

УДК 515.242; 616.31; 615, 849

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma65173>

Обзорная статья



РАДИАЦИОННО ИНДУЦИРОВАННЫЕ ОРАЛЬНЫЕ МУКОЗИТЫ — ПАТОГЕНЕЗ, ФАКТОРЫ РИСКА, КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ, ПРОФИЛАКТИКА, ЛЕЧЕНИЕ

В.И. Легеза, А.Е. Антушевич, А.Г. Климов, Г.Г. Загородников, В.М. Резник, Н.В. Аксенова

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Изложены современные представления о патогенезе, факторах риска, этиологии, клинических проявлениях, средствах профилактики и лечения орофарингеального мукозита — одного из основных осложнений лучевой терапии рака, локализованного в области головы и шеи. Показано, что в механизмах развития заболевания ведущую роль играет повреждение быстрообновляющихся клеток базального слоя слизистой оболочки ротоглотки, обусловленное как прямым (возбуждение и ионизация) так и косвенным (накопление активных соединений кислорода и азота, активация транскрипционных факторов, гиперфункция провоспалительных цитокинов и др.), действием ионизирующих излучений на важнейшие биологические молекулы и надмолекулярные структуры (полиинуклеотиды, нуклеопротеиды, фосфолипиды и др.). Основными факторами риска мукозита являются локализация и размер опухоли, величина дозы облучения оральной области, индивидуальные особенности организма (молодой возраст, вредные привычки, металлические конструкции зубных протезов, наличие в анамнезе болезней пародонта и др.). Описаны степени тяжести заболевания: от легкой (эритема и умеренно выраженная боль, не требующая анальгезии) до тяжелой — изъязвления, геморрагии, некроз и другие симптомы, для установления которых необходимо назначение эффективных средств патогенетической и симптоматической терапии. Перечислены основные средства и методы профилактики радиационно индуцированного мукозита: нестероидное противовоспалительное средство бензидамин; средство защиты от оксидативного стресса глутамин; препараты, обладающие комплексным стимулирующим действием на процессы заживления ран. Медикаментозная терапия мукозита предусматривает применение бензидамина; трициклического антидепрессанта доксепина; геля, состоящего из поливинилпирролидона (Belclair), муколитика ацетилцистеина. При неэффективности ненаркотических анальгетиков используют низкие дозы опиатов (фентанил, морфин, метадон) в оральной, трансдермальной или парентеральной лекарственной формах, низкоинтенсивную лазерную терапию. Важнейшим компонентом этиопатогенетической терапии заболевания являются противовирусные препараты (ацикловир, валацикловир) и фунгициды (клотримазол, флуконазол, интраконазол). Затрудненное энтеральное питание является показанием для использования назогастрального или назоеюнального зондов, а в более серьезных случаях — применения хирургических методов — гастро- или еюностомии.

Ключевые слова: радиационно индуцированный; орофарингеальный мукозит; этиология; патогенез; факторы роста; факторы риска; клинические проявления; профилактика; лечение; бензидамин; противовирусные препараты; лучевая терапия рака.

Как цитировать:

Легеза В.И., Антушевич А.Е., Климов А.Г., Загородников Г.Г., Резник В.М., Аксенова Н.В. Радиационно индуцированные оральные мукозиты — патогенез, факторы риска, клинические проявления, профилактика, лечение // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 4. С. 257–264. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma65173>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma65173>

Review

RADIATION-INDUCED ORAL MUCOSITIS — RADIATION-INDUCED ORAL MUCOSITIS: PATHOGENESIS, RISK FACTORS, CLINICAL MANIFESTATIONS, PREVENTION, AND TREATMENT

V.I. Legeza, A.E. Antushevich, A.G. Klimov, G.G. Zagorodnikov, V.M. Reznik, N.V. Aksenova

Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: This study presents the modern concepts of pathogenesis, risk factors, etiology, clinical manifestations, prevention, and treatment of oropharyngeal mucositis, one of the main complications of radiation therapy for head and neck region cancer. The leading role in the mechanisms of disease development belongs to rapidly dividing cells of the basal layer of the oropharyngeal mucous membrane. This damage is due to both direct (excitation and ionization) and indirect (accumulation of active oxygen and nitrogen compounds, activation of transcription factors, hyperfunction of pro-inflammatory cytokines, etc.) action of ionizing radiation on the most important biological molecules and supramolecular structures (polynucleotides, nucleoproteins, phospholipids, etc.). The main risk factors for mucositis include the localization and size of the tumor, the amount of radiation dose to the oral region, and individual body characteristics (young age, pernicious habits, metal structures of dentures, a history of periodontal disease, etc.). The disease severity is described from mild (erythema and moderate pain that does not require analgesia) to severe (ulceration, hemorrhage, necrosis, and other symptoms) to establishment necessary prescription of effective means of pathogenetic and symptomatic therapy. The main means and methods of prevention of radiation-induced mucositis include the following: non-steroidal anti-inflammatory drug benzydamine, means of protection against oxidative stress glutamine, and drugs with a complex stimulating effect on wound healing processes. Drug therapy for mucositis involves the use of benzydamine; the tricyclic antidepressant doxepin; and a gel consisting of polyvinylpyrrolidone (Belclaiz), mucolytic acetylcysteine. When non-narcotic analgesics are ineffective, low doses of opiates (fentanyl, morphine, and methadone) are used in oral, transdermal, or parenteral dosage forms, as well as low-intensity laser therapy. The most important components of the etiopathogenetic therapy of the disease include antiviral drugs (acyclovir and valacyclovir) and fungicides (clotrimazole, fluconazole, and itraconazole). Enteral nutrition difficulty indicates nasogastric or nasojejunal tube usage, and in more serious cases, surgical methods such as gastro- or jejunostomy.

Keywords: radiation-induced; oropharyngeal mucositis; etiology; pathogenesis; growth factors; risk factors; clinical manifestations; prevention; treatment; benzydamine; antivirals; cancer radiotherapy.

To cite this article:

Legeza VI, Antushevich AE, Klimov AG, Zagorodnikov GG, Reznik VM, Aksenova NV. Radiation-induced oral mucositis: pathogenesis, risk factors, clinical manifestations, prevention, and treatment. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(4):257–264. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma65173>

Received: 17.04.2021

Accepted: 13.09.2021

Published: 20.12.2021

ВВЕДЕНИЕ

Радиационно индуцированные оральные мукозиты (РИОМ) развиваются почти у 100% пациентов, подвергающихся конвенциональному или фракционированному облучению по поводу рака головы или шеи, особенно если в область воздействия вовлекается ротоглотка [1]. Заболевание сопровождается сильными болями, нарушениями вкусовых ощущений, затруднением акта глотания, что, в свою очередь, приводит к дегидратации и нарушению питания. Кроме того, РИОМ снижают толерантность к лучевой терапии и, следовательно, ухудшают ее результаты. Незапланированные перерывы в ее проведении составляют от 3 до 47% в зависимости от степени тяжести РИОМ [2, 3].

Цель исследования — провести аналитический обзор современных представлений об этиологии, патогенезе, факторах риска, основных клинических проявлениях, средствах профилактики и лечения радиационно индуцированного орального мукозита.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Слизистая оболочка ротоглотки покрыта упорядоченным чешуйчатым эпителием. Его базальный слой составляют колоновидные клетки с высоким пролиферативным потенциалом. Собственная пластинка, расположенная под эпителием, состоит из фибробластов, соединительной ткани, капилляров, клеток воспаления (макрофагов) и внеклеточного матрикса. Этот слой, как предполагается, наиболее чувствителен к действию ионизирующего облучения [4–6].

Облучение непосредственно поражает клеточную дезоксирибонуклеиновую кислоту быстроделяющихся клеток орального базального эндотелия и клеток подлежащего слоя [6]; способствует развитию оксидативного стресса и накоплению активных форм кислорода и азота, активации транскрипционных факторов в эпителии, эндотелии, макрофагах и мезенхимальных клетках; гиперпродукции провоспалительных цитокинов: туморнекротического фактора альфа (TNF- α), интерлейкинов 1, 6 (IL-1, IL-6), провоцирующих повреждение соединительной ткани и эндотелия, апоптоз клеток базального эпителия [7].

Начальная стадия РИОМ может быть бессимптомной и проявляться только в виде истончения слизистой оболочки, отека, эритемы и чувства жжения во рту. Однако в случае продолжения радиотерапии происходит усугубление поражения базальных эпителиальных стволовых клеток и эксацербация симптомов РИОМ [6, 8, 9].

Ульцеративная стадия РИОМ сопровождается усилением инфильтрации макрофагов и бактериальной колонизации, в частности микробной флоры (грамм-негативные бактерии), которая стимулирует продукцию провоспалительных цитокинов, усиливающих в свою очередь тканевые повреждения слизистой оболочки полости рта [6, 10].

Факторы риска развития РИОМ зависят от характера лечения, вида опухоли и индивидуальных особенностей пациента. Важнейшим фактором риска является локализация опухоли. Первичные опухоли ротоглотки, полости рта, назофарингеальной области увеличивают риск развития РИОМ [8]. Облучение этих областей сопровождается поражением значительных зон ротовой полости, включающих боковые края и вентральную поверхность языка, мягкое небо и дно рта, отличающиеся повышенной чувствительностью к радиационному воздействию. Лучевое поражение слюнных желез приводит к ухудшению качества слюны (снижение продукции гликопротеидов и увеличение ее кислотности), а это, в свою очередь, подавляет защитное действие секрета и увеличивает риск развития РИОМ [9].

Комбинация химио- и лучевой терапии вызывает аддитивный альтерирующий противоопухолевый эффект, но такое же действие она оказывает и на компартмент нормальных клеток слизистой оболочки, увеличивая риск развития орального мукозита [9, 11, 12]. Тяжесть его течения зависит от дозы, типа агента и режима применения [13].

Имеется отчетливая корреляция между величиной дозы (общей или за фракцию) облучения оральной области и степенью тяжести РИОМ [3, 8].

Индивидуальные особенности организма (молодой возраст пациента, табакокурение, злоупотребление алкоголем, металлические конструкции зубных протезов, наличие в анамнезе болезней пародонта, низкий массовый индекс тела, плохое функциональное состояние, низкое содержание лейкоцитов в крови и т. д.) также относятся к факторам, повышающим риск развития РИОМ [3, 14].

Существенное значение для прогнозирования РИОМ имеют данные о цитокиновом статусе пациента в ходе проведения радиотерапии. Увеличение уровня в плазме IL-6, TNF- α , IL-1 и низкое содержание IL-8 позволяет с высокой долей вероятности предположить развитие РИОМ [14–16].

A. Suresh et al. [17] предложили шкалу рисков развития РИОМ, основанную на использовании таких показателей, как возраст (старше 40 лет), скорость оседания эритроцитов (трехкратное повышение нормального уровня), содержание альбумина в плазме (менее 3 г/10 мл), количество лейкоцитов в крови (менее 3 тыс/мл), табакокурение, коморбидный статус и др. Наличие 4 и более признаков указывает на высокий риск развития РИОМ.

К числу наиболее ранних симптомов РИОМ относится эритема, обусловленная дилатацией капилляров эндотелия и их истончением. В последующем развивается фиброзный псевдомембраноз, образование эрозий и язв, вызывающих сильную боль [4]. На лучевые поражения слизистой оболочки быстро накладывается бактериальная (обычно грам-отрицательная), вирусная (*Herpes virus simplex* — HSV) или грибковая инфекция (кандидомикоз) [10, 18]. Инфекция обычно проявляется глубокими изъязвлениями. Различают четыре степени РИОМ [19, 20]: 1-я степень (эритема и умеренно выраженная

боль, не требующая анальгезии); 2-я степень (эритема, бляшки, язвы, сильная боль, требующая анальгезии); 3-я степень (эритема, язвы, невозможность проглатывания пищи, сильная боль, требующая назначения наркотических анальгетиков); 4-я степень (изъязвления, геморрагии, некроз, возможен летальный исход).

В случае конвенциональной радиотерапии (2 Гр за фракцию ежедневно) эритема слизистой оболочки с умеренно выраженным дискомфортом развивается через 1–2 нед после суммарной поглощенной дозы 10–20 Гр [3]. Бляшечный псевдомембраноз развивается после 2 нед, язвенный РИОМ — после накопления дозы свыше 30 Гр (4–5 нед терапии), при ускоренном режиме — в течение 3 нед. Симптомы РИОМ сохраняются обычно в течение 2–3 нед после окончания терапии [2], а полное восстановление наблюдается через 4–6 нед. [8].

Для предупреждения или ослабления степени тяжести РИОМ используются следующие средства и методы:

- бензидамин — нестероидное противовоспалительное средство с антимикробным действием и способностью ингибировать провоспалительные цитокины (IL-1 и TNF- α). Препарат уменьшает частоту и тяжесть РИОМ у пациентов, подвергающихся лучевой терапии по поводу рака головы и шеи. Бензидамин применяется в виде полоскания [21–23];
- низкоинтенсивная лазерная терапия, оказывающая анальгетическое и ранозаживляющее действие, а также способствующая увеличению васкуляризации и регенерации поврежденных тканей [4, 24]. Используются источники излучения с мощностью 5–500 мВт и длиной волны 600–1000 нм [25]. Процедура проводится в течение 6–8 мин сразу после окончания радиотерапии;
- глутамин, один из продуктов метаболизма которого — глутатион, защищает ткани организма от повреждений, вызываемых оксидативным стрессом [26, 27]. У раковых больных содержание глутамина в организме может снижаться, что сопровождается кахексией, а в случае проведения химио- и лучевой терапии усиливает повреждение здоровых тканей [28]. Показано, что ежедневный пероральный прием глутамина снижает частоту и степень тяжести РИОМ у пациентов, облучаемых по поводу рака головы и шеи [29–31];
- цинка сульфат, оптимизирующий процессы клеточной пролиферации, заживление ран, защиту от свободно-радикального окисления, иммунный статус, а также обладающий противовоспалительным действием [32];
- орошение полости рта раствором *Calendula officinalis* (Marigold), обладающей противовоспалительными и антиоксидантными свойствами [33, 34], и натуральным медом, оказывающим иммуномодулирующее, ранозаживляющее и антибактериальное действие [35];
- гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, активирующий пролиферацию и созре-

вание лейкоцитов, макрофагов и дендритных клеток. Обладает ранозаживляющим действием за счет интенсификации роста фибробластов и кератиноцитов. Подкожное введение препарата снижает боль и степень тяжести РИОМ [36, 37];

- рекомбинантный человеческий фактор роста кератиноцитов (rhKGF), экспрессируемый фибробластами и эндотелиальными клетками, играет важную роль в заживлении ран, увеличивает пролиферацию и поддерживает целостность эпителиальных клеток стимулирует рост сосудов и отложение коллагена [38]. Показано, что rhKGF (Palifermin) способствует редукции РИОМ, не стимулируя при этом пролиферацию опухолевых клеток [38, 39];
- рекомбинантный человеческий эпидермальный фактор роста (rhEGF) также обладает ранозаживляющим действием, стимулируя эпителизацию. Установлена высокая эффективность rhEGF при лечении РИОМ [38]. Аналогичные данные получены и в ходе доклинического изучения бензидамина [40];
- препараты антимикробного и фунгицидного действия (флуконазол, полимиксин Е, амфотерицин В).

Основные принципы терапии РИОМ включают постоянный мониторинг состояния пациента, уход за полостью рта, облегчение боли в ротовой полости, борьбу с вторичной инфекцией, обеспечение полноценного питания. Большинство больных, страдающих РИОМ, могут лечиться амбулаторно, исключение составляют пациенты, страдающие РИОМ IV степени, лихорадкой (более 38,3 °C) или выраженной нейтропенией.

Медикаментозная терапия предусматривает полоскание растворами бензидамина (каждые 2–4 ч) [20, 41], трициклического антидепрессанта доксепина [42]; геля, состоящего из поливинилпирролидона и натрия гиалуроната (Gelclair) [43], муколитика ацетилцистеина.

При неэффективности ненаркотических анальгетиков используют низкие дозы опиатов в оральной, трансдермальной или парентеральной лекарственной формах. Фентанил обычно применяют в виде трансдермального пластыря (действие препарата сохраняется в течение 48–72 ч) или буккальных таблеток, при этом по эффективности препарат не уступает морфину [44], который назначают как перорально, так и парентерально. Реже используют метадон (сублингвально), лидокаин (1% гель), кодеин, аспирин (таблетки растворяют в воде) [45]. Значительно уменьшает выраженность болевого синдрома при РИОМ низкоинтенсивная лазерная терапия [46, 47]. Помимо вышепредставленных анальгетиков, могут быть использованы кортикостероиды как компонент комплексной терапии [48]. Обычно для этой цели применяют гидрокортизон в виде буккальных таблеток в дозе 2,5 мг. Пациентам рекомендуют медленно рассасывать таблетку непосредственно в контакте с язвой. Наконец, для облегчения боли при РИОМ может быть использован антиэпилептический препарат габапектин

в виде аппликации в первоначальной дозе 600 мг с постепенным увеличением до 1800–3600 мг в день [49].

Важнейшим компонентом этиопатогенетической терапии РИОМ являются противовирусные препараты и фунгициды. Наибольшее значение в развитии РИОМ имеет возбудитель герпеса — HSV-1, он является источником поражения в 30% случаев [48]. «Золотой стандарт» диагностики HSV — выделение вируса из культуры ткани (результат получают через 2–7 дней). Лечение РИОМ осуществляют с помощью ацикловира или валацикловира. Ацикловир применяют перорально (400 мг 3 раза в день).

Грибковое поражение при РИОМ обычно проявляется в виде кандидоза в бляшечной или эритематозной формах. При слабо выраженном процессе обычно используют нистатин или клотримазол, при средней или тяжелой форме заболевания — флуконазол или интраконазол [50]. У пациентов с выраженными симптомами РИОМ энтеральное питание затруднено, что может привести к дефициту питания и снижения массы тела. В случае небольшой продолжительности указанных нарушений для питания могут быть использованы назогастральный или назоюнональный зонды, при более серьезных нарушениях — гастростомия, гастроеюностомия, еюностомия [51].

Таким образом, представленные данные свидетельствуют, что в профилактике и лечении РИОМ основное место принадлежит противовоспалительным средствам (бензидамин) и низкоинтенсивной лазерной терапии, антиоксидантам,

препаратам обладающим иммуномоделирующим, ранозаживляющим и антибактериальным действием: гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, рекомбинантный человеческий фактор роста кератиноцитов (палифермин), рекомбинантный человеческий эпидермальный фактор роста (велафермин); препаратам антимикробного и фунгицидного действия (флуконазол, полимиксин Е, амфотерицин В). Значение имеют также анальгетики, средства борьбы с вторичной инфекцией, прежде всего — противовирусные препараты (ацикловир) и фунгициды (нистатин, клотримазол, флуконазол).

ВЫВОДЫ

1. С целью профилактики РИОМ целесообразно использовать нестероидный противовоспалительный препарат бензидамин, низкоинтенсивную лазерную терапию; глютамин, сульфат цинка, раствор календулы; гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, рекомбинантный человеческий эпидермальный фактор роста (rhEGF), препараты антимикробного и фунгицидного действия.

2. В качестве средств лечения РИОМ рекомендовано применение анальгетиков, противоинфекционных препаратов (в основном, противовирусных и фунгицидов), в более серьезных случаях — парентеральное питание и хирургическое лечение (гастростомия, еюностомия).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Trotti A., Bellm L.A., Epstein J.B., et al. Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review // *Radiother Oncol.* 2003. Vol. 66, No. 3. P. 253–262. DOI: 10.1016/S0167-8140(02)00404-8
2. Elting L.S., Keefe D.M., Sonis S.T., et al. Patient-reported measurements of oral mucositis in head and neck cancer patients treated with radiotherapy with or without chemotherapy // *Cancer.* 2008. Vol. 113, No. 10. P. 2704–2713. DOI: 10.1002/cncr.23898
3. Vera-Llonch M., Oster G., Hagiwara M., Sonis S. Oral mucositis in patients undergoing radiation treatment for head and neck carcinoma // *Cancer.* 2006. Vol. 106, No. 2. P. 329–336. DOI: 10.1002/cncr.21622
4. Squier C.A., Kremer M.J. Biology of oral mucosa and esophagus // *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2000. Vol. 29. P. 7–15. DOI: 10.1093/oxfordjournals.jncimonographs.a003443
5. Sonis S.T. The pathobiology of mucositis // *Nat Rev Cancer.* 2004. No. 4. P. 277–284. DOI: 10.1038/nrc1318
6. Kumar P.S., Balan A., Sankar A., Bose T. Radiation induced oral mucositis // *Indian J Palliat Care.* 2009. Vol. 15, No. 2. P. 95. DOI: 10.4103/0973-1075.58452
7. Антушевич А.Е., Ярцева А.А., Антонов В.Г., и др. Влияние моликсана на активность окислительно-восстановительных процессов в слизистой оболочке полости рта экспериментальных животных при комбинированном химиолучевом воздействии // *Вестник Российской военно-медицинской академии.* 2014. № 1. С. 152–155.
8. Lalla R.V., Sonis S.T., Peterson D.E. Management of oral mucositis in patients who have cancer // *Dent Clin N Am.* 2008. Vol. 52, No. 1. P. 61–77. DOI: 10.1016/j.cden.2007.10.002
9. Shih A., Miasowski C., Dodd M.J., et al. Mechanisms for radiation-induced oral mucositis and the consequences // *Cancer Nurs.* 2003. Vol. 26, No. 3. P. 222–229. DOI: 10.1097/00002820-200306000-00008
10. Ярцева А.А., Степанов А.В., Антушевич А.Е., и др. Состояние микробиоценоза полости рта экспериментальных животных, подвергшихся комбинированному воздействию повреждающих факторов химиолучевой терапии // *Вестник Российской военно-медицинской академии.* 2014. № 1. С. 105–109.
11. PDQ Supportive and Palliative Care Editorial Board. Oral complications of chemotherapy and head/neck radiation (PDQ®): Health Professions Version 2016. In: *PDQ Cancer Information Summaries* [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US). 2021 Jul 14.
12. Seiwert T.Y., Salama J.K., Vokes E.E. The chemoradiation paradigm in head and neck cancer // *Nat Clin Pract Oncol.* 2007. Vol. 4, No. 3. P. 156–171. DOI: 10.1038/nponc0750
13. Walsh L., Gillham C., Dunne M., et al. Toxicity of cetuximab versus cisplatin concurrent with radiotherapy in locally advanced head and neck squamous cell cancer (LAHNSCC) // *Radiother Oncol.* 2011. Vol. 98, No. 1. P. 38–41. DOI: 10.1016/j.radonc.2010.11.009
14. Meirovitz A., Kuten M., Billan S., et al. Cytokines levels, severity of acute mucositis and the need of PEG tube installation during chemoradiation for head and neck cancer—a prospective pilot study // *Radiat Oncol.* 2010. Vol. 5, No. 1. P. 1. DOI: 10.1186/1748-717X-5-16

15. Xanthinaki A., Nicolatou-Galitis O., Athanassiadou P., et al. Apoptotic and inflammation markers in oral mucositis in head and neck cancer patients receiving radiotherapy: preliminary report // *Supp Care Cancer*. 2008. Vol. 16. P. 1025–1033. DOI: 10.1007/s00520-007-0379-8
16. Haddad R., Sonis S., Posner M., et al. Randomized phase 2 study of concomitant chemoradiotherapy using weekly carboplatin/paclitaxel with or without daily subcutaneous amifostine in patients with locally advanced head and neck cancer // *Cancer*. 2009. Vol. 115, No. 19. P. 4514–4523. DOI: 10.1002/cncr.24525
17. Suresh A., Varma P.P., Sinha S., et al. Risk-scoring system for predicting mucositis in patients of head and neck cancer receiving concurrent chemoradiotherapy [rsm-hn] // *J Cancer Res Ther*. 2010. Vol. 6, No. 4. P. 448. DOI: 10.4103/0973-1482.77100
18. Sonis S. Oral mucositis in head and neck cancer: risk, biology, and management // *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. DOI: 10.1200/EdBook_AM.2013.33.e236
19. U.S.DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, National Institutes of Health, National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events v 4.0. National Cancer Institute, Bethesda. MD. 2009.
20. Taylor S. Guidelines for prevention and management of oral mucositis. West Sussex and Hampshire Cancer Network NHS, Surrey. 2014.
21. Lalla R.V., Schubert M.M., Bensadoun R.J., Keefe D. Anti-inflammatory agents in the management of alimentary mucositis // *Supp Care Cancer*. 2006. Vol. 14, No. 6. P. 558–565. DOI: 10.1007/s00520-006-0050-9
22. Kazemian A., Kamian S., Aghili M., et al. Benzydamine for prophylaxis of radiation-induced oral mucositis in head and neck cancers: a double-blind placebo-controlled randomized clinical trial // *Eur J Cancer Care*. 2009. Vol. 18, No. 2. P. 174–178. DOI: 10.1111/j.1365-2354.2008.00943.x
23. Sheibani K.M., Mafi A.R., Moghaddam S., et al. Efficacy of benzydamine oral rinse in prevention and management of radiation-induced oral mucositis: a double-blind placebo-controlled randomized clinical trial // *Asia Pac J Clin Oncol*. 2015. Vol. 11, No. 1. P. 22–27. DOI: 10.1111/ajco.12288
24. Jadaud E., Bensadoun R. Low-level laser therapy: a standard of supportive care for cancer therapy-induced oral mucositis in head and neck cancer patients // *Laser Ther*. 2012. Vol. 21, No. 4. P. 297. DOI: 10.5978/islsm.12-RE-01
25. Barrett S. A skeptical look at low level laser therapy // *Quackwatch*. 2010.
26. Savarese D.M., Savy G., Vahdat L., et al. Prevention of chemotherapy and radiation toxicity with glutamine // *Cancer Treat Rev*. 2003. Vol. 29, No. 6. P. 501–513. DOI: 10.1016/S0305-7372(03)00133-6
27. Антушевич А.Е. Ярцева А.А., Болехан А.В., и др. Противолучевая активность препаратов, содержащих дисульфиды глутатиона // *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2019. № 1. С. 127–131.
28. Chattopadhyay S., Saha A., Azam M., et al. Role of oral glutamine in alleviation and prevention of radiation-induced oral mucositis: a prospective randomized study // *South Asian J Cancer*. 2014. Vol. 3, No. 1. P. 8. DOI: 10.4103/2278-330X.126501
29. Silverman S.J. Diagnosis and management of oral mucositis // *J Support Oncol*. 2007. Vol. 5, No. 2. P. 13–21.
30. Tsujimoto T., Yamamoto Y., Wasa M., et al. L-glutamine decreases the severity of mucositis induced by chemoradiotherapy in patients with locally advanced head and neck cancer: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial // *Oncol Rep*. 2015. Vol. 33, No. 1. P. 33–39. DOI: 10.3892/or.2014.3564
31. Brian D., Lawenda M.D. Use glutamine to reduce the severity of mucositis and neuropathy (during chemotherapy or radiation therapy) // *Integrat Oncol Essent*. 2013. P. 25.
32. Moslemi D., Babaee N., Damavandi M., et al. Oral zinc sulphate and prevention of radiation-induced oropharyngeal mucositis in patients with head and neck cancers: a double blind, randomized controlled clinical trial // *Int J Radiat Res*. 2014. Vol. 12, No. 3. P. 235–241.
33. Babaee N., Moslemi D., Khalilpour M., et al. Antioxidant capacity of *Calendula officinalis* flowers extract and prevention of radiation induced oropharyngeal mucositis in patients with head and neck cancers: a randomized controlled clinical study // *DARU J Pharmaceut Sci*. 2013. Vol. 21, No. 1. P. 1. DOI: 10.1186/2008-2231-21-18
34. Babaee N., Moslemi D., Khalilpour M., et al. Investigation of the effect of *Calendula officinalis* extract on preventing radiotherapy-induced oral mucositis // *Reports of Radiotherapy and Oncology*. 2013. Vol. 1, No. 1. P. e2378.
35. Hawley P., Hovan A., McGahan C.E., Saunders D. A randomized placebo-controlled trial of manuka honey for radiation-induced oral mucositis // *Supp Care Cancer*. 2014. Vol. 22, No. 3. P. 751–761. DOI: 10.1007/s00520-013-2031-0
36. Masucci G., Broman P., Kelly C., et al. Therapeutic efficacy by recombinant human granulocyte/monocyte-colony stimulating factor on mucositis occurring in patients with oral and oropharynx tumors treated with curative radiotherapy // *Med Oncol*. 2005. Vol. 22, No. 3. P. 247–256. DOI: 10.1385/MO:22:3:247
37. Barasch A., Epstein J., Tilashalski K. Palifermin for management of treatment-induced oral mucositis in cancer patients // *Biologics*. 2009. Vol. 3. P. 111–116. DOI: 10.2147/BTT.S3914
38. Brizel D.M., Murphy B.A., Rosenthal D.I., et al. Phase II study of palifermin and concurrent chemoradiation in head and neck squamous cell carcinoma // *J Clin Oncol*. 2008. Vol. 26, No. 15. P. 2489–2496. DOI: 10.1200/JCO.2007.13.7349
39. Hong J., Song S., Ahn S., et al. Recombinant human epidermal growth factor treatment of radiation-induced severe oral mucositis in patients with head and neck malignancies // *Eur J Cancer Care*. 2009. Vol. 18, No. 6. P. 636–641. DOI: 10.1111/j.1365-2354.2008.00971.x
40. Ara G., Watkins B.A., Zhong H., et al. Velafermin (rhFGF-20) reduces the severity and duration of hamster cheek pouch mucositis induced by fractionated radiation // *Int J Radiat Biol*. 2008. Vol. 84, No. 5. P. 401–404. DOI: 10.1080/09553000802007601
41. Roopashri G., Jayanthi K., Guruprasad R. 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 // *Contemp Clin Den*. 2011. Vol. 2, No. 1. P. 8–12. DOI: 10.4103/0976-237X.79292
42. Leenstra J.L., Miller R.C., Qin R., et al. Doxepin rinse versus placebo in the treatment of acute oral mucositis pain in patients receiving head and neck radiotherapy with or without chemotherapy: a phase III, randomized, double-blind trial (NCCTG-N09C6 [alliance]) // *J Clin Oncol*. 2014. Vol. 32, No. 15. P. 1571–1577. DOI: 10.1200/JCO.2013.53.2630
43. Berger A.M., Shuster J.L., Von Roenn J.H. Principles and practice of palliative care and supportive oncology. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams & Wilkins, PA, 2013.
44. Gupta A., Duckles B., Giordano J. Use of sublingual methadone for treating pain of chemotherapy-induced oral mucositis // *J Opioid Manag*. 2009. Vol. 6, No. 1. P. 67–69. DOI: 10.5055/jom.2010.0007
45. Sarvzadeh M., Hemati S., Meidani M., et al. Morphine mouthwash for the management of oral mucositis in patients with head and neck cancer // *Adv Biomed Res*. 2015. Vol. 4. P. 44. DOI: 10.4103/2277-9175.151254
46. Jham B.C., da Silva Freire A.R. Oral complications of radiotherapy in the head and neck // *Rev Bras Otorrinolaringol*. 2006. Vol. 72, No. 5. P. 704–708. DOI: 10.1016/S1808-8694(15)31029-6
47. Lowry F. Laser treatment halts oral mucositis in its tracks. Oncology Nursing Society (ONS) 40th Annual Congress. 2015.

48. Nicolatou-Galitis O., Athanassiadou P., Kouloulis V., et al. Herpes simplex virus-1 (HSV-1) infection in radiation-induced oral mucositis // *Supp Care Cancer*. 2006. Vol. 14, No. 7. P. 753–762. DOI: 10.1007/s00520-005-0006-5

49. Bar Ad.V., Weinstein G., Dutta P.R., et al. Gabapentin for the treatment of pain syndrome related to radiation-induced mucositis in patients with head and neck cancer treated with concurrent chemoradiotherapy // *Cancer*. 2010. Vol. 116, No. 17. P. 4206–4213. DOI: 10.1002/cncr.25274

REFERENCES

1. Trotti A, Bellm LA, Epstein JB, et al. Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review. *Radiother Oncol*. 2003;66(3):253–262. DOI: 10.1016/S0167-8140(02)00404-8

2. Elting LS, Keefe DM, Sonis ST, et al. Patient-reported measurements of oral mucositis in head and neck cancer patients treated with radiotherapy with or without chemotherapy. *Cancer*. 2008;113(10):2704–2713. DOI: 10.1002/cncr.23898

3. Vera-Llonch M, Oster G, Hagiwara M, Sonis S. Oral mucositis in patients undergoing radiation treatment for head and neck carcinoma. *Cancer*. 2006;106(2):329–336. DOI: 10.1002/cncr.21622

4. Squier CA, Kremer MJ. Biology of oral mucosa and esophagus. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2000;29:7–15. DOI: 10.1093/oxfordjournals.jncimonographs.a003443

5. Sonis ST. The pathobiology of mucositis. *Nat Rev Cancer*. 2004;4(4):277–284. DOI: 10.1038/nrc1318

6. Kumar PS, Balan A, Sankar A, Bose T. Radiation induced oral mucositis. *Indian J Palliat Care*. 2009;15(2):95. DOI: 10.4103/0973-1075.58452

7. Antushevich AE, Yartseva AA, Antonov VG, et al. The effect of molixan on the activity of redox processes in the oral mucosa of experimental animals with combined chemoradiation. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2014;(1):152–155. (In Russ.).

8. Lalla RV, Sonis ST, Peterson DE. Management of oral mucositis in patients who have cancer. *Dent Clin N Am*. 2008;52(1):61–77. DOI: 10.1016/j.cden.2007.10.002

9. Shih A, Miaskowski C, Dodd MJ, et al. Mechanisms for radiation-induced oral mucositis and the consequences. *Cancer Nurs*. 2003;26(3):222–229. DOI: 10.1097/00002820-200306000-00008

10. Yartseva AA, Stepanov AV, Antushevich AE, et al. The state of the microbiocenosis of the oral cavity of experimental animals exposed to the combined effects of damaging factors of chemoradiation therapy. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2014;(1):105–109. (In Russ.).

11. PDQ Supportive and Palliative Care Editorial Board. Oral complications of chemotherapy and head/neck radiation (PDQ®): Health Professional Version 2016. In: PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US). 2021 Jul 14.

12. Seiwert TY, Salama JK, Vokes EE. The chemoradiation paradigm in head and neck cancer. *Nat Clin Pract Oncol*. 2007;4(3):156–171.

13. Walsh L, Gillham C, Dunne M, et al. Toxicity of cetuximab versus cisplatin concurrent with radiotherapy in locally advanced head and neck squamous cell cancer (LAHNSCC). *Radiother Oncol*. 2011;98(1):38–41. DOI: 10.1038/nconp0750

14. Meirovitz A, Kuten M, Billan S, et al. Cytokines levels, severity of acute mucositis and the need of PEG tube installation during chemoradiation for head and neck cancer—a prospective pilot study. *Radiat Oncol*. 2010;5(1):1. DOI: 10.1016/j.radonc.2010.11.009

15. Xanthinaki A, Nicolatou-Galitis O, Athanassiadou P, et al. Apoptotic and inflammation markers in oral mucositis in head and neck

50. Fitzmorris K.L., Greene J.N., Sandin R.L., Field T. Recognition and management of herpes simplex mucositis in neutropenic patients // *Inf Med*. 2000. Vol. 17, No. 6. P. 413–416.

51. Deng G., Cassileth B.R. Supportive care and quality of life. Perez and Brady's principles and practice of radiation oncology. 6th edition. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2013. Section V, Chapter 97.

cancer patients receiving radiotherapy: preliminary report. *Supp Care Cancer*. 2008;16:1025–1033. DOI: 10.1186/1748-717X-5-16

16. Haddad R, Sonis S, Posner M, et al. Randomized phase 2 study of concomitant chemoradiotherapy using weekly carboplatin/paclitaxel with or without daily subcutaneous amifostine in patients with locally advanced head and neck cancer. *Cancer*. 2009;115(19):4514–4523. DOI: 10.1007/s00520-007-0379-8

17. Suresh A, Varma PP, Sinha S, et al. Risk-scoring system for predicting mucositis in patients of head and neck cancer receiving concurrent chemoradiotherapy [rasm-hn]. *J Cancer Res Ther*. 2010;6(4):448. DOI: 10.1002/cncr.24525

18. Sonis S. Oral mucositis in head and neck cancer: risk, biology, and management. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. DOI: 10.1200/EdBook_AM.2013.33.e236

19. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, National Institutes of Health, National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events v 4.0. National Cancer Institute, Bethesda. MD. 2009.

20. Taylor S. Guidelines for prevention and management of oral mucositis. West Sussex and Hampshire Cancer Network NHS, Surrey. 2014.

21. Lalla RV, Schubert MM, Bensadoun RJ, Keefe D. Anti-inflammatory agents in the management of alimentary mucositis. *Supp Care Cancer*. 2006;14(6):558–565. DOI: 10.1007/s00520-006-0050-9

22. Kazemian A, Kamian S, Aghili M, et al. Benzydamine for prophylaxis of radiation-induced oral mucositis in head and neck cancers: a double-blind placebo-controlled randomized clinical trial. *Eur J Cancer Care*. 2009;18(2):174–178. DOI: 10.1111/j.1365-2354.2008.00943.x

23. Sheibani KM, Mafi AR, Moghaddam S, et al. Efficacy of benzydamine oral rinse in prevention and management of radiation-induced oral mucositis: a double-blind placebo-controlled randomized clinical trial. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2015;11(1):22–27. DOI: 10.1111/ajco.12288

24. Jadaud E, Bensadoun R. Low-level laser therapy: a standard of supportive care for cancer therapy-induced oral mucositis in head and neck cancer patients. *Laser Ther*. 2012;21(4):297. DOI: 10.5978/islm.12-RE-01

25. Barrett S. A skeptical look at low level laser therapy. *Quackwatch*. 2010.

26. Savarese DM, Savy G, Vahdat L, et al. Prevention of chemotherapy and radiation toxicity with glutamine. *Cancer Treat Rev*. 2003;29(6):501–513. DOI: 10.1016/S0305-7372(03)00133-6

27. Antushevich AE, Yartseva AA, Bolekhan AV, et al. Antiradiation activity of preparations containing glutathione disulfides. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2019;(1):127–131. (In Russ.).

28. Chattopadhyay S, Saha A, Azam M, et al. Role of oral glutamine in alleviation and prevention of radiation-induced oral mucositis: a prospective randomized study. *South Asian J Cancer*. 2014;3(1):8. DOI: 10.4103/2278-330X.126501

29. Silverman S Jr. Diagnosis and management of oral mucositis. *J Support Oncol*. 2007;5(2):13–21.

30. Tsujimoto T, Yamamoto Y, Wasa M, et al. L-glutamine decreases the severity of mucositis induced by chemoradiotherapy in patients with locally advanced head and neck cancer: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Oncol Rep.* 2015;33(1):33–39. DOI: 10.3892/or.2014.3564
31. Brian D, Lawenda MD. Use glutamine to reduce the severity of mucositis and neuropathy (during chemotherapy or radiation therapy). *Integrat Oncol Essent.* 2013;25.
32. Moslemi D, Babaee N, Damavandi M, et al. Oral zinc sulphate and prevention of radiation-induced oropharyngeal mucositis in patients with head and neck cancers: a double blind, randomized controlled clinical trial. *Int J Radiat Res.* 2014;12(3):235–241.
33. Babaee N, Moslemi D, Khalilpour M, et al. Antioxidant capacity of Calendula officinalis flowers extract and prevention of radiation induced oropharyngeal mucositis in patients with head and neck cancers: a randomized controlled clinical study. *DARU J Pharmaceut Sci.* 2013;21(1):1. DOI: 10.1186/2008-2231-21-18
34. Babaee N, Moslemi D, Khalilpour M, et al. Investigation of the effect of Calendula officinalis extract on preventing radiotherapy-induced oral mucositis. *Reports of Radiotherapy and Oncology.* 2013;1(1).
35. Hawley P, Hovan A, McGahan CE, Saunders D. A randomized placebo-controlled trial of manuka honey for radiation-induced oral mucositis. *Supp Care Cancer.* 2014;22(3):751–761. DOI: 10.1007/s00520-013-2031-0
36. Masucci G, Broman P, Kelly C, et al. Therapeutic efficacy by recombinant human granulocyte/monocyte-colony stimulating factor on mucositis occurring in patients with oral and oropharynx tumors treated with curative radiotherapy. *Med Oncol.* 2005;22(3):247–256. DOI: 10.1385/MO:22:3:247
37. Barasch A, Epstein J, Tilashalski K. Palifermin for management of treatment-induced oral mucositis in cancer patients. *Biologics.* 2009;3:111–116. DOI: 10.2147/BTT.S3914
38. Brizel DM, Murphy BA, Rosenthal DI, et al. Phase II study of palifermin and concurrent chemoradiation in head and neck squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2008;26(15):2489–2496. DOI: 10.1200/JCO.2007.13.7349
39. Hong J, Song S, Ahn S, et al. (Recombinant human epidermal growth factor treatment of radiation-induced severe oral mucositis in patients with head and neck malignancies. *Eur J Cancer Care.* 2009;18(6):636–641. DOI: 10.1111/j.1365-2354.2008.00971.x
40. Ara G, Watkins BA, Zhong H, et al. Velafermin (rhFGF-20) reduces the severity and duration of hamster cheek pouch mucositis induced by fractionated radiation. *Int J Radiat Biol.* 2008;84(5):401–404. DOI: 10.1080/09553000802007601
41. Roopashri G, Jayanthi K, Guruprasad R. 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 trail. *Contemp Clin Den.* 2011;2(1):8–12. DOI: 10.4103/0976-237X.79292
42. Leenstra JL, Miller RC, Qin R, et al. Doxepin rinse versus placebo in the treatment of acute oral mucositis pain in patients receiving head and neck radiotherapy with or without chemotherapy: a phase III, randomized, double-blind trial (NCCTG-N09C6 [alliance]). *J Clin Oncol.* 2014;32(15):1571–1577. DOI: 10.1200/JCO.2013.53.2630
43. Berger AM, Shuster JL, Von Roenn JH. Principles and practice of palliative care and supportive oncology. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams & Wilkins; 2013.
44. Gupta A, Duckles B, Giordano J. Use of sublingual methadone for treating pain of chemotherapy-induced oral mucositis. *J Opioid Manag.* 2009;6(1):67–69. DOI: 10.5055/jom.2010.0007
45. Sarvzadeh M, Hemati S, Meidani M, et al. Morphine mouthwash for the management of oral mucositis in patients with head and neck cancer. *Adv Biomed Res.* 2015;4:44. DOI: 10.4103/2277-9175.151254
46. Jham BC, da Silva Freire AR. Oral complications of radiotherapy in the head and neck. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2006;72(5):704–708. DOI: 10.1016/S1808-8694(15)31029-6
47. Lowry F. Laser treatment halts oral mucositis in its tracks. Oncology Nursing Society (ONS) 40th Annual Congress. 2015.
48. Nicolatou-Galitis O, Athanassiadou P, Kouloulis V, et al. Herpes simplex virus-1 (HSV-1) infection in radiation-induced oral mucositis. *Supp Care Cancer.* 2006;14(7):753–762. DOI: 10.1007/s00520-005-0006-5
49. Bar Ad V, Weinstein G, Dutta PR, et al. Gabapentin for the treatment of pain syndrome related to radiation-induced mucositis in patients with head and neck cancer treated with concurrent chemoradiotherapy. *Cancer.* 2010;116(17):4206–4213. DOI: 10.1002/cncr.25274
50. Fitzmorris KL, Greene JN, Sandin RL, Field T. Recognition and management of herpes simplex mucositis in neutropenic patients. *Inf Med.* 2000;17(6):413–416.
51. Deng G, Cassileth BR. Supportive care and quality of life. Perez and Brady's principles and practice of radiation oncology. 6th edition. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2013. Section V, Chapter 97.

ОБ АВТОРАХ

***Наталья Владимировна Аксенова**, кандидат медицинских наук; SPIN-код: 6821-6887

Владимир Иванович Легеза, доктор медицинских наук, профессор; SPIN-код: 5679-3227

Александр Евгеньевич Антушевич, доктор медицинских наук, профессор; SPIN-код: 8947-6154

Андрей Геннадьевич Климов, докторант; SPIN-код: 6178-2223

Геннадий Геннадьевич Загородников, доктор медицинских наук; SPIN-код: 4465-5572

Владимир Михайлович Резник, кандидат медицинских наук; SPIN-код: 3558-2740

AUTHORS INFO

***Natalia V. Aksenova**, candidate of medical sciences; SPIN code: 6821-6887

Vladimir I. Legeza, doctor of medical sciences, professor; SPIN code 5679-3227

Alexander E. Antushevich, doctor of medical sciences, professor; SPIN code: 8947-6154

Andrey G. Klimov, doctoral student; SPIN code: 6178-2223

Gennady G. Zagorodnikov, doctor of medical sciences; SPIN code: 4465-5572

Vladimir M. Reznik, candidate of medical sciences; SPIN code: 3558-2740

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author