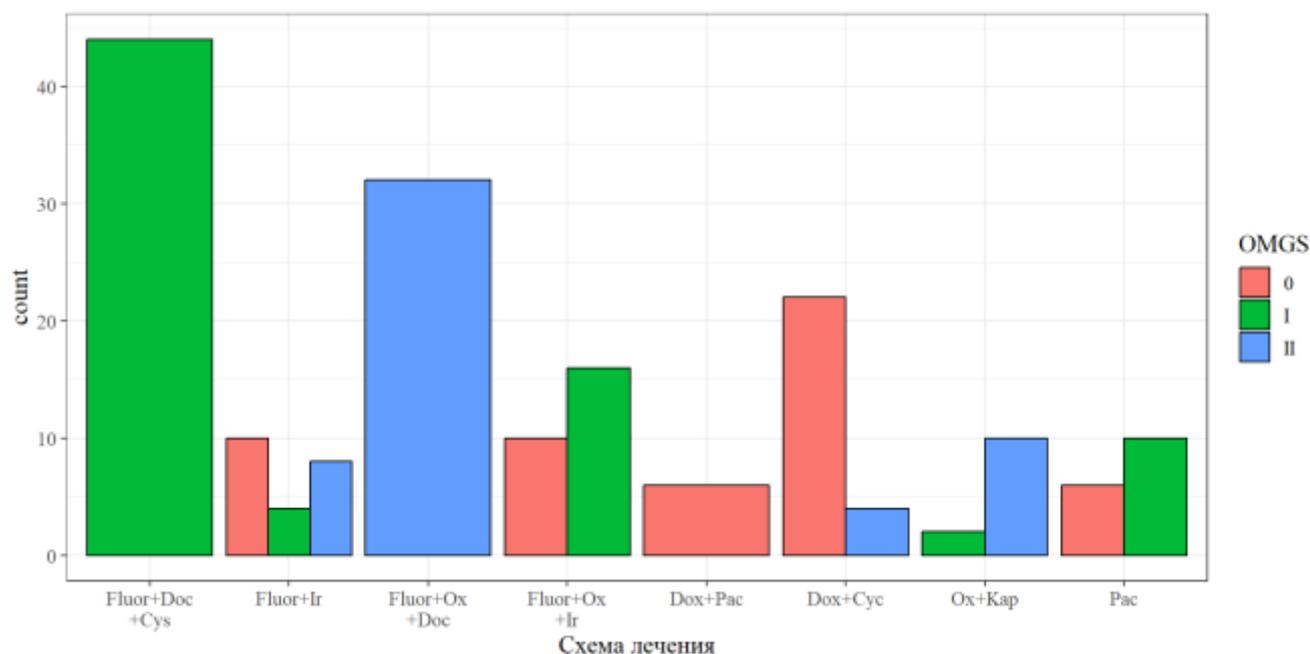


Рисунок 29 – Значения Oral Mucositis Grade Scale при использовании различных схем химиотерапевтического лечения. Bev – бевацизумаб, Cys – циклофосфамид, Cys – цисплатин, Doc – доцетаксел, Dox – доксорубин, Fluor – 5-фторурацил, Ir – иринотекан, Кар – капецитабин, Ox – оксалиплатин, Pac – паклитаксел, Pert – пертузумаб, Trast – трастузумаб. OMGS – Oral Mucositis Grade Scale

### 3.10. Оценка взаимосвязи между степенью развития опухоли и осложнениями со стороны органов и тканей полости рта

Для выявления возможной взаимосвязи между степенью развития онкологического заболевания и осложнений со стороны органов и тканей полости рта, был проведен клинический анализ состояния полости рта и данных о степени развития онкологического заболевания согласно международной классификации TNM (Т – распространенность первичной опухоли, N – наличие/отсутствие метастазов в регионарных лимфатических узлах, M – наличие/отсутствие отдаленных метастазов).

При показателе T = 1, явления орального мукозита встречаются в 67,9% случаев; явления сухости в полости рта в 67,9% случаев; явления дискомфорта при приеме пищи в 100% случаев. При показателе T = 2, явления орального мукозита

встречаются в 42,2% случаев; явления сухости в полости рта в 14,1% случаев; явления дискомфорта при приеме пищи в 100% случаев. При показателе  $T = 3$ , явления орального мукозита встречаются в 84,6% случаев; явления сухости в полости рта в 13,8% случаев; явления дискомфорта при приеме пищи в 86,2% случаев. При показателе  $T = 4$ , явления орального мукозита встречаются в 67,9% случаев; явления сухости в полости рта в 100% случаев; явления дискомфорта при приеме пищи в 67,9% случаев.

На рисунке 30 представлено повреждение слизистой оболочки кончика языка, обнаруженное на 6 день от начала химиотерапевтического лечения у пациента со злокачественным новообразованием нижней трети пищевода.



Рисунок 30 – Повреждение слизистой оболочки кончика языка на 6 день от начала химиотерапевтического лечения у пациента со злокачественным новообразованием нижней трети пищевода

Результаты исследований представлены в таблице 29 и на рисунках 31, 32, 33.

Таблица 29 – Частота встречаемости различных стоматологических осложнений при различных показателях размера опухоли (значении индекса Т). Данные представлены в виде абсолютного количества наблюдений и долей в выборке с соответствующим значением индекса. Различия в частоте осложнений статистически значимы для мукозита ( $\chi^2 = 25,8$ ,  $p < 0,0001$ ), сухости в полости рта ( $\chi^2 = 90,24$ ,  $p < 0,0001$ ) и дискомфорта во время приема пищи ( $\chi^2 = 27,18$ ,  $p < 0,0001$ )

Показатель размера опухоли (значение индекса Т), количество наблюдений	Частота развития мукозита, n (%)	Частота развития сухости в полости рта n (%)	Частота развития дискомфорта при приеме пищи, n (%)
1 (n = 28)	19 (67,9%)	19 (67,9%)	28 (100%)
2 (n = 64)	27 (42,2%)	9 (14,1%)	64 (100%)
3 (n = 65)	55 (84,6%)	9 (13,8%)	56 (86,2%)
4 (n = 28)	19 (67,9%)	28 (100%)	19 (67,9%)

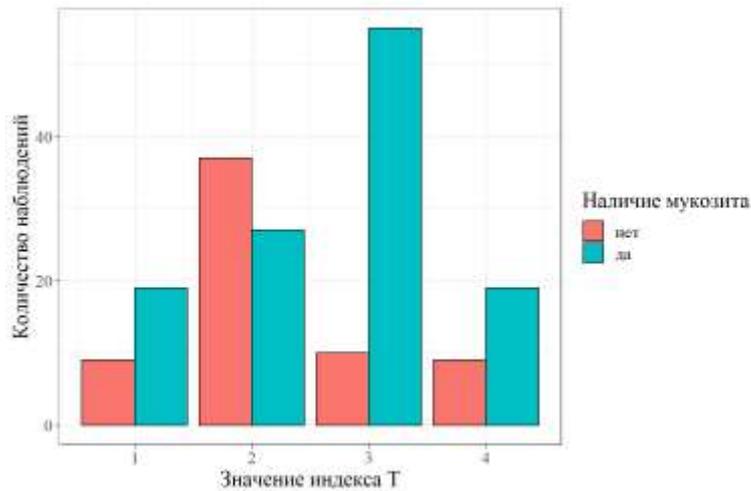


Рисунок 31 – Частота развития мукозита при различных значениях индекса Т

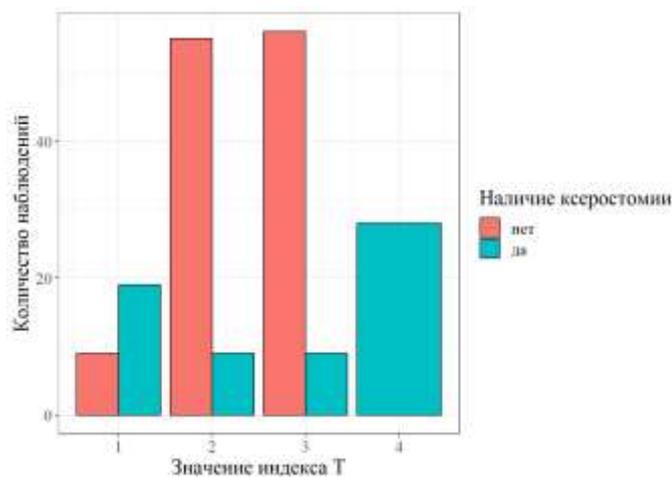


Рисунок 32 – Частота развития сухости в полости рта при различных значениях индекса Т

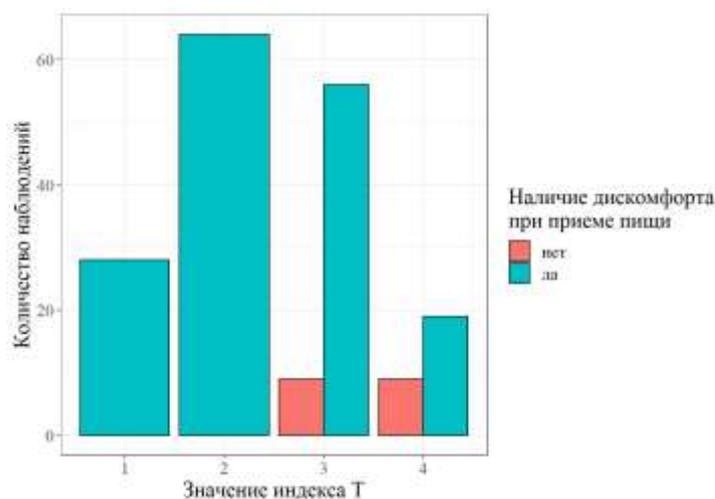


Рисунок 33 – Частота дискомфорта при приеме пищи при различных значениях индекса T

При показателе  $N = 0$  явления орального мукозита встречаются в 72,3% случаев; явления сухости в полости рта в 29,2% случаев; явления дискомфорта при приеме пищи в 72,3% случаев. При показателе  $N = 1$  явления орального мукозита встречаются в 53,9% случаев; явления сухости в полости рта — в 45,1% случаев; явления дискомфорта при приеме пищи — в 100% случаев. При показателе  $N = 2$  явления орального мукозита встречаются в 100% случаев; явления дискомфорта при приеме пищи — в 100% случаев. Результаты представлены в таблице 30 и на рисунках 34, 35, 36.

Таблица 30 – Частота встречаемости различных стоматологических осложнений при различной вовлеченности лимфоузлов (значении индекса N). Данные представлены в виде абсолютного количества наблюдений и долей в выборке с соответствующим значением индекса. Различия в частоте осложнений статистически значимы для мукозита ( $\chi^2 = 16,69$ ,  $p = 0,0002$ ), сухости в полости рта ( $\chi^2 = 15,19$ ,  $p = 0,0005$ ) и дискомфорта во время приема пищи ( $\chi^2 = 36,81$ ,  $p < 0,0001$ )

Показатель вовлеченности лимфоузлов (значение индекса N), количество наблюдений	Частота развития мукозита, n (%)	Частота развития сухости в полости рта, n (%)	Частота развития дискомфорта при приеме пищи, n (%)
0 (n = 65)	47 (72,3%)	19 (29,2%)	47 (72,3%)
1 (n = 102)	55 (53,9%)	46 (45,1%)	102 (100%)
2 (n = 18)	18 (100%)	0 (0%)	18 (100%)

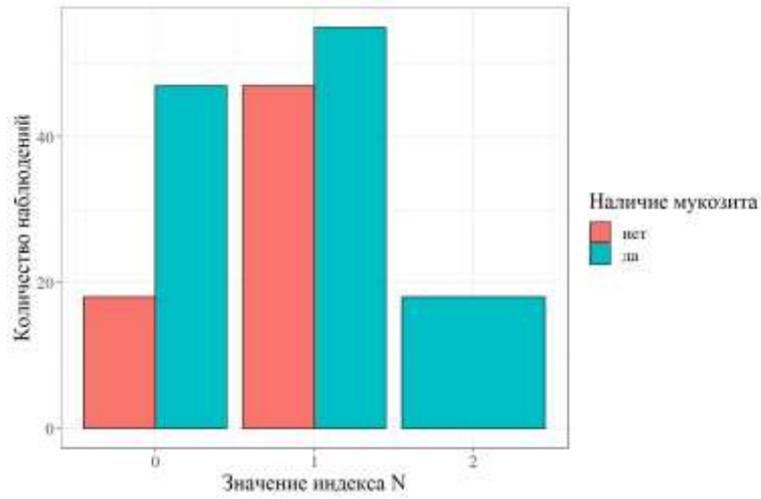


Рисунок 34 – Частота развития мукозита при различных значениях индекса N

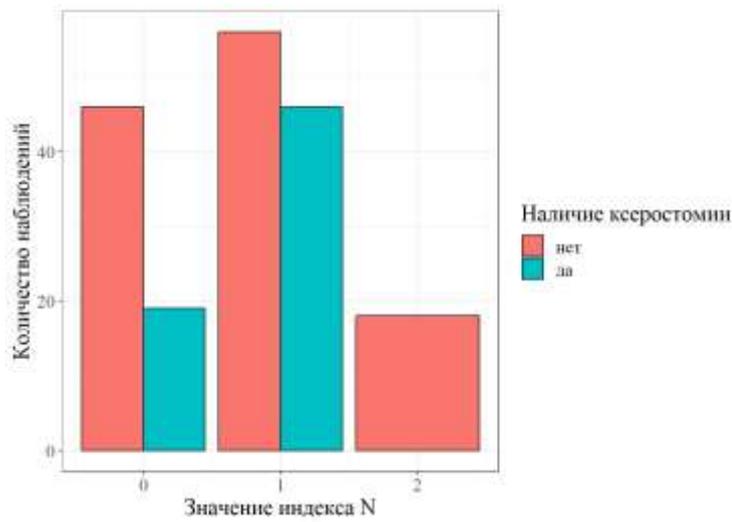


Рисунок 35 – Частота развития сухости в полости рта при различных значениях индекса N

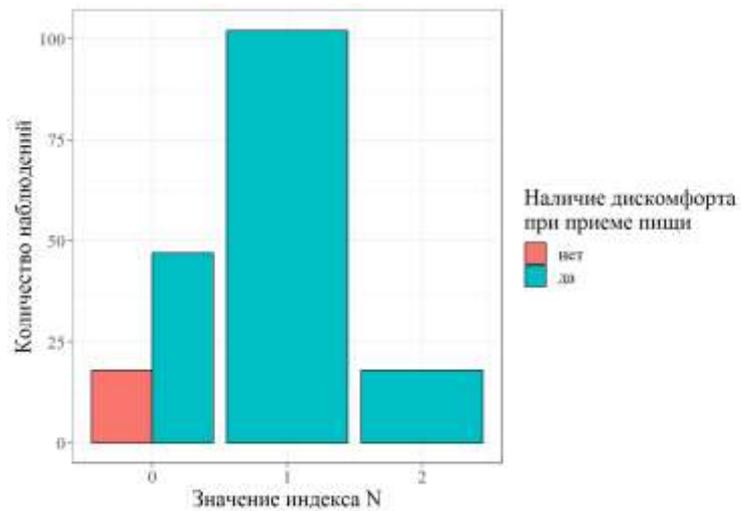


Рисунок 36 – Частота дискомфорта при приеме пищи при различных значениях индекса N

При показателе  $M = 0$  явления орального мукозита встречаются в 62,6% случаев; явления сухости в полости рта — в 37,4% случаев; явления дискомфорта при приеме пищи — в 93,9% случаев. При показателе  $M = 1$  явления орального мукозита встречаются в 73,7% случаев; явления сухости — в полости рта в 26,3% случаев; явления дискомфорта при приеме пищи — в 76,3% случаев. Результаты представлены в таблице 31 и на рисунках 37, 38, 39.

Таблица 31 – Частота встречаемости различных стоматологических осложнений в зависимости от наличия отдаленных метастазов (значении индекса  $M$ ). Данные представлены в виде абсолютного количества наблюдений и долей в выборке с соответствующим значением индекса. Не выявлено статистически значимых различий в частоте осложнений для мукозита ( $\chi^2 = 1,18$ ,  $p = 0,28$ ), сухости в полости рта ( $\chi^2 = 1,19$ ,  $p = 0,28$ ), но частота встречаемости дискомфорта во время приема пищи значительно отличалась в группах ( $\chi^2 = 8,7$ ,  $p = 0,003$ )

Наличие отдаленных метастазов (значение индекса $M$ ), количество наблюдений	Частота развития мукозита, $n$ (%)	Частота развития сухости в полости рта, $n$ (%)	Частота развития дискомфорта при приеме пищи, $n$ (%)
0 ( $n = 147$ )	92 (62,6%)	55 (37,4%)	138 (93,9%)
1 ( $n = 38$ )	28 (73,7%)	10 (26,3%)	29 (76,3%)

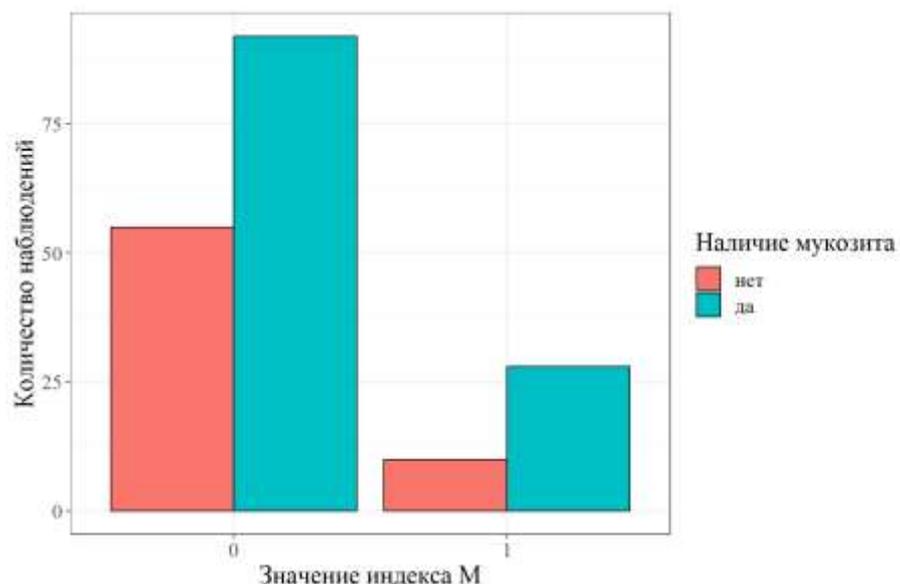


Рисунок 37 – Частота развития мукозита при различных значениях индекса  $M$

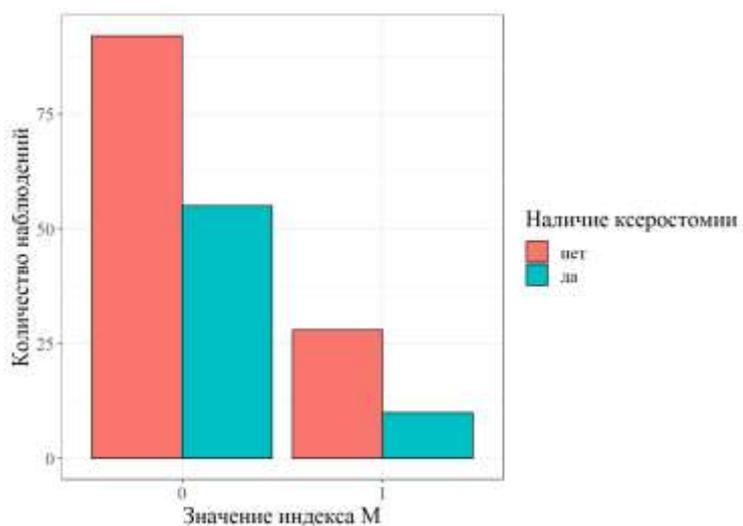


Рисунок 38 – Частота развития сухости в полости рта при различных значениях индекса М

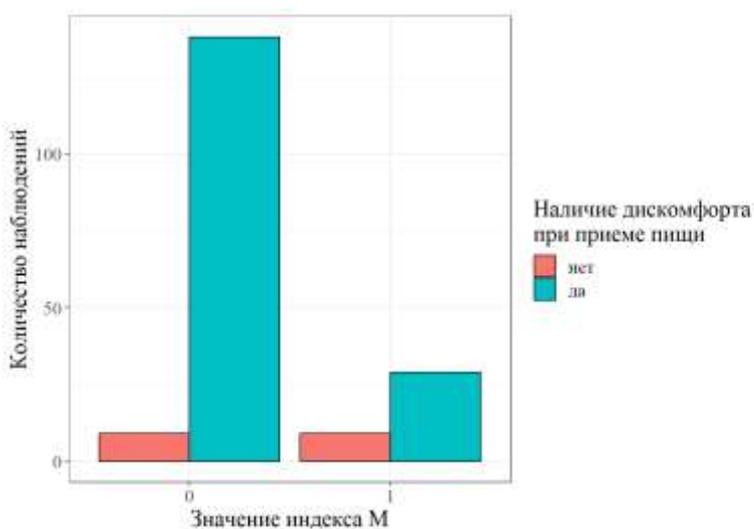


Рисунок 39 – Частота дискомфорта при приеме пищи при различных значениях индекса М

### 3.11. Влияние гигиенического протокола на степень выраженности орального мукозита

Для определения влияния гигиенического протокола на вероятность возникновения осложнений во время химиотерапии со стороны органов и тканей полости рта, был проведен анализ гигиенического индекса ОНI-S и Шкалы орального мукозита.

Среди пациентов, не использовавших гигиенический протокол, оральная мукозит 0 степени развивался в 20,5% случаев, 1 степени — в 41% случаев, 2 степени — в 38,5% случаев.

Среди пациентов, использовавших гигиенический протокол, оральная мукозит 0 степени развивался 35,9% случаев, 1 степени — в 41,5% случаев, 2 степени — в 22,6% случаев. Результаты представлены в таблице 32.

Таблица 32 – Влияние гигиенического протокола на степень выраженности ороальной мукозита по Шкале оценки ороальной мукозита в группах исследования и по всей выборке. Данные представлены в виде абсолютных значений и долей в выборке

Группа	Шкала оценки тяжести ороальной мукозита	
	У не использовавших протокол	У использовавших протокол
I	0 – 0 (0%) 1 – 4 (14,3%) 2 – 28 (85,7%)	0 – 0 (0%) 1 – 6 (42,9%) 2 – 8 (57,1%)
II	0 – 0 (0%) 1 – 28 (93,3%) 2 – 2 (6,7%)	0 – 10 (22,7%) 1 – 28 (63,6%) 2 – 6 (13,6%)
III	0 – 16 (100%) 1 – 0 (0%) 2 – 0 (0%)	0 – 28 (58,4%) 1 – 10 (20,8%) 2 – 10 (20,8%)
Всего	0 – 16 (20,5%) 1 – 32 (41%) 2 – 30 (38,5%)	0 – 38 (35,9%) 1 – 44 (41,5%) 2 – 24 (22,6%)

Среди пациентов, не использовавших гигиенический протокол, среднее значение индекса ОНІ–S по завершении курса химиотерапии составляло  $1,2 \pm 0,8$ , у использовавших протокол —  $0,9 \pm 0,8$ . Результаты представлены в таблице 33 и на рисунках 40, 41.

Таблица 33 – Количественная оценка по Шкале оценки ороальной мукозита в группах исследования и по всей выборке. Данные представлены в виде средних значений и стандартных отклонений ( $M \pm sd$ )

Группа	Шкала оценки тяжести ороальной мукозита	
	У не использовавших протокол	У использовавших протокол
I	$1,9 \pm 0,3$	$1,6 \pm 0,5$
II	$1,1 \pm 0,3$	$0,9 \pm 0,6$
III	$0 \pm 0$	$0,6 \pm 0,8$
Все пациенты	$1,2 \pm 0,8$	$0,9 \pm 0,8$

Значение показателя Шкалы оценки орального мукозита статистически значимо ниже при использовании протокола в 1 группе ( $p = 0,02$ ), во второй группе разницы не обнаружено ( $p = 0,17$ ), в 3 группе при использовании протокола показатель значимо ниже ( $p = 0,002$ ). Если оценивать общую картину во всех группах, то при применении протокола показатель oral mucositis grade scale статистически значимо ниже ( $p = 0,007$ ).

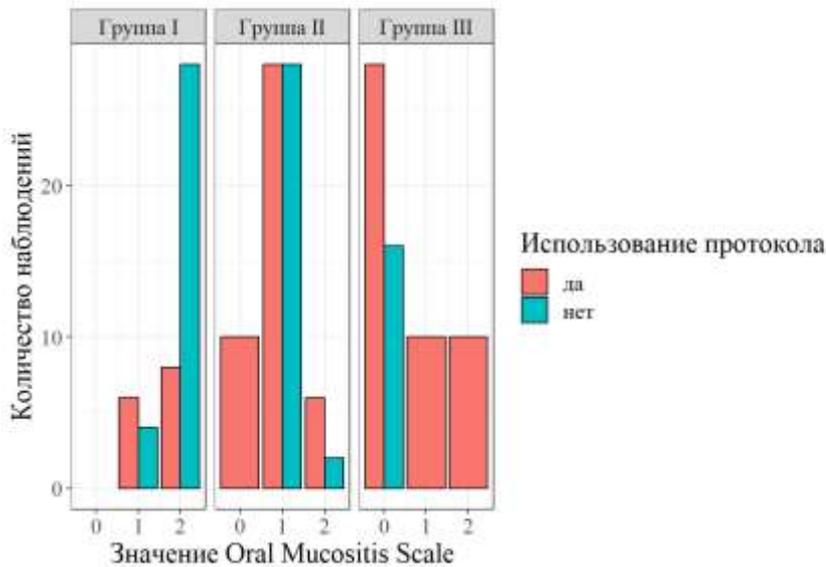


Рисунок 40 – Представленность различных показателей oral mucositis grade scale в группах исследования

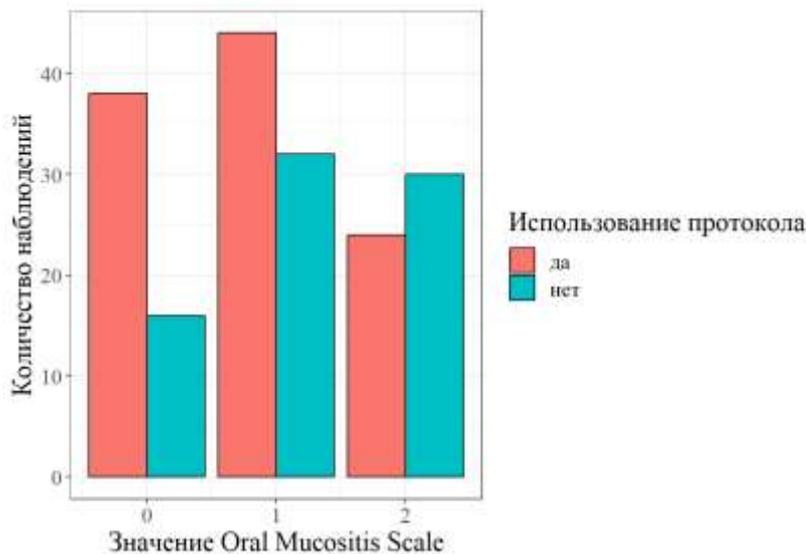


Рисунок 41 – Представленность различных показателей oral mucositis grade scale во всей выборке

Таким образом, применение протокола позволяет достичь удовлетворительного и хорошего значения индекса ОНІ-S в 92,5% случаев, в то время как в отсутствие применения данного гигиенического протокола удовлетворительное и хорошее значения ОНІ-S достигались только в 12,8% случаев. Различия частот встречаемости показателей индекса является статистически значимым ( $\chi^2 = 120,57$ ,  $p < 0,0001$ ).

## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проблема развития дискомфорта и осложнений со стороны органов и тканей полости рта в период химиотерапевтического лечения онкологических заболеваний имеет высокую актуальность. Учитывая развитие диагностических возможностей, количество пациентов, которые сталкиваются с онкологическими заболеваниями будет возрастать. Для предупреждения развития осложнений противоопухолевого лечения со стороны органов и тканей полости рта необходимо осуществлять предварительную подготовку пациентов к проведению лечения, а также выявлять и устранять местные и общие факторы, потенциально влияющие на развитие осложнений.

Согласно данным Riley P, Lalla RV, Rubenstein, E.V., осложнения со стороны органов и тканей полости рта при химио– и/или лучевой терапии возникают у 20–80% пациентов, а при применении высокодозной химиотерапии и лучевой терапии челюстно–лицевой области распространенность может достигать 100% [54, 81, 87].

Данные, полученные нами в рамках проведенного исследования, показали, что такие осложнения, как изменения в пищевом поведении, сухость в полости рта, развитие орального мукозита разной степени тяжести отмечают до 60% пациентов, проходящих химиотерапевтическое лечение.

Kusiak A. отмечает, что пол имеет влияние на развитие осложнений. По данным этого исследования, женщины сталкиваются с осложнениями со стороны органов и тканей полости рта чаще мужчин [102].

В нашем исследовании, напротив, осложнения чаще встречаются у пациентов мужского пола. Мы связываем это с тем, что стоматологический и гигиенический статус полости рта у мужчин значительно хуже, чем у женщин, что оказывает влияние на состояние слизистой оболочки рта и твердых тканей зубов во время химиотерапевтического лечения. Например, среднее значение индекса КПУ на момент начала химиотерапии в группах I и II исследования у женщин ниже, чем у мужчин. В группе I он ниже на 13,4%, в группе II — на 37%. Группа III

представлена только женщинами, поэтому в рамках нее сравнение между полами не производилось.

По мнению Dodd, Marylin J. и соавторов, существуют местные факторы риска, способные влиять на развитие осложнений. К ним относят низкий стоматологический статус, нависающие края пломб, несостоятельные ортопедические конструкции [117]. В рамках данного исследования было установлено, что пациенты, не использующие зубную нить в ежедневном гигиеническом уходе за полостью рта, сталкиваются с осложнениями на 7 дней раньше, чем те, кто используют. Также было установлено, что пациенты, имеющие ортопедические или ортодонтические конструкции, сталкиваются с осложнениями на 5 дней раньше.

В нашем исследовании зубную нить в ежедневной рутине использовали 21,74% пациентов в группе I, 24,32% — в группе II, 51,56% — в группе III. Частота развития осложнений была наиболее редкой в группе III, наиболее частой — в группе I. Это позволяет утверждать, что результаты, полученные нами, схожи с результатами описанного выше исследования.

Наиболее распространенным осложнением химиотерапевтического лечения является оральный мукозит. Такое повреждение слизистой оболочки рта возникает в ответ на цитотоксическое воздействие химиотерапевтических препаратов. В своей статье Wong, Hai Ming обращает внимание на то, что несмотря на имеющиеся классификации, позволяющие определять степень орального мукозита, субъективные ощущения пациентов, их жалобы на чувство жжения во рту, появление сухости и боли могут свидетельствовать о наличии орального мукозита так же, как и объективные визуализируемые признаки [153].

Согласно Шкале оценки тяжести орального мукозита (ВОЗ), мукозит 1 степени характеризуется болезненностью в сочетании с наличием или отсутствием покраснения слизистой оболочки рта. 1 степень орального мукозита отмечалась, согласно субъективным ощущениям пациентов, без выраженных клинических признаков. В нашем исследовании явления орального мукозита, вызванного

химиотерапевтическим лечением, 1 степени отмечены в группе I у 21,7% пациентов, в группе II — у 75,7% пациентов, в группе III — у 15,6% пациентов.

В обзорной статье, посвященной патофизиологии орального мукозита, Sonis, S.T. отмечает, что первые симптомы этого заболевания возникают на 4–5 день от начала химиотерапии. Это связано с началом стадии инициации, которая запускает процесс повреждения ДНК клеток слизистой оболочки рта [127]. Проявления орального мукозита самостоятельно исчезают в течение 2 недель после завершения химиотерапевтического лечения [96, 127, 129].

В рамках нашего исследования было установлено, что в группе I 56,5% пациентов отмечают дискомфорт со стороны слизистой оболочки рта на 3–4 день от начала терапии; 39,2% пациентов — на 5–7 день; дискомфорт отсутствует у 4,3% пациентов. В группе II 13,5% пациентов отмечают на 1–3 день; 10,8% пациентов — на 1–4 день; 37,9% — на 3–5 день; 13,5% пациентов — на 3 день; 13,5% пациентов — на 5–7 день; дискомфорт отсутствует у 10,8% пациентов. В группе III 15,6% пациентов отмечают на 1–4 день; 62,5% пациентов — на 3–5 день. Большинство пациентов сталкивается с первичными симптомами орального мукозита на 3–5 день от начала химиотерапии.

Широко известно, что зубные отложения играют основополагающую роль в развитии инфекционных заболеваний полости рта. Основной структурой, способной оказывать влияние на состояние органов и тканей полости рта, является зубной налет [8, 13, 14, 17]. В систематическом обзоре Pinto ACDS был проведен анализ результатов исследований, которые изучали влияние гигиенического ухода за полостью рта на развитие вентилятор–ассоциированной пневмонии (пневмонии, развивающейся у пациентов на ИВЛ). Группу исследования составляли пациенты, для которых применялось механическое удаление зубного налета в сочетании с обработкой 0.12%, 0.2% раствором хлоргексидина. Группу контроля составляли пациенты, которым проводилась лишь медикаментозная обработка полости рта раствором хлоргексидина. Результаты большинства изученных исследований показали, что именно протокол, сочетающий механическое воздействие на

био пленку и медикаментозную обработку раствором хлоргексидина, способен снижать риск развития вентилятор–ассоциированной пневмонии [66].

В нашем исследовании мы не проводили сравнительную оценку влияния медикаментов и механического воздействия на био пленку с точки зрения развития воспалительных процессов в полости рта, но полученные нами результаты позволяют утверждать, что даже применение исключительно средств для механического удаления зубного налета способно значительно снижать риск развития осложнений со стороны органов и тканей полости рта в период химиотерапевтического лечения. Оценка влияния гигиенического протокола проводилась с помощью индекса ОНІ–S. В подгруппе ІА применение протокола улучшило значение индекса на 21,5%; в подгруппе ІА — на 4,2%; в подгруппе ІІА — на 18,1%. Подгруппы без применения гигиенического протокола продемонстрировали значительное ухудшение средних значений индекса ОНІ–S. В подгруппе ІВ среднее значение индекса увеличилось на 26,2%, в подгруппе ІІВ — на 27,5%, в подгруппе ІІІВ — на 45,1%.

Большое влияние на развитие орального мукозита оказывает микрофлора полости рта. Цитотоксическое воздействие химиотерапевтических препаратов нарушает микробный баланс полости рта посредством разрушения барьерной функции слизистой оболочки рта, что приводит к развитию патологических процессов [134, 120]. Исследование Narenas JJ, в котором изучалось изменение микрофлоры рта женщин с раком молочной железы в период химиотерапевтического лечения, показало, что образцы микрофлоры рта, взятые по завершении лечения, содержат 25 видов микроорганизмов (что составляет 85% от общего количества микроорганизмов), которые не были выявлены до начала лечения [94].

В нашем исследовании мы изучали образцы микрофлоры полости рта до начала химиотерапии и по завершении 1 курса у 30 пациентов. В образцах после химиотерапии не выявлены микроорганизмы, которые отсутствовали до начала лечения, но выявлен значительный рост микроорганизмов в группе без применения гигиенического протокола. Высеваемость *Candida albicans* значительно

увеличилась за период химиотерапевтического лечения: с 42,9% до 85,7% (на 42,8%). Высеваемость *Streptococcus mitis* возросла с 42,9% до 85,7% (на 42,8%). Высеваемость *Haemophilus parainfluenzae* (Blac-) увеличилась с 28,6% до 42,9% (на 20,6%). Частота высеивания *Enterobacter cloacae* увеличилась с 28,6% до 71,4% (на 42,8%).

Особое внимание при прогнозировании вероятности развития химиотерапевтических осложнений со стороны органов и тканей полости рта во время химиотерапии стоит уделять препаратам, применяемым во время лечения. Согласно данным многих авторов, наиболее часто с осложнениями ассоциированы 5-фторурацил, метотрексат, доксорубицин [50, 102]. В исследовании Hong ВУ изучалось влияние разных химиотерапевтических препаратов на микрофлору полости рта и развитие орального мукозита. Основными препаратами в схемах 49 пациентов, включенных в исследование, являлись 5-фторурацил и доксорубицин. Было установлено, что 5-фторурацил чаще связан с развитием осложнений со стороны органов и тканей полости рта, нежели доксорубицин. Такие препараты как доксетаксел и цисплатин, часто применяемые в комбинации с 5-фторурацилом, также были связаны с более тяжелыми осложнениями. Карбоплатин и оксалиплатин в данном исследовании не показали негативного влияния на полость рта.

В нашем исследовании мы выявили, что субъективные и объективные проявления орального мукозита и дискомфорт со стороны полости рта чаще всего ассоциирован с комбинациями 5-фторурацил + оксалиплатин + доцетаксел, оксалиплатин + капецитабин, 5-фторурацил + иринотекан. При применении комбинации доксорубицин + паклитаксел у пациентов не отмечались симптомы орального мукозита и дискомфорта со стороны органов и тканей полости рта.

Результаты нашего исследования демонстрируют необходимость внедрения протоколов совместной работы врачей-онкологов и врачей-стоматологов для обеспечения стоматологической поддержки онкологических пациентов и предупреждения развития тяжелых форм осложнений в период онкологического лечения.

## ВЫВОДЫ

1. На основании анкетирования установлена низкая осведомленность онкологических пациентов о средствах и методиках удаления биопленки с помощью современных дополнительных средств гигиены. Зубную нить используют 21,74% пациентов в группе I; 24,32% пациентов в группе II; 51,56% в группе III. Межзубные ершики используют 10,81% в группе II; в группах I и III респонденты не применяют ершики. Скребок для очищения языка используют 28,13% пациентов в группе III; в группах I и II респонденты не применяют скребки.

2. Онкологические пациенты имеют неудовлетворительный стоматологический и гигиенический статус. Об этом свидетельствуют значения индекса КПУ в пределах от  $7,3 \pm 5,2$  до  $12,4 \pm 5,5$ , что соответствует среднему и высокому уровню интенсивности; значения индекса ОНI-S в пределах от  $1,6 \pm 1,1$  до  $3,4 \pm 1,3$ , что соответствует неудовлетворительному и плохому уровню гигиены; значения PI Russel в пределах от 1,2 (0,1) до 2,8 (1,9), что соответствует средней степени заболеваний пародонта.

3. Данные, полученные в ходе анализа степени развития опухоли по классификации TNM и вероятностью развития осложнений со стороны органов и тканей полости рта, позволяют утверждать об отсутствии прямой корреляции. Установлено, что оральный мукозит встречается в пределах от 67,9% до 84,6% случаев; сухость в полости рта в пределах от 13,8% до 100% случаев; дискомфорт при приеме пищи в пределах от 67,9% до 100% случаев. Однако, ухудшение значений индексов и других показателей может свидетельствовать о влиянии запущенных онкологических процессов на психоэмоциональное состояние пациентов, что не позволяет им концентрироваться на поддержании стоматологического здоровья.

4. Комбинации химиотерапевтических препаратов отличаются характером влияния на развитие осложнений со стороны органов и тканей полости рта. Комбинация 5-фторурацил+доцетаксел+цисплатин приводит к развитию

негативных явлений (боль, жжение, кровоточивость десен) в 86,4% случаев; оксалиплатин+капецитабин — в 83,3% случаев; 5-фторурацил+оксалиплатин+доцетаксел — в 68,8% случаев; 5-фторурацил+оксалиплатин+иринотекан — в 61,5% случаев.

5. Применение гигиенического протокола связано со снижением вероятности развития орального мукозита тяжелой степени. Среди пациентов, не использовавших гигиенический протокол, оральный мукозит 0 степени развивался в 20,5% случаев, 1 степени — в 41% случаев, 2 степени — в 38,5% случаев. Среди пациентов, использовавших гигиенический протокол, оральный мукозит 0 степени развивался в 35,9% случаев, 1 степени — в 41,5% случаев, 2 степени — в 22,6% случаев. Полученные данные позволяют рекомендовать онкологическим пациентам применение гигиенического протокола для ухода за полостью рта, так как это снижает риск развития орального мукозита тяжелой степени.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с онкологическими заболеваниями следует получать информацию о средствах для гигиены полости рта, а также проходить обучение методам гигиенического ухода за полостью рта до начала противоопухолевого лечения. Важно обеспечивать возможности по получению консультирования таких пациентов врачами–стоматологами в период противоопухолевого лечения для предупреждения развития тяжелых осложнений со стороны органов и тканей полости рта.

2. Перед началом химиотерапевтического лечения пациентам необходимо устранить местные факторы риска, повышающие риск развития осложнений со стороны органов и тканей полости рта: острые края зубов, несостоятельные пломбы и ортопедические конструкции, зубные отложения, разрушенные зубы, являющиеся очагами хронической инфекции.

3. Для эффективного, но деликатного очищения зубов в период химиотерапевтического лечения пациентам рекомендовано применение зубной щетки с мягкой синтетической щетиной. Замену щетки рекомендовано осуществлять после каждого курса химиотерапии.

4. Для очищения межзубных промежутков рекомендовано использовать межзубные ершики и зубную нить. Размер ершиков должен определяться специальным зондом и быть подобран индивидуально для каждого пациента.

5. При наличии выраженного болевого синдрома, отказа от использования зубной пасты в связи с дискомфортом и тошнотой рекомендовано удалять микробную биопленку с поверхности зубов монопучковой зубной щеткой без использования пасты и воды.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Аванесов, А. М. Анализ клинического применения препаратов на растительной основе в лечении некротических поражений орофарингеальной зоны у больных ФГБУ РНЦРР / А.М. Аванесов, Е.Н. Гвоздикова. – Текст: непосредственный // Сборник материалов XII Всероссийской конференции молодых ученых–онкологов, посвященной памяти академика РАМН Н.В. Васильева «Актуальные вопросы фундаментальной и клинической онкологии» 27–28 апреля 2017 г. – Томск, 2017. – С. 11–12.
2. Агаева, Н. А. Роль секреторного IGA в патологии челюстно–лицевой области / Н.А. Агаева // Фундаментальные исследования. – 2010. – № 4. – С. 11–16.
3. Адсорбция микробов смешанной слюны различными ортопедическими материалами / Н.В. Рожкова, В.А. Лабунец, В.Е. Завадский, А.П. Левицкий // Вестник стоматологии. – 2011. – №1 . – С. 66–69.
4. Антимикробная активность лизоцима как фактор неспецифической резистентности / А.И. Гончарова, В.К. Окулич, В.Ю. Земко, С.А. Сенькович // Вестник ВГМУ. – 2019. – № 4. – С.40–45.
5. Арзуканян, А. В. Оптимизация протокола гигиенического ухода за полостью рта у пациентов с заболеваниями слизистой оболочки : дис...кандидата мед.наук: 14.01.14 / Арзуканян Алина Владимировна ; Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет). – Москва, 2021. – 134 с.
6. Афанасьева, А. С. Колонизация протезных и пломбирочных материалов микрофлорой полости рта / А.С. Афанасьева // Сибирское медицинское обозрение. – 2007. – № 4. – С. 50–54.
7. Боровский, Е. В. Биология полости рта / Е.В. Боровский, В.К. Леонтьев. – Москва: Медицинская книга. Н. Новгород: Изд–во НГМА, 2001. – 304 с. – ISBN 5–225–01070–9. –Текст : непосредственный.
8. Бородовицина, С. И. Профилактика стоматологических заболеваний: учебное пособие / С.И. Бородовицина, Н.А. Савельева, Е.С. Таболина; ФГБОУ ВО

РязГМУ Минздрава России. – Рязань: ОТСиОП, 2019. – 264 с. – URL: <https://rzgmu.ru/images/files/4/9761.pdf>. – Текст: электронный.

9. Вавилова, Т. П. Биологическая химия. Биохимия полости рта. / Т. П. Вавилова, А. Е. Медведев. – Москва: ГЭОТАР–Медиа, 2016. – 560 с. – ISBN 978–5–9704–5006–2. – Текст : непосредственный.

10. Влияние буферной системы на реминерализацию твердых тканей зуба / М.Н. Митропанова, О.А. Павловская, М.С. Знейбат, Н.С. Синицина // Главврач Юга России. – 2013. – № 6 . – № 37. – С. 69–75.

11. Вольф, Г. Ф. Пародонтология / Г.Ф. Вольф, Э.М. Ратейцхак, К. Ратейцхак; под ред. проф. Г.М. Барера. – М: МЕДпресс–информ 2008. – 548 с. – ISBN 978–5–00030–132–6. – Текст : непосредственный.

12. Гвоздикова, Е. Н. Особенности тактики лечения оральных мукозитов у онкологических больных на фоне лучевого лечения и/или химиотерапии: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.12 / Гвоздикова Евгения Николаевна; Российский научный центр рентгенорадиологии. – Москва, 2017. – 24 с.

13. Гилева, О. С. Структура, факторы риска и клинические особенности заболеваний слизистой оболочки полости рта / О.С. Гилева, Е.Н. Смирнова, А.А. Позднякова // Пермский медицинский журнал. – 2012. – № 6. – С. 18–24.

14. Грудянов, А. И. Диагностика в пародонтологии / А.И. Грудянов, А.С. Григорьян, О.А. Фролова // Москва: Медицинское информационное агентство, 2004. – 100 с. – ISBN 978–5–894–81256–4. –Текст : непосредственный.

15. Дзарасова, М. А. Специфические свойства и функции слюны как минерализующей жидкости / М.А. Дзарасова, О.В. Неёлова // Международный студенческий научный вестник. – 2017. – № 4–6. – URL: <https://eduherald.ru/ru/article/view?id=17596> (дата обращения: 24.04.2024). – Текст: электронный.

16. Еловикова, Т. М. Слюна как биологическая жидкость и ее роль в здоровье полости рта: учебное пособие / Т.М. Еловикова, С.С. Григорьев – Екатеринбург: Издательский Дом «ТИРАЖ», 2018. – 136 с. – ISBN 978–5–89895–892–3. –Текст : непосредственный.

17. Заболевания слизистой оболочки полости рта / Н.Ф. Данилевский, В.К. Леонтьев, А.Ф. Несин, Ж.И. Рахний. – Москва: ОАО «Стоматология», 2001. – 272 с.

18. Захаров, А. А. Анализ микрофлоры ротовой полости обследованных людей с различными заболеваниями / А.А. Захаров, Н.А. Ильина // Успехи современного естествознания. – 2007. – № 12 (часть 3) – С. 141–143.

19. Здоровоохранение в России. 2021: ст. сборн. / С.Ю. Никитина , Т.Л. Харьковская , В.Ж. Чумарина , П.А. Смелов , Л.И. Агеева , Г.А. Александрова , Г.Н. Кириллова , Е.В. Огрызко , Пак Ден Нам , Н.А. Голубев, Ю.И. Оськов. – Москва, 2021. – 171 с.

20. Зиновьев, И. П. Состояние иммунитета в интенсивную фазу химиотерапии больных инфильтративным туберкулезом легких с первичной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза / И.П. Зиновьев, И.А. Коковихина , В.Г. Новиков // Пермский медицинский журнал. – 2011. – Том 28. – № 1. – С. 44–48.

21. Караулова, А. В. Клиническая иммунология и аллергология / А.В. Караулова. – Москва: Медицинское информационное агентство. – 2002. – 651 с. – ISBN 978–5–894–81079–9. – Текст : непосредственный.

22. Катола, В. М. Роль орального микробиома в развитии воспаления и соматической патологии / В.М. Катола, В.Е. Комогорцева // Бюл. физ. и пат. дых. – 2018. – № 68. – С. 117.

23. Кузьмина, Э. М. Профилактическая стоматология / Э.М. Кузьмина, О.О. Янушевич ; Учебник. – Москва: «Практическая медицина», 2016. – 544 с. – ISBN 978-5-98811-385-0. – Текст : непосредственный.

24. Островский, О. В. Биохимия полости рта: учебное пособие/ О.В. Островский, В.А. Храмов, Т.А. Попова; под ред. проф. О. В. Островского. — Волгоград: Изд-во ВолГМУ, 2010. — 184 с. – ISBN 978–5–9704–7418–1. – Текст : непосредственный.

25. Оценка уровня гигиены полости рта и состояния тканей пародонта у интернов и ординаторов кафедры терапевтической стоматологии Первого МГМУ

им. И.М. Сеченова / О.И. Адмакин, И.М. Макеева, К.С. Бабина, Т.С. Иванова // Сеченовский вестник. – 2015. – № 3(21). – С. 27–30.

26. Побожьева, Л. В. Роль биопленки в патогенезе воспалительных заболеваний полости рта и способы ее устранения / Л.В. Побожьева, И.С. Копецкий // Лечебное дело. – 2012.– №2. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-bioplenki-v-patogeneze-vospalitelnyh-zabolevaniy-polosti-rta-i-sposoby-ee-ustraneniya> (дата обращения: 15.11.2023). – Текст: электронный.

27. Повышение уровня гигиены взрослых пациентов с помощью проведения гигиенического инструктажа / Ф.Ю. Даурова, М.К. Макеева, З.С. Кодзаева [и др.] // МНИЖ. – 2016. – № 5(47) – Часть–5. – С. 141–145.

28. Пожарицкая, М. М. Роль слюны в развитии патологического процесса в твердых и мягких тканях полости рта: ксеростомия: методическое пособие / М.М. Пожарицкая. – Москва: ГОУ ВУНМУ, 2001. – 48 с. – ISBN 5–89004–135–5. – Текст: непосредственный.

29. Попова, Т. Н. Комбинированный растительный препарат в профилактике и лечении мукозита, индуцированного цитотоксической терапией / Т.Н. Попова, Т.П. Спирина, Е.А. Кузеванова // Вестник оториноларингологии. – 2009. – Т. 6. – С. 80–82.

30. Послеоперационные осложнения реконструктивно–восстановительных операций у больных опухолями головы и шеи / Д.Е. Кульбакин, Е.Л. Чойнзонов, М.Р. Мухамедов [и др. ] // Сибирский онкологический журнал. – 2021. – № 1. – С. 53–61.

31. Потребность систем поддержки принятия врачебных решений при диагностике заболеваний слизистой оболочки рта / Э.Г. Маргарян, А.Г. Каджоян, В. Е. Комогорцева [и др.] // Медицинский алфавит. – 2022. – № 7. – С. 31–36.

32. Применение высоких доз метотрексата у детей с онкологическими заболеваниями: особенности сопроводительной терапии, оценка токсичности / Ю.В. Диникина, А.Ю. Смирнова А.Ю., К.М. Голубева [и др.] // РЖДГиО. – 2018. – № 2. – С. 11–18.

33. . Применение гигиенического протокола для предупреждения развития осложнений со стороны органов и тканей полости рта у онкологических пациентов в период химиотерапии / В. Е. Комогорцева, И. М. Макеева, И. В. Решетов [и др.] // Медико–фармацевтический журнал Пульс. – 2023. – Т. 25, № 5. – С. 101–106. – doi 10.26787/nydha–2686–6838–2023–25–5–101–106. – EDN RGRVFD.

34. Применение лактоферрина в комплексном лечении стоматологических заболеваний (обзор литературы) / И.М. Макеева, Т. Н. Смирнова, А. Д. Черноусов [и др.] // Стоматология. – 2012. – № 4. – С. 66–71.

35. Роль условно–патогенной микрофлоры полости рта в развитии воспалительных заболеваний пародонта и слизистой полости рта. Обзор литературы) / И.Н. Усманова, М.М. Туйгунов, Л.П. Герасимова [ и др.] // Человек. Спорт. Медицина. – 2015. – № 2. – С. 37—44.

36. Романенко, И. Г. Прогнозирование симптоматики орального мукозита у больных раком слизистой оболочки полости рта / И. Г. Романенко, А. А. Джерелей, К. А. Аракелян // Актуальные вопросы медицинской профилактики, диагностики и лечения стоматологических заболеваний : сб. ст. междунар. науч.–практ. конф., Минск, 17 мая 2019 г. / Белорус. гос мед. ун–т, 2–я каф. терапевт. стоматологии ; под общ. ред. Т. Н. Манак, Л. Г. Борисенко, Л. Н. Полянской. – Минск, 2019. – С. 151–153.

37. Современные подходы к лечению химиотерапевтических оральных мукозитов / Х.М. Дарауше, Е.Н. Гвоздикова, Е.Ю. Кандакова [и др.] // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России. – 2021. – №. 2. – С. 50–71.

38. Степанова, Т. Ю. Микробиом ротовой полости человека / Т.Ю. Степанова, А.В. Тимофеева // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 5. – URL: <https://science–education.ru/ru/article/view?id=25212> (дата обращения: 14.04.2024). – Текст: электронный.

39. Стоматологический статус пациентов, готовящихся к химиотерапевтическому лечению по поводу онкологических заболеваний / И.М.

Макеева, В.Е. Комогорцева, И.В. Решетов [и др.] // Медицинский алфавит. – 2022. – № 22. – С. 32–37.

40. Усиление цитотоксического действия 5-фторурацила при сочетанном применении с ультразвуком / Д.И. Водолажский, Н.А. Назаралиева, Т.И. Моисеенко [и др.] // Известия вузов. Северо-Кавказский регион. Серия: Естественные науки. – 2018. – № 2. – С. 100–105.

41. Царинский, М. М. Современные представления о механизмах поддержания иммунитета в полости рта / М.М. Царинский, Н.М. Царинская // Кубанский научный медицинский вестник. – 2012. – № 2. – С. 183–186.

42. Юдина, Н. А. Контроль биопленки в современной стратегии профилактики и лечения стоматологических заболеваний / Н.А. Юдина, А.Ю. Курочкина // Стоматология. – 2009. – № 3. – С. 77–81.

43. A Guide to medications inducing salivary gland dysfunction, xerostomia, and subjective sialorrhea: a systematic review sponsored by the world workshop on oral medicine / A. Wolff, R.K. Joshi, J. Ekström, [et al.] // Drugs in R & D. – 2017. – Vol. 17. – P. 1–28.

44. A Meta-Analysis on the Efficacy of Zinc in Oral Mucositis during Cancer Chemo and/or Radiotherapy-An Evidence-Based Approach / N. C. Chaitanya, K. Shugufta, C. Suvarna, [et al.] // Journal of nutritional science and vitaminology. – 2019. – Vol. 65. – № 2. – P. 184–191. – <https://doi.org/10.3177/jnsv.65.184>.

45. A systematic review of salivary gland hypofunction and xerostomia induced by cancer therapies: prevalence, severity and impact on quality of life / S.B. Jensen, A.M. Pedersen, A. Vissink, [et al.] // Support Care Cancer. – 2010. – Vol. 18. – P. 1039–1060. – doi: 10.1007/s00520-010-0827-8.

46. Allais, G. Биопленка полости рта / G. Allais // Новое в стоматологии. – 2005. – № 4. – С.4–14.

47. Antimicrobial effects of the saliva substitute, Oralbalance, against microorganisms from oral mucosa in the hematopoietic cell transplantation period / Y. Sugiura, Y. Soga, I. Tanimoto I, [et al.] // Support Care Cancer. – 2008. – Apr. – Vol. 16.

– № 4. – P. 421–424. – doi: 10.1007/s00520–007–0391–z. – Epub 2008 Jan 16. – PMID: 18197430.

48. Basson, M. D. In vitro evidence for matrix regulation of intestinal epithelial biology during mucosal healing / M.D. Basson // *Life Sci.* – 2001. – Vol. 69. – P. 3005–3018.

49. Beloin, C. Finding gene–expression patterns in bacterial biofilms / C. Beloin, J.M. Ghigo // *Trends Microbiol.* – 2005. – Vol. 13. – P. 16–19.

50. Chemotherapy Induces Oral Mucositis in Mice Without Additional Noxious Stimuli / M. Bertolini, T. Sobue, A. Thompson, A. Dongari–Bagtzoglou // *Translational Oncology.* – Vol. 10. – № 4. – P. 612–620. – doi:10.1016/j.tranon.2017.05.001.

51. Chemotherapy–induced oral mucositis is associated with detrimental bacterial dysbiosis / B.Y. Hong, T. Sobue, L. Choquette, [et al.] // *Microbiome.* – 2019. – Vol. 7. – № 1. – P. 66. – doi: 10.1186/s40168–019–0679–5.

52. Chierici, R. Antimicrobial actions of lactoferrin / R. Chierici // *Adv Nutr Res.* – 2011. – Vol. 10. – P. 247–269.

53. Cifuentes, M. Pilocarpine and artificial saliva for the treatment of xerostomia and xerophthalmia in Sjögren syndrome: a double–blind randomized controlled trial / M. Cifuentes, P. Del Barrio–Díaz, C. Vera–Kellet // *The British journal of dermatology.* – 2018. – Vol. 179. – № 5. – P. 1056–1061. – doi: 10.1111/bjd.16442.

54. 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. – № 100(9 Suppl). – P. 2026–2046. – doi: 10.1002/cncr.20163.

55. Costerton, J. W. Biofilm in implant infections: its production and regulation / J.W. Costerton, L. Montanaro, C.R. Arciola // *Int J Artif Organs.* – Vol. 28. – P. 1062–1068.

56. Denture–Associated Biofilm Infection in Three–Dimensional Oral Mucosal Tissue Models / D.J. Morse, M.J. Wilson, X. Wei, [et al.] // *J. Med. Microbiol.* – 2018. – Vol. 67. – P. 364–375.

57. Double-blind, randomized pilot study of bioadhesive chlorhexidine gel in the prevention and treatment of mucositis induced by chemoradiotherapy of head and neck cancer / R.M. Diaz-Sanchez, J. Pachon-Ibanez, F. Marin-Conde, [et al.] // *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. – 2015. – Vol. 20. – P.378–385.

58. Effect of lactoferrin on taste and smell abnormalities induced by chemotherapy: a proteome analysis / A. Wang, S.E. Duncan, G.J. Lesser, [et al.] // *Food Funct*. – 2018. – № 9. – P. 4948–4958. – doi: 10.1039/c8fo00813b. – PMID: 30182113.

59. Effectiveness of sodium bicarbonate and zinc chloride mouthwashes in the treatment of oral mucositis and quality of life in patients with cancer under chemotherapy / F. Mohammadi, K. Oshvandi, S.R. Kamallan, [et al.] // *Nursing open*. – 2022. – Vol. 9. – № 3. – P. 1602–1611. – <https://doi.org/10.1002/nop2.1168>.

60. Effectiveness of zinc chloride mouthwashes on oral mucositis and weight of patients with cancer undergoing chemotherapy / K. Oshvandi, S.Y. Vafaei, S. Kamallan, [et al.] // *BMC oral health*. – 2021. – Vol. 21. – № 1. – P. 364. – <https://doi.org/10.1186/s12903-021-01706-w>.

61. Effects of 9 oral care solutions on the prevention of oral mucositis: a network meta-analysis of randomized controlled trials / Y.T. Yu, J.L. Deng, X.R. Jin, [et al.] // *Medicine*. – 2020. – Vol. 99. – № 16. – E.19661. – <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000019661>.

62. Effects of natural extracts in the treatment of oral ulcers: A systematic review of evidence from experimental studies in animals / S.D. Wen, E. Sans-Serramitjana, J.F. Santander, J. F., [et al.] // *Journal of clinical and experimental dentistry*. – 2021. – Vol. 13. – № 10. – E.1038–1048. – <https://doi.org/10.4317/jced.58567>.

63. Effects of oral supplementation in the management of oral mucositis in cancer patients: A meta-analysis of randomized clinical trials / A. G. de Meneses, A. G. C. Normando, I. Porto de Toledo, [et al.] // *Journal of oral pathology & medicine: official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*. – 2020. – Vol. 49. – № 2. – P. 117–125. – <https://doi.org/10.1111/jop.12901/>.

64. Effects of professional oral health care on reducing the risk of chemotherapy-induced oral mucositis / H. Saito, Y. Watanabe, K. Sato, [et al.] // *Support Care Cancer*. – 2014. – Vol. 22. – №. 11. – P. 2935–2940.

65. Efficacy of Improvised Topical Zinc (1%) Ora–Base on Oral Mucositis during Cancer Chemo–Radiation–A Randomized Study / N. Chaitanya, R. Badam, A.S. Aryasri, [et al.] // *A. Journal of nutritional science and vitaminology*. – 2020. – Vol. 66. – № 2. – P. 93–97. – <https://doi.org/10.3177/jnsv.66.93>.

66. Efficiency of different protocols for oral hygiene combined with the use of chlorhexidine in the prevention of ventilator–associated pneumonia / A.C.D.S., Pinto, B.M.D. Silva, J.F. Santiago–Junior, S.H.C. Sales–Peres // *Jornal brasileiro de pneumologia : publicacao oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia*. – 2021. – Vol. 47. – № 1. – P. 1–8 – doi: 10.36416/1806–3756/e20190286.

67. Elad, S. Basic oral care for hematology–oncology patients and hematopoietic stem cell transplantation recipients: a position paper from the joint task force of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology. – № MASCC/ISOO) and the European Society for Blood and Marrow Transplantation. – № EBMT) / S. Elad, J.E. Raber–Durlacher, M.T. Brennan // *Support Care Cancer*. – 2015. – Vol. 23. – № 1. – P. 223–236.

68. Epstein, J. B. Oral and Dental Health in Head and Neck Cancer Patients / J.B. Epstein, J. B., Barasch, A. // *Cancer treatment and research*. – 2018. – Vol. 174. – P. 43–57. – [https://doi.org/10.1007/978-3-319-65421-8\\_4](https://doi.org/10.1007/978-3-319-65421-8_4).

69. Erdem, O. The effect of royal jelly on oral mucositis in patients undergoing radiotherapy and chemotherapy / O. Erdem, Z. Güngörmüş // *Holist. Nurs. Pract.* – 2014. – Vol. 28. – P. 242–246.

70. Evaluating the supportive costs of severe radiochemotherapy–induced mucositis and pharyngitis: results from a Northwestern University Cost of Cancer Program pilot study with head and neck and nonsmall cell lung cancer patients who received care at a county hospital, a veterans administration hospital, or a comprehensive cancer center / N.J. Nonzee, N.A. Dandade, U. Patel, [et al.] // *Cancer*. – 2008. – Vol. 113. – P. 1446–1452.

71. Evaluation of the efficacy of zinc sulfate in the prevention of chemotherapy-induced mucositis: a double-blind randomized clinical trial // F. Arbabi-kalati, F. Arbabi-kalati, M. Deghatipour, [et al.] // Archives of Iranian medicine. – 2012. – Vol. 15. – № 7. – P. 413–417.

72. Extracellular matrix signaling through growth factor receptors during wound healing / K.T. Tran, L. Griffith, A. Wells // Wound Rep Reg. – 2004. – Vol. 12. – P. 262–268.

73. Gabapentin enhances the analgesic effect of morphine in healthy volunteers / K. Eckhardt, S. Ammon, U. Hofmann, [et al.] // Anesth Analg. – 2000. – Vol. 91. – P. 185–191.

74. Goodman, M. K. Integumentary and mucous membrane alterations / M.K. Goodman, L. Ladd // In: Cancer Nursing: Principles and Practice by edition S. Groenwald, M.H. Frogge, M. Goodman, C.H. Yarbro. – Boston : Jones and Barlett, 1993. – P. 763–788.

75. Grunberg, S. Risk, quality of life impact of mucosal injury among colorectal cancer patients receiving FOLFOX chemotherapy / S. Grunberg, P. Hesketh, P. Randolph-Jackson, [et al.] // Support Care Cancer. – 2007. – Vol. 15. – P. 704.

76. Hall-Stoodley, L. Developmental regulation of microbial biofilms / L. Hall-Stoodley, P. Stoodley // Current opinion in biotechnology. – 2002. – Vol. 13. – № 3. – P. 228–233.

77. Heimdahl, A. Oral infections in immunocompromised patients / A. Heimdahl, C.E. Nord // J Clin Periodontal. – 1990. – Vol. 17. – P. 501–503.

78. Heithoff, D. Vibrio cholerae biofilms: stuck between a rock and a hard place / D. Heithoff, M. Mahan // J Bacteriol. – 2004. – Vol. 186. – P. 4835–4837.

79. Heterogeneity of biofilms formed by nonmucoid Pseudomonas aeruginosa isolates from patients with cystic fibrosis / B. Lee, J.A.J. Haagensen, O. Ciofu O., [et al.] // J Clin Microbiol. – 2005. – Vol. 43. – P. 5247–5255.

80. Impact of oral mucositis on quality of life in patients undergoing oncological treatment: a systematic review / A.H.M. Al-Rudayni, D. Gopinath, M.K. Maharajan, R.K. Menon // Translational cancer research. – 2020. – Vol. 9. – № 4. – P. 3126–3134.

81. Interventions for preventing oral mucositis in patients with cancer receiving treatment: cytokines and growth factors / P. Riley, A.M. Glenny, H.V. Worthington, [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2017. – № 11. – CD011990. – doi:10.1002/14651858.CD011990.pub2.

82. Iorgulescu, G. Saliva between normal and pathological. important factors in determining systemic and oral health / G. Iorgulescu // *J Med Life.* – 2009. – Vol. 2. – P. 303–307.

83. Jakubovics, N. S. Saliva as the sole nutritional source in the development of multispecies communitues in dental plaque /N.S. Jakubovics // *Microbiology Spectrum.* – 2015. – Vol. 3. – № 3. – P. 1–11.

84. Keefe, D. M. Mucositis guidelines: what have they achieved, and where to from here? / D.M. Keefe // *Support Care Cancer.* – 2006. – Vol. 14. – P. 489–491.

85. Keskinbora, K. Gabapentin and an opioid combi– nation versus opioid alone for the management of neuropathic cancer pain: a randomized open trial / K. Keskinbora, A.F. Pekel, I.J. Aydinli // *Pain Symptom Manage.* – 2007. – Vol. 34. – P. 183–189.

86. Lactoferrin: a multi– functional glycoprotein involved in the modulation of the inflammatory process / S. Baveye, E. Ellass, J. Mazurier, [et al.] // *Clin Chem Lab Med.* – 1999. – Vol. 37. – P. 281–286.

87. Lalla, R. V. Chemotherapy or radiation–induced oral mucositis / R.V. Lalla, D.P. Saunders, D.E. Peterson // *Dent Clin North Am.* – 2014. – Apr. 58. – № 2. – P. 341–349. – doi: 10.1016/j.cden.2013.12.005.

88. Lee, S. Mineral derivatives in alleviating oral mucositis during cancer therapy: a systematic review / S. Lee // *Peer J.* – 2015. – №3. – P. 765. – doi:10.7717/peerj.765.

89. Levay, P. F. Lactoferrin: a general review / P. F. Levay, M. Viljoen // *Haematologica.* – 1995. – Vol. 80. – P. 252–267.

90. Marsh, P. D. Dental plaque as a microbial biofilm / P.D. Marsh // *Caries Res.* – 2004. – № 38. – P. 204–211.

91. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy / S. Elad, K. Cheng, R.V. Lalla, [et al.] // *Cancer*. – 2020. – Vol. 126. – № 19. – P. 4423–4431.
92. *Medical Biofilms: Detection, Prevention and Control* / J. Jass, S. Surman, J.T. Walker, [et al.]. – John Wiley & Sons Ltd.; Chichester, UK, 2003. – P. 1–19.
93. Medicinal plants used for the treatment of mucositis induced by oncotherapy: a systematic review / P.L.C. Eubank, L.G. Abreu, I.P. Violante, [et al.] // *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. – 2021. – Vol. 29. – № 11. – P. 6981–6993.
94. Molecular methodology to assess the impact of cancer chemotherapy on the oral bacterial flora: a pilot study / J.J. Napeñas, M.T. Brennan, S. Coleman, [et al.] // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. – 2010. – Apr. 109. – № 4. – P. 554–560. – doi: 10.1016/j.tripleo.2009.11.015.
95. Mucositis in head and neck cancer: economic and quality-of-life outcomes / A. Peterman., D. Cella, G. Glandon, [et al.] // *J Natl Cancer Inst Monogr*. – 2001. – № 29. – P. 45–51.
96. Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: A systematic literature review / A. Trotti, L.A. Bellm, J.B. Epstein J.B., [et al.] // *Radiother. Oncol*. – 2003. – Vol. 66. – P. 253–262. – doi: 10.1016/s0167-8140(02)00404-8.
97. Mucositis Study Section of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer and the International Society for Oral Oncology. Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis // D.M. Keefe, M.M. Schubert, L.S. Elting, [et al.] // *Cancer*. – 2007. – Mar 1. – Vol. 109. – № 5. – P. 820–831.
98. Nadell, C. D. The sociobiology of biofilms / C.D. Nadell, J.B. Xavier, K.R. Foster // *FEMS microbiology reviews*. – 2009. – Vol. 33. – № 1. – P. 206–224.
99. Nanoencapsulated Doxorubicin Prevents Mucositis Development in Mice / C.M. Pinto, L.S. Horta, A.P. Soares, [et al.] // *Pharmaceutics*. – 2021. – Jul 4. – Vol. 13. – № 7. – P. 1021. – doi: 10.3390/pharmaceutics13071021. – PMID: 34371713; PMCID: PMC8329927.

100. O'Toole, G. Biofilm formation as microbial development // G. O'Toole, H.B. Kaplan, R. Kolter // *Annu Rev Microbiol.* – 2000. – Vol. 54. – P. 49–79.

101. Obst, U. Antibiotic resistant pathogenic bacteria and their resistance genes in bacterial biofilms / U. Obst, T. Schwartz, H. Volkmann // *Int J Artif Organs.* – 2006. – Vol. 29. – P. 387–394.

102. Oncological–Therapy Related Oral Mucositis as an Interdisciplinary Problem–Literature Review / A. Kusiak, B.A. Jereczek–Fossa, D. Cichońska, D. Alterio // *Int J Environ Res Public Health.* – 2020. – Vol. 17. – № 7. – P. 24–64. – doi:10.3390/ijerph17072464.

103. Oral Biofilms: Development, Control, and Analysis / D. Berger, A. Rakhimova, A. Pollack, Z. Loewy // *High–throughput.* – 2018. – Vol. 7. – № 3. – P. 24.

104. Oral Mucositis: Examining the Combined Solution of Grape Vinegar and Rose Water Versus Chlorhexidine Mouthwash / A. Afrasiabifar, D. Jafari, N. Dehkordi, [et al.] // *Clinical journal of oncology nursing.* – 2020. – Vol. 24. – № 6. – P. 71–78. – <https://doi.org/10.1188/20.CJON.E71–E78>.

105. Palifermin for oral mucositis after intensive therapy for hematologic cancers / R. Spielberger, [et al.] // *New Engl J Med.* – 2004. – Vol. 351. – P. 2590–2598.

106. Patient–reported measurements of oral mucositis in head and neck cancer patients treated with radiotherapy with or without chemotherapy: demonstration of increased frequency, severity, resistance to palliation, and impact on quality of life / L.S. Elting, D.M. Keefe, S.T. Sonis, [et al.] – *Cancer.* – 2008. – Vol. 113. – P. 2704–2713.

107. PDQ Supportive and Palliative Care Editorial Board. Oral Complications of Chemotherapy and Head / Neck Radiation. – PDQ Cancer Information Summaries. Bethesda. – National Cancer Institute. – № US. – 2021. – July 14. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65881/> (Accessed: 14.11.2023). – Текст: электронный.

108. Peterson, D. E. Management of oral and gastrointestinal mucositis: ESMO Clinical Practice Guidelines / D.E. Peterson, R–J. Bensadoun, F. Roila // *Annals of Oncology.* – 2010. – Vol. 21. – P. 261–265.

109. Prevalence of oral mucositis, dry mouth, and dysphagia in advanced cancer patients / S. Mercadante, F. Aielli, C. Adile, [et al.] // *Support Care Cancer*. –2015. – Vol. 23. – P. 3249–55.

110. Prevalence of xerostomia in women during breast cancer chemotherapy / V.L. Pinto, S.M. Fustinoni, A.C.P. Nazário, [et al.] // *Rev Bras Enferm*. – № 2020. – Vol. 73. – P. 20190785.

111. Preventing and Managing Toxicities of High-Dose Methotrexate / S.C. Howard, J. McCormick, C.H. Pui, , [et al.] – *Oncologist*. – 2016. – Dec. – Vol. – 21. – № 12. – P. 1471–1482. – doi: 10.1634/theoncologist.2015–0164. – PMID: 27496039; PMCID: PMC5153332.

112. Prospective evaluation of HSV, *Candida* spp., and oral bacteria on the severity of oral mucositis in pediatric acute lymphoblastic leukemia / R.M. de Mendonça, M. de Araújo, C.E. Levy [et al.] *Support Care Cancer*. 2012. – May 20. – № 5. –1101–7. – doi: 10.1007/s00520–011–1190–0.

113. Qualitative and Quantitative Evaluation of the Efficiency of the Application of Foams with False Xerostomia / M.G. Arakelyan, M.A. Polyakova, K.S. Babina, [et al.] // *J Int Soc Prev Community Dent*. – 2019. – Vol. 9. – № 4. – P. 403–408.

114. Rambod, M. The effect of zinc sulfate on prevention, incidence, and severity of mucositis in leukemia patients undergoing chemotherapy / M. Rambod, N. Pasyar, M. Ramzi // *European journal of oncology nursing : the official journal of European Oncology Nursing Society*. – 2018. – Vol. 33. – P. 14–21.

115. Randomized trial of standard pain control with or without gabapentin for pain related to radiation-induced mucositis in head and neck cancer / T. Kataoka, N. Kiyota, T. Shimada, [et al.] // *Auris Nasus Larynx*. – 2016. – Vol. 43. – № 3. – P. 677–684. – <https://doi.org/10.1016/j.anl.201602.102>.

116. Relationship between mucositis and changes in oral microflora during cancer chemotherapy / J.J. Napenas, M.T. Brennan, F.K. Bahrani-Mougeot, [et al.] // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. – 2007. – № 103. – P. 48–59.

117. Risk Factors for Chemotherapy-Induced Oral Mucositis: Dental Appliances, Oral Hygiene, Previous Oral Lesions, and History of Smoking / M.J. Dodd, C.

Miaskowski, G. H. Shiba, [et al.] // *Cancer Investigatio.* – 1998. – Vol. 17. – № 4. – P. 278–284. – doi:10.3109/07357909909040598.

118. Risk factors for oral mucositis in patients with malignant tumors: a prospective cohort study / Chen X., Yao L., Shan Q., [et al.] // *Ann Palliat Med.* – 2021. – Vol. 10. – № 7. – P. 8180–8189. doi: 10.21037/apm–21–1675.

119. Risk, outcomes, and costs of radiation–induced oral mucositis among patients with head–and–neck malignancies / L.S. Elting, C.D. Cooksley, M. S. Chambers, A.S. Garden // *International journal of radiation oncology, biology, physics.* – 2007. – Vol. 68. – № 4. – P. 1110–1120. – doi:10.1016/j.ijrobp.2007.01.053.

120. Role of AMP–18 in oral mucositis / P. Chen, M. Lingen, S.T. Sonis, [et al.] // *Oral Oncol.* – 2011. – Vol. 47. – P. 831–839.

121. Roopashri, G. Efficacy of benzydamine hydrochloride, chlorhexidine, and povidone iodine in the treatment of oral mucositis among patients undergoing radiotherapy in head and neck malignancies: a drug trial / G. Roopashri, K. Jayanthi, R. Guruprasad // *Contemp Clin Dent.* – 2011. – Vol. 2. – P. 8–12.

122. Salivary Gland Dysfunction Secondary to Cancer Treatment / A. Vistoso Monreal, G. Polonsky, C. Shiboski, [et al.] // *Front Oral Health.* – 2022. – Vol. 3. – № 90. – P. 77–78. – doi: 10.3389/froh.2022.907778. – PMID: 35757443. – PMCID: PMC9218178.

123. Scully, C. Oral mucositis / C. Scully, S. Sonis, P.D. Diz // *Oral Dis.* – 2006. – Vol. 12. – P. 229–41. – doi 10.1111/j.1601–0825.2006.01258.

124. Severity of Oral Mucositis in Children following Chemotherapy and Radiotherapy and Its Implications at a Single Oncology Centre in Durango State, Mexico / Carreón–Burciaga, G. Ramón, E. Castañeda–Castaneira, R. González–González, [et al.] // *International journal of pediatrics.* – 2018. – Vol. 10. – P. 3252765. – doi:10.1155/2018/3252765.

125. Sex differences in fluorouracil–induced stomatitis / J.A. Sloan, C.L. Loprinzi, P.J. Novotny, [et al.] // *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* – Vol. 18. – № 2. – P. 412–420. – <https://doi.org/10.1200/JCO.2000.18.2.412>.

126. Sonis, S. T. A biological approach to mucositis / S.T. Sonis // J. Support. Oncol. – 2004. – Vol. 2. – P. 21–32.

127. Sonis, S. T. Mucositis: The impact, biology and therapeutic opportunities of oral mucositis / S.T. Sonis // Oral Oncol. – 2009. – Vol. 45. – P. 1015–1020.

128. Sonis, S. T. Oral mucositis and the clinical and economic outcomes of hematopoietic stem–cell transplantation / S.T. Sonis, G. Oster, H. Fuchs, [et al.] // J Clin Oncol. – 2001. – Vol. – 19. – P. 2201–2205.

129. Sonis, S. T. Pathobiology of oral mucositis: novel insights and opportunities / S.T. Sonis // J Support Oncol. – 2007. – Oct. 5. – № 9 (Suppl). – P. 3–11. – PMID: 18046993.

130. Sonis, S. T. Prevention and management of oral mucositis induced by antineoplastic therapy / S. T. Sonis, J. Clark // Oncology. – 1991. – Vol. 5. – P. 11–18.

131. Sonis, S. T. The biologic role for nuclear factor-kappaB in disease and its potential involvement in mucosal injury associated with anti-neoplastic therapy / S.T. Sonis // Crit Rev Oral Biol Med. – 2002. – Vol. 13. – P. 380–389.

132. Standardized parenteral alanylglutamine dipeptide supplementation is not beneficial in autologous transplant patients. – P. a randomized, double–blind, placebo controlled study / R. Pytlik, P. Benes, M. Patorkov, [et al.] // Bone Marrow Transplant. – 2002. – Vol. 30. – P. 953–961.

133. Stewart, P. S . Mechanisms of antibiotic resistance in bacterial biofilms / P.S. Stewart // Int J Med Microbiol. – 2002. – № 292. –P. 107–113.

134. Stringer, A. M. The role of oral flora in the development of chemotherapy–induced oral mucositis / A. M. Stringer, R. M. Logan // Journal of Oral Pathology & Medicine. – 2015. – Vol. 44. – № 2. – P. 81–87. – doi:10.1111/jop.12152.

135. Survival strategies of infectious biofilms / C.A. Fux, J.W. Costerton, P.S. Stewart, P. Stoodley // Trends Microbiol. – 2005. – Vol. 13. – P. 34–40.

136. Systematic review of anti–microbials, mucosal coating agents, anesthetics, and analgesics for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines / D.P. Saunders, T. Rouleau, K. Cheng, [et al.] // Support Care Cancer. – 2020. – Vol. 28. – P. 2473–2484.

137. Systematic review of anti-inflammatory agents for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines / A. Ariyawardana, K.K.F. Cheng, A. Kandwal, [et al.] // *Support Care Cancer*. – 2019. – Vol. 27. – P. 3985–3995.

138. Systematic review of growth factors and cytokines for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines / R.M. Logan, A.R. Al-Azri, P. Bossi, [et al.] // *Support Care Cancer*. – 2020. – Vol. 28. – P. 2485–2498.

139. 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.] // *Support Care Cancer*. – 2013. – Vol. 21. – P. 333–341.

140. Systematic review of natural agents for the management of oral mucositis in cancer patients // N. Yarom, A. Ariyawardana, A. Hovan, [et al.] // *Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2013. – Vol. 21. – № 11. – P. 3209–3221. – <https://doi.org/10.1007/s00520-013-1869-5>.

141. Systematic review of natural and miscellaneous agents for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines—part 1. – P. vitamins, minerals, and nutritional supplements / N. Yarom, A. Hovan, P. Bossi, [et al.] // *Support Care Cancer*. – 2019. – Vol. 27. – P. 3997–4010.

142. Systematic review of oral cryotherapy for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines / M.E.P. Correa, K.K.F. Cheng, K. Chiang, [et al.] // *Support Care Cancer*. – 2020. – Vol. 28. – P. 2449–2456.

143. Systematic review of photobio-modulation for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines / Y. Zadik, P.R. Arany, E.R. Fregnani, [et al.] // *Support Care Cancer*. – 2019. – Vol. 27. – P. 3969–3983.

144. The Effect of the Bass Intrасulcular Toothbrushing Technique on the Reduction of Gingival Inflammation: A Randomized Clinical Trial / F. Ausenda, N. Jeong, P. Arsenault, [et al.] // *The journal of evidence-based dental practice*. – 2019. – Vol. 19. – № 2. – P. 106–114. – doi: 10.1016/j.jebdp.2019.01.004.

145. The effect of zinc sulfate in the prevention of high-dose chemotherapy-induced mucositis: a double-blind, randomized, placebo-controlled study // A. Mansouri,

M. Hadjibabaie, M. Iravani, [et al.] // Hematological oncology. – 2012. – Vol. 30. – № 1. – P. 22–26. – <https://doi.org/10.1002/hon.999>.

146. The Human Oral Microbiome Database: a web accessible resource for investigating oral microbe taxonomic and genomic information / T. Chen, W–H. Yu, J. Izard, [et al.] // The Journal of Bacteriological Databases and Curation. – 2010. – Vol. 2010. – P. 1–10.

147. The Management of Pediatric Oncology In Patients With Oral Mucositis / L. Hurrell. L. Burgoyne, R, Logan, [et al.] // Journal of pediatric hematology/oncology/ – 2019. – Vol. 41. – № 8. – E. 510–516. – <https://doi.org/10.1097/MPH.0000000000001546>.

148. The potential of periodontal pathogens in the development of experimental radiation–induced mucositis. Personal communication / N.G. Uzel, S. Socransky, D. Hwang // Radiation–Induced Oral Mucositis / Maria OM, Eliopoulos N, Muanza T. // Front Oncol. . – 2017. – Vol. 7. – P. 89. doi: 10.3389/fonc.2017.00089. PMID: 28589080; PMCID: PMC5439125.

149. Toth, B. B. Oral care for the patient with cancer / B.B. Toth, T.J. Fleming // Highlights Antineoplastic Drugs. – 1990. – № 8. – P. 27–35.

150. Treatment–related side effects and quality of life in cancer patients / E. Mazzotti, G.C. Antonini Cappellini, S. Buconovo, [et al.] // Support Care Cancer. – 2012. – Vol. 20. – P. 2553–2557. – doi 10.1007/s00520–011–1354–y.

151. Verma, D. № 2018. Insights into the human oral microbiome / D. Verma, P.K. Garg, A.K. Dubey // Archives of microbiology. – 2018. – Vol. 200. – № 4. – P. 525–540.

152. Watnik, P. Steps in the development of a Vibrio cholerae El Tor biofilm / P. Watnik, R. Kolter // Mol Microbiol. – 1999. – Vol. 34. – 586–595.

153. Wong, H. M. Oral Complications and Management Strategies for Patients Undergoing Cancer Therapy / H.M. Wong // The Scientific World Journal. – 2014. – P. 1–14. – doi:10.1155/2014/581795.

154. Woolf, C. J. Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management / C.J. Woolf, R.J. Mannion // Lancet. – 1999. – Vol. 353. – P. 1959–1964.

155. Zinc as a complementary treatment for cancer patients: a systematic review // C. Hoppe, S. Kutschan, J. Dörfler Suvarna, [et al.] // J. Clinical and experimental medicine. – 2021. – Vol. 21. – № 2. – P. 297–313. –<https://doi.org/10.1007/s10238-020-00677-6>.

## ПРИЛОЖЕНИЕ А. АНКЕТИРОВАНИЕ

### АНКЕТА

Уважаемый пациент!

Благодарим Вас за то, что вы уделяете время заполнению данной анкеты.

Полученные результаты будут использованы в статистических исследованиях для научно – практических рекомендаций.

Анкета является анонимной.

*При заполнении анкеты просим Вас поставить ГАЛОЧКУ или КРЕСТИК в окошке перед верным ответом*

1.Дата рождения	
2.Семейное положение	<input type="checkbox"/> Холост <input type="checkbox"/> Женат / Замужем
3.Пол	<input type="checkbox"/> Мужской <input type="checkbox"/> Женский
4.В каком городе Вы родились?	
5.В каком городе Вы проживаете?	
6.Если у Вас есть вредные привычки?	<input type="checkbox"/> Курение сигарет <input type="checkbox"/> Курение электронных сигарет, вейпов <input type="checkbox"/> Курение кальянов <input type="checkbox"/> Ежедневное употребление алкоголя <input type="checkbox"/> Прикусывание слизистой оболочки щеки <input type="checkbox"/> Кусание губ Свой вариант: _____ <input type="checkbox"/> Нет
7.Сколько сигарет Вы выкуриваете в день? *вопрос для тех, кто отметил вариант «курение сигарет» выше	Количество: _____
8.ВАЖНО В каком возрасте Вы начали лечить зубы?	Укажите возраст: _____
9.ВАЖНО В каком возрасте Вы начали терять зубы? (после 18 лет)	Укажите возраст: _____
10. Сколько зубов у Вас в данный момент?	<input type="checkbox"/> Знаю (укажите количество - _____) <input type="checkbox"/> Не знаю
11.Принимаете ли Вы какие-либо препараты на постоянной основе?	<input type="checkbox"/> Да (пожалуйста, укажите название и как долго Вы их принимаете - _____) <input type="checkbox"/> Нет
12. Какое количество операций Вы перенесли в связи с имеющимся онкологическим заболеванием?	Укажите количество: _____
13.Сколько курсов химиотерапии Вы прошли?	Укажите количество: _____
14.Сколько курсов лучевой терапии Вы прошли?	Укажите количество: _____
15.Была ли у Вас возможность получить правильную информацию о гигиене полости рта из интернета?	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Не задумывался (-лась) об этом
16. Как часто Вы посещаете стоматолога?	<input type="checkbox"/> Раз в 3 месяца (для профилактики) <input type="checkbox"/> Раз в 6 месяцев (для профилактики) <input type="checkbox"/> Раз в 12 месяцев (для профилактики) <input type="checkbox"/> По необходимости
17.ВАЖНО Какие затруднения Вы испытываете при чистке зубов?	<input type="checkbox"/> Кровоточивость <input type="checkbox"/> Боль <input type="checkbox"/> Жжение <input type="checkbox"/> Трудности в открывании рта <input type="checkbox"/> Трудности при выплевывании
18. Какую зубную щетку Вы используете?	<input type="checkbox"/> Мануальную <input type="checkbox"/> Электрическую <input type="checkbox"/> Звуковую <input type="checkbox"/> Ультразвуковую <input type="checkbox"/> Монопучковую

19.Какие дополнительные механические средства для гигиены полости рта Вы используете?	<input type="checkbox"/> Межзубные ершики <input type="checkbox"/> Зубную нить <input type="checkbox"/> Скребок для очищения языка <input type="checkbox"/> Ирригатор
20.Используете ли Вы ополаскиватель для полости рта?	<input type="checkbox"/> Да (Пожалуйста, укажите название - _____) <input type="checkbox"/> Нет
21.Используете ли Вы пенки для полости рта?	<input type="checkbox"/> Да (Пожалуйста, укажите название - _____) <input type="checkbox"/> Нет
22.Какой зубной пастой Вы пользуетесь во время химио и/или лучевой терапии?	Укажите название:
23. Используете ли Вы средства для увлажнения полости рта во время прохождения химиотерапии?	<input type="checkbox"/> Да (Пожалуйста, укажите название - _____) <input type="checkbox"/> Нет
24.Используете ли Вы какие-либо средства для устранения сухости/болезненности в полости рта во время химиотерапии, приготовленные самостоятельно?	<input type="checkbox"/> Да (Пожалуйста, укажите состав и способ приготовления - _____) <input type="checkbox"/> Нет
25.Есть ли какие-либо особенности при приеме пищи во время химиотерапии?	<input type="checkbox"/> Да (Пожалуйста, укажите их - _____) <input type="checkbox"/> Нет
26.Применяете ли Вы аппликации каких-либо средств для заживления язв в полости рта во время химиотерапии?	<input type="checkbox"/> Да (Пожалуйста, укажите название/способ приготовления - _____) <input type="checkbox"/> Нет
27.Используете ли Вы какие-либо средства для устранения боли в полости рта во время химиотерапии?	<input type="checkbox"/> Да
	(Пожалуйста, укажите название/способ приготовления - _____) <input type="checkbox"/> Нет
28.Когда Вы ощутили дискомфорт со стороны полости рта в начале прохождения терапии?	<input type="checkbox"/> 1-3 день <input type="checkbox"/> 3-5 день <input type="checkbox"/> 5-7 день <input type="checkbox"/> Свой вариант: _____
29. Ваши пожелания врачам – стоматологам, которые помогают поддерживать состояние Вашей полости рта в период онкологического лечения	_____ _____ _____
30.Хотели бы Вы получать дистанционное консультирование от врачей - стоматологов после завершения лечения?	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет

*Благодарим за уделенное время и желаем скорейшего выздоровления!*