

DOI: 10.37988/1811-153X\_2024\_1\_12

[А.П. Варуха](#)<sup>1</sup>,

ассистент кафедры организации стоматологической помощи, менеджмента и профилактики стоматологических заболеваний

[К.Г. Каракоев](#)<sup>1</sup>,

д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапевтической стоматологии

[М.Ш. Мустафаев](#)<sup>2</sup>,

д.м.н., профессор, директор Института стоматологии и челюстно-лицевой хирургии

[Д.В. Шортанова](#)<sup>2</sup>,

ассистент Института стоматологии и челюстно-лицевой хирургии

[А.В. Эм](#)<sup>1</sup>,

к.м.н., доцент кафедры организации стоматологической помощи, менеджмента и профилактики стоматологических заболеваний

[Ф.Р. Батырбекова](#)<sup>2</sup>,

к.м.н., доцент, зам. директора по учебной работе Института стоматологии и челюстно-лицевой хирургии

[Я.Н. Харах](#)<sup>3</sup>,

к.м.н., доцент кафедры цифровой стоматологии

[С.Д. Арутюнов](#)<sup>3</sup>,

д.м.н., профессор, зав. кафедрой цифровой стоматологии

<sup>1</sup> СтГМУ, 355017, Ставрополь, Россия<sup>2</sup> КБГУ, 360004, Нальчик, Россия<sup>3</sup> Российский университет медицины, 127006, Москва, Россия

## Эффективность применения Мукосепта для лечения радиоиндуцированных оральных мукозитов у пациентов с онкозаболеваниями в области головы и шеи: мультицентровое рандомизированное контролируемое исследование

**Реферат.** Оральный мукозит (ОМ) — наиболее распространенное осложнение онкологической терапии у пациентов с поражением в области головы и шеи. Развитие ОМ сопровождается болевыми симптомами, приводящими к ухудшению психоэмоционального состояния и снижению качества жизни. Особо тяжело для онкологических больных протекает ОМ, индуцированный лучевой терапией. В дополнение к базовому оральному уходу нами была разработана фитокомпозиция Мукосепт для ополаскивания рта. **Материалы и методы.** Пациенты контрольной группы ( $n=21$ ) применяли для полоскания только 5%-ный раствор гидрокарбоната натрия. Пациенты основной группы ( $n=21$ ) дополнительно применяли настой Мукосепта. Качество жизни изучали по опроснику EORTC QLQ-HN43 в начале исследования и через 1 месяц. **Результаты.** В основной группе выявлено статистически достоверно значимое улучшение таких показателей опросника, как «Боль во рту», «Глотание», «Хсеростомия и вязкость слюны» и «Речь» ( $p<0,05$ ). **Заключение.** С учетом ограничений исследования определен положительный эффект применения фитокомпозиции Мукосепт на качество жизни онкобольных с поражением в области головы и шеи и сопутствующим осложнением в виде ОМ, индуцированного лучевой терапией.

**Ключевые слова:** новообразования головы и шеи, оральные ополаскиватели, оральные мукозиты, фитотерапия, растительные препараты, качество жизни, радиационные осложнения

### ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:

Варуха А.П., Каракоев К.Г., Мустафаев М.Ш., Шортанова Д.В., Эм А.В., Батырбекова Ф.Р., Харах Я.Н., Арутюнов С.Д. Эффективность применения Мукосепта для лечения радиоиндуцированных оральных мукозитов у пациентов с онкозаболеваниями в области головы и шеи: мультицентровое рандомизированное контролируемое исследование. — *Клиническая стоматология*. — 2024; 27 (1): 12—19. DOI: 10.37988/1811-153X\_2024\_1\_12

[A.P. Varukha](#)<sup>1</sup>,

assistant at the Dental care organization, management, and prevention of dental diseases Department

[K.G. Karakov](#)<sup>1</sup>,

PhD in Medical Sciences, full professor of the Therapeutic dentistry Department

[M.Sh. Mustafaev](#)<sup>2</sup>,

PhD in Medical Sciences, full professor, director of the Institute of dentistry and maxillofacial surgery

[D.V. Shortanova](#)<sup>2</sup>,

assistant at the Institute of dentistry and maxillofacial surgery

[A.V. Em](#)<sup>1</sup>,

PhD in Medical Sciences, associate professor of the Dental care organization, management, and prevention of dental diseases Department

## The effectiveness of the Mucosept for the treatment of radiotherapy-induced oral mucositis in head and neck cancer patients: A multicenter randomized controlled trial

**Abstract.** Oral mucositis (OM) is the most common complication of oncologic therapy in patients with lesions in the head and neck region. The progression of OM is accompanied by painful symptoms leading to deterioration of psycho-emotional state and reduction of quality of life. OM induced by radiation therapy is especially severe for cancer patients. In addition to the basic oral care we have developed phytocomposition Mucosept for mouthwash. **Materials and methods.** Patients of the control group ( $n=21$ ) used only 5% sodium hydrogen carbonate solution for rinsing. Patients of the main group ( $n=21$ ) additionally used Mucosept infusion. Quality of life was studied by EORTC QLQ-HN43 questionnaire at the beginning of the study and after 1 month. **Results.** The main group showed statistically significant improvement of such questionnaire indicators as "Pain in the mouth", "Swallowing", "Xerostomia and saliva viscosity" and "Speech" ( $p<0,05$ ). **Conclusion.** Taking into account the limitations of the study, the positive effect of the use of

**F.R. Batyrbekova**<sup>2</sup>,

PhD in Medical Sciences, associate professor, deputy director for academic affairs of the Institute of dentistry and maxillofacial surgery

**Ya.N. Kharakh**<sup>3</sup>,

PhD in Medical Sciences, associate professor of the Digital dentistry Department

**S.D. Arutyunov**<sup>3</sup>,

PhD in Medical Sciences, full professor of the Digital dentistry Department

<sup>1</sup> Stavropol State Medical University, 355017, Stavropol, Russia

<sup>2</sup> Kabardino-Balkarian State University, 360004, Nalchik, Russia

<sup>3</sup> Russian University of Medicine, 127006, Moscow, Russia

phytocomposition Mucosept on the quality of life of cancer patients with head and neck lesions and concomitant complication in the form of OM induced by radiation therapy was determined.

**Key words:** head and neck neoplasms, mouthwashes, mucositis, phytotherapy, plant preparations, quality of life, radiation injuries

**FOR CITATION:**

Varukha A.P., Karakov K.G., Mustafaev M.Sh., Shortanova D.V., Em A.V., Batyrbekova F.R., Kharakh Ya.N., Arutyunov S.D. The effectiveness of the Mucosept for the treatment of radiotherapy-induced oral mucositis in head and neck cancer patients: A multicenter randomized controlled trial. *Clinical Dentistry (Russia)*. 2024; 27 (1): 12—19 (In Russian). DOI: 10.37988/1811-153X\_2024\_1\_12

**ВВЕДЕНИЕ**

Оральный мукозит (ОМ) — одно из наиболее ранних и распространенных последствий химио- и лучевой терапии у пациентов с онкологическими заболеваниями [1]. Зачастую течение ОМ сопровождается болевыми симптомами, которые нарушают процессы сна, приема пищи, вербального общения и коммуникации в социуме, что приводит к ухудшению психоэмоционального состояния, снижению качества жизни [2, 3], а также к крайне нежелательной приостановке основной онкологической терапии [4, 5].

Несмотря на комплексность этиологических и патогенетических механизмов развития ОМ можно отметить, что вероятность и характер течения ОМ в значительной степени определяются видом онкологической терапии. Согласно данным S.T. Sonis, ОМ, индуцированный химиотерапией, характеризуется более быстрым и коротким периодом клинических проявлений (до 2 недель) в сравнении с ОМ, индуцированным лучевой терапией, длительность которого может достигать 5 недель (при получении дозы 2 Гр/день) [6, 7]. В связи с тем, что больные с локализацией онкозаболеваний в области головы или шеи, лечение которых включает лучевую терапию, наиболее уязвимы к вероятности возникновения и тяжести течения ОМ (65% случаев) [8, 9]. Состояние данной категории больных усугубляется изменением состава и соотношения оральной микробиоты, что некоторые авторы относят к этиологическим факторам возникновения ОМ, однако по данному аспекту в современной научной литературе нет консолидированного мнения [10]. Тем не менее известно, что колонизация язв бактериями способствует увеличению тяжести ОМ и замедлению их заживления [11]. К тому же изменения в составе и функциональном поведении биопленок рта могут спровоцировать местные и даже системные инфекции и заболевания [12—16], в связи с чем особую значимость принимают мероприятия, направленные на профилактику и лечение индуцированных

онкологической терапией ОМ посредством нормализации оральной микробиоты [17].

Базовый оральный уход (БОУ) — первоочередная рекомендация для пациентов данной категории. Он включает стоматологическое просвещение с обучением индивидуальной гигиене, профессиональную гигиену рта и подбор оральных средств для индивидуальной гигиены. Последние представлены большим разнообразием: от простых и доступных гидрокарбоната натрия, хлоргексидина, натуральных композиций до лекарственных средств вроде бензидамина либо их комбинациями [18]. Подобное разнообразие и отсутствие определенного протокола является следствием недостаточной доказанности эффективности либо переносимости компонентов [19, 20].

Таким образом, поиск средства с анальгезирующим, антисептическим и противовоспалительным действиями, способного модулировать оральную микробиоту и способствовать восстановлению поврежденных мягких тканей, остается актуальной задачей помощи онкобольным с ОМ.

Для профилактики развития и лечения ОМ, индуцированных онкологической химио- и/или лучевой терапией, предложен ополаскиватель рта Мucosept (патент № 2810839, действ. с 31.01.2023) — настой сбора лекарственных фитокомпонентов, в отношении которого была определена микробиологическая эффективность [21]. Мucosept представляет собой порошок в 10-граммовых фильтр-пакетах (саше) со смешанными в равной пропорции измельченными травой тысячелистника обыкновенного (*Achillea millefolium*), корнем аира обыкновенного (*Acorus calamus*), корнем лопуха большого (*Arctium lappa*), листьями березы повислой (*Betula pendula*), травой череды волосистой (*Bidens pilosa*), цветками календулы лекарственной (*Calendula officinalis*), травой чистотела большого (*Chelidonium majus*), листьями кипрея узколистного (*Epilobium angustifolium*), корнями лакрицы (*Glycyrrhiza glabra*), грибом трутовиком скошенным (*Inonotus obliquus*), цветками ромашки

аптечной (*Matricaria recutita*), травой мяты колосистой (*Mentha spicata*), листьями подорожника большого (*Plantago major*), цветками пижмы девичьей (*Tanacetum parthenium*) и листьями брусники (*Vaccinium vitis-idaea*).

**Цель исследования** — оценка влияния применения Мукосепта онкологическими больными с проявлениями ОМ, индуцированного лучевой терапией, на их качество жизни.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Общий план исследования

Нулевая гипотеза — уровень качества жизни онкологических больных, использующих Мукосепт, не отличается от уровня качества жизни пациентов, его не использующих. Проверка нулевой гипотезы предполагала сравнительный анализ различных аспектов качества жизни онкобольных с поражением в области головы и/или шеи, применяющих Мукосепт (основная группа), с пациентами, не использующими его (контрольная группа).

Для обеспечения гомогенности выборки составлены критерии включения, невключения и исключения пациентов в исследование. Сроки контрольных измерений уровня качества жизни установлены соответственно событиям включения пациента в группу исследования ( $T_0$ ) и по прошествии 1 месяца ( $T_1$ ). Данные контрольного срока  $T_0$  предназначены для проверки исходной гомогенности групп исследования, а контрольного срока  $T_1$  — для проверки нулевой гипотезы исследования.

Стоматологические мероприятия в контрольной группе соответствовали рекомендациям по базовому оральному уходу, полученным в ходе их комплексной реабилитации. Базовый уход заключался в использовании для ополаскивания рта 5%-ного раствора гидрокарбоната натрия в течение 2 минут не менее 3 раз в день. Пациенты основной группы дополнительно не менее 3 раз в день в течение 2 минут применяли для полоскания настой Мукосепта комнатной температуры.

### Расчет размера выборки

В соответствии с дизайном исследования, для проверки нулевой гипотезы, а также гомогенности выборок на этапе исследования  $T_0$  мы предполагали использование  $t$ -критерия Стьюдента (различия между двумя независимыми выборками). Расчет размера выборки произведен в программе G\*Power (Университет Гейне, Германия), где были установлены следующие значения параметров: 0,05 (значимость,  $\alpha$ ); 0,80 (мощность,  $1-\beta$ ); 0,80 (размер эффекта, Cohen's d). Необходимый размер выборки составил 42 пациента, по 21 человеку в группе.

### Формирование групп исследования

В исследование отбирали пациентов старше 18 лет с онкозаболеванием в области головы или шеи, ОМ 3-й категории по шкале ВОЗ [22], проходящих лучевую терапию, 0-й или 1-й степенью повседневной активности по шкале общего состояния пациента ECOG [23].

Критерии невключения: пользование съемными конструкциями зубных протезов; системные заболевания в стадии обострения или декомпенсации; психические или психогенные заболевания в анамнезе; рецидив онкозаболевания; отягощенный аллергологический анамнез; радикальные хирургические вмешательства в анамнезе; участие в иных исследованиях; синхронное или метакромное злокачественное новообразование; назначение лечения ОМ, не включающее гидрокарбонат натрия.

Распределение пациентов по группам провели случайным образом в соотношении 1:1.

### Измерение качества жизни

Для оценки уровня качества жизни использовали опросник EORTC QLQ-HN43, отличающийся от предыдущей версии (QLQ-HN35) улучшенными психометрическими свойствами [24]. Официальная русскоязычная версия опросника, а также инструкция и алгоритм расчета результатов с формулами приведения исходных числовых данных к 100-балльной шкале, предоставлена разработчиками (EORTC AISBL, Бельгия) по запросу для данного исследования.

Опросники были переведены в цифровой формат с доступом через веб-интерфейс. Первый сбор данных ( $T_0$ ) осуществляли в присутствии консультантов. Второй сбор данных ( $T_1$ ) проходил дистанционно.

### Статистический анализ

Учитывая незначительность культурологических и отсутствие лингвистических различий населения в областях расположения центров исследования, а также приемлемую робастность EORTC QLQ-HN, не было необходимости разделенного статистического анализа данных из каждого центра с их последующим метаанализом [24, 25].

В качестве основного статистического критерия оценки достоверности различий предполагали  $t$ -критерий Стьюдента для независимых выборок. Полученные данные предварительно проверяли на возможность их обработки посредством параметрического критерия для чего использовали критерий равенства дисперсий Ливиня. В случае неравенства дисперсий ( $p < 0,05$ ) выбирали один из непараметрических критериев —  $U$ -критерий Манна—Уитни,  $t$ -критерий Уэлча или  $t$ -критерий Уэлча.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование были включены 42 пациента (19 мужчин и 23 женщин, средний возраст —  $56,43 \pm 7,32$  лет).

Первая оценка качества жизни проведена на контрольном сроке  $T_0$  после формирования выборки и рандомизации пациентов в группы исследования. На данном этапе в группах исследования дисперсии значений качества жизни по каждому домену определены как эквивалентные. Статистически достоверно значимых

межгрупповых различий не выявлено ( $t$ -критерий Стьюдента; см. таблицу).

Через 1 месяц на втором этапе ( $T_1$ ) случаев исключения пациентов не было ( $n=42$ ). По результатам межгруппового статистического анализа выявлены значимые различия по доменам «Боль во рту», «Глотание», «Ксеростомия и вязкость слюны» и «Речь» ( $p<0,05$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Нулевая гипотеза предполагала, что между группами исследования нет статистически значимых различий в уровне качества жизни, который включает наиболее важные аспекты (домены) для онкологических больных. Обнаруженные статистические различия в доменах «Боль во рту», «Глотание», «Ксеростомия и вязкость слюны» и «Речь» позволяют отклонить нулевую гипотезу. Важно отметить, что эти домены тесно связаны со статусом здоровья полости рта, в связи с чем можно предположить, что изменения в этих доменах являются результатом воздействия именно местного фактора.

Так, F. Mohammadi и соавт. (2022) определили, что использование хлорида цинка и гидрокарбоната натрия позволяет улучшить качество жизни онкологических больных, проходящих химиотерапию [26]. Несмотря на то что нами была сформирована выборка, включающая пациентов, проходящих только лучевую терапию, в контрольной группе прослеживается схожая тенденция: улучшение показателей качества жизни, особенно

в отношении доменов «Боль во рту», «Глотание», «Проблемы с зубами», «Ксеростомия и вязкость слюны», «Проблемы с чувствительностью» и «Речь». Тем не менее, поскольку вопрос внутригруппового изменения качества жизни не входил в задачи текущего исследования, выявленная тенденция может быть использована лишь в качестве гипотезы для дальнейшего изучения воздействия БОУ на качество жизни пациентов, проходящих только лучевую терапию.

Таким образом, можно заключить, что в рамках данного исследования наиболее весомый фактор, определяющий исход измерения качества жизни отведен средствам орального ухода, а выявленные статистические различия между группами могут быть объяснены фактом применения Мукосепта.

Сопоставление показателей по доменам со статистическим различием ( $T_1$ ) свидетельствует о более высоком уровне качества жизни в основной группе, в которой БОУ пациентов был дополнен Мукосептом. Важно отметить, что дизайн нашего исследования не предполагал оценку эффективности только Мукосепта, вследствие чего могут быть получены иные результаты из-за отсутствия возможного синергизма между Мукосептом и гидрокарбонатом натрия. Изучить взаимодействие различных средств БОУ интересно, в частности в контексте продолжения данной работы.

Выявленная лучшая эффективность в основной группе, по нашему мнению, обусловлена многокомпонентностью состава Мукосепт, который обеспечил

### Показатели качества жизни пациентов на основании специализированного опросника EORTC QLQ-HN43 (баллы)

Indications of patients' quality of life on the basis of specialised questionnaire EORTC QLQ-HN43 (score)

Показатель	Исходно ( $T_0$ )			Спустя 1 месяц ( $T_1$ )		
	Мукосепт	Контроль	$p$	Мукосепт	Контроль	$p$
Боль во рту	58,3 [50,0; 58,3]	58,3 [50,0; 66,7]	0,437	8,3 [0,0; 25]	25,0 [16,7; 33,3]	0,028*
Глотание	58,3 [50,0; 66,7]	58,3 [41,7; 75,0]	0,545	16,7 [0,0; 16,7]	33,3 [25,0; 33,3]	0,007*
Проблемы с зубами	44,4 [33,3; 55,6]	44,4 [44,4; 55,6]	0,922	22,2 [11,1; 33,3]	33,3 [16,7; 33,3]	0,247
Ксеростомия и вязкость слюны	66,7 [50,0; 83,3]	66,7 [50,0; 66,7]	0,705	33,3 [33,3; 50,0]	50,0 [33,3; 66,7]	0,012*
Проблемы с чувствительностью	66,7 [50,0; 66,7]	66,7 [50,0; 66,7]	0,378	33,3 [16,7; 33,3]	33,3 [16,7; 33,3]	0,771
Речь	53,3 [40,0; 60,0]	53,3 [40,0; 60,0]	0,774	13,3 [0,0; 26,7]	26,7 [20,0; 33,3]	0,033*
Образ тела	55,6 [44,4; 55,6]	55,6 [44,4; 55,6]	0,292	44,4 [33,3; 55,6]	33,3 [33,3; 55,6]	0,767
Питание в общественных местах	50,0 [41,7; 58,3]	58,3 [41,7; 66,7]	0,082	33,3 [16,7; 41,7]	41,7 [33,3; 41,7]	0,116
Половая жизнь	33,3 [33,3; 50,0]	50,0 [33,3; 66,7]	0,431	33,3 [33,3; 83,3]	33,3 [33,3; 50,0]	0,698
Проблемы с плечами	16,7 [16,7; 33,3]	33,3 [0,0; 33,3]	0,809	16,7 [0,0; 33,3]	16,7 [16,7; 33,3]	0,671
Проблемы с кожей	44,4 [33,3; 55,6]	33,3 [22,2; 66,7]	1,000	11,1 [0,0; 33,3]	22,2 [11,1; 33,3]	0,782
Страх прогрессии	66,7 [50,0; 83,3]	66,7 [50,0; 83,3]	0,722	50,0 [33,3; 100,0]	66,7 [50,0; 66,7]	0,607
Проблемы с открыванием рта	33,3 [33,3; 33,3]	33,3 [33,3; 33,3]	0,537	33,3 [33,3; 33,3]	33,3 [33,3; 33,3]	0,305
Кашель	33,3 [0,0; 33,3]	33,3 [33,3; 66,7]	0,231	33,3 [33,3; 33,3]	33,3 [33,3; 66,7]	0,290
Социальное взаимодействие	33,3 [33,3; 33,3]	33,3 [33,3; 33,3]	0,820	33,3 [33,3; 33,3]	33,3 [33,3; 33,3]	0,134
Припухлость в области шеи	33,3 [0,0; 33,3]	33,3 [0,0; 33,3]	0,781	33,3 [0,0; 33,3]	33,3 [0,0; 33,3]	0,429
Потеря веса	33,3 [0,0; 33,3]	33,3 [0,0; 33,3]	0,290	33,3 [0,0; 33,3]	33,3 [33,3; 33,3]	0,444
Проблемы с заживлением ран	33,3 [0,0; 33,3]	33,3 [0,0; 33,3]	0,623	33,3 [0,0; 33,3]	33,3 [33,3; 33,3]	0,623
Неврологические проблемы	33,3 [0,0; 33,3]	33,3 [0,0; 33,3]	0,602	33,3 [33,3; 33,3]	33,3 [0,0; 33,3]	0,463

Примечание: \* — межгрупповые различия статистически достоверно значимы ( $p<0,05$ ).

разнонаправленные действия каждого компонента, что в наибольшей степени объясняет полученные нами результаты.

Различия по доменам «Боль во рту» и «Глотание» согласуются с данным других исследователей (в том числе с клиническими) в отношении ромашки аптечной [27, 28], подорожника большого [29], а также пижмы девичьей [30], в которых определена эффективность редуцирования симптомов ОМ у онкологических больных за счет анальгезирующих свойств. Полученные результаты также обусловлены противовоспалительными и регенеративными свойствами кипрея узколистного вследствие активации ингибирования нейтрофильной эластазы [31, 32], избыток которой приводит к повреждению тканей и усугублению тяжести ОМ [33].

Исходя из данных литературы можно предположить, что улучшение показателей «Боль во рту», «Глотание» и «Ксеростомия и вязкость слюны» обусловлено прежде всего антиоксидантными свойствами тысячелистника обыкновенного [34], аира обыкновенного [35, 36], лопуха большого [37], березы повислой [38], череды волосистой [39], календулы лекарственной [40], чистотела большого [41], лакрицы [42], трутника скошенного [43, 44], мяты колосистой [45] и брусники [46].

Улучшение речи («Речь») в обеих группах может быть следствием адаптации пациентов. Однако статистически значимое отличие показателей «Речь» в основной группе свидетельствует о положительном эффекте Мукосепта. По нашему мнению, полученные результаты частично могут быть обусловлены сильными антиоксидантными свойствами Мукосепта, что позволило снизить оксидативный стресс, имеющий большое значение в развитии радиоиндуцированного ОМ и слюнной гипопункции [7, 47]. Уменьшение оксидативного стресса могло способствовать нормальному слюноотделению и за счет этого улучшить качество речи [48, 49].

Несмотря на то что домен «Проблемы с зубами» также имеет непосредственное отношение к полости рта и ее состоянию, отсутствие статистических различий между группами, по нашему мнению, связано с недостаточным сроком для накопления и проявления положительных или отрицательных эффектов. Следует учитывать, что период с момента начала мероприятий в рамках БОУ (обучение индивидуальной гигиене рта, санация рта) до включения пациентов в исследование не превышал 1 месяца.

Нарушения вкуса и обоняния связывают с повреждением какой-либо структуры нервной системы (ЦНС, рецепторы и т. п.) вследствие радиотерапии [50]. В данном случае БОУ лишен потенциала, способного защитить или восстановить нарушенные функции, что объясняет отсутствие статистических различий по данному домену («Проблемы с чувствительностью»).

Нарушение открывания рта у пациентов, проходящих онкотерапию, связано с накоплением лучевой нагрузки и развитием тризма мышечной мускулатуры [51]. Данное осложнение является отсроченным [48, 52] и медленно развивающимся, а его проявление

приходится на период после лучевой терапии [53]. Данный факт объясняет отсутствие межгруппового различия по домену «Проблемы с открыванием рта», так как на момент контрольного измерения ( $T_1$ ) кумуляция лучевой нагрузки и время от начала радиотерапии были недостаточны для проявления заметных симптомов.

S. Singer и соавт. (2019) была определена относительно ограниченная надежность доменов «Социальное взаимодействие» и «Припухлость в области шеи» при повторном измерении (тест-ретест) для периода в 1 неделю [24]. Нам не удалось найти иные исследования, оценивающие надежность «Социальное взаимодействие» и «Припухлость в области шеи» для большего периода между измерениями, в связи с чем интерпретация полученных нами результатов по данным шкалам может быть некорректна.

По нашему мнению, состояние здоровья рта в отношении доменов «Образ тела», «Питание в общественных местах», «Страх прогрессии», «Половая жизнь», «Проблемы с заживлением ран» не играет приоритетную роль, так как показатели данных доменов определяются множеством иных факторов, среди которых сложно точно определить вклад воздействия средств БОУ. В.А. Rhoten и соавт. (2013) выделяют две основные группы факторов, определяющих самовосприятие тела: эстетические дефекты (например, изменение конфигурации лица) и дисфункции, которые являются следствием не только местных осложнений, таких как нарушение вербального общения, пережевывания пищи, но и их общего состояния (слабость, усталость и т. д.) [54]. J.M. Patterson и соавт. (2021) пришли к заключению, что определяющую роль в показателях «Питание в общественных местах» играют возраст и социальный статус [55]. Уровень тревоги определяется не только физиологическими, но и психосоциальными проблемами [56]. Таким образом, определение эффекта местных средств БОУ является отдельным исследовательским вопросом, требующим формирования более специфических критериев включения пациентов для исключения мешающих факторов.

Информативность доменов «Проблемы с плечами», «Проблемы с кожей», «Кашель», «Проблемы с заживлением ран» и «Неврологические проблемы» не позволяет корректно судить об эффективности Мукосепта, так как данные домены не затрагивают область действия средств БОУ. По нашему мнению, какие-либо достоверные отличия показателей этих доменов могли бы являться предпосылками для рассмотрения системных побочных эффектов, что, однако, в ходе исследования не было нами выявлено.

Ограничением данного исследования является малый период наблюдения, который не позволяет нам судить о долгосрочных эффектах применения Мукосепта. В своей работе мы не учитывали кумулятивную дозу облучения и режим лучевой терапии на момент включения пациентов в исследование, что может быть фактором, снижающим гомогенность выборки и мощность исследования. При включении пациентов в исследования

мы также не учитывали социальный статус пациентов, который может оказывать влияние на успех обучения индивидуальной гигиены. При включении пациентов в исследование мы не детализировали стоматологический статус пациентов по гигиеническим параметрам, наличию и состоянию несъемных конструкций зубных протезов и пломб, что также может быть причиной снижения мощности исследования. Представленное нами исследование сопряжено с бóльшим эффектом размера выборки, в связи с чем для повышения уровня доказательности полученных результатов необходимо проведение аналогичного исследования с бóльшим размером выборки.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая ограничения данного исследования, можно говорить о положительном эффекте влияния Мукосепта на качество жизни онкологических больных с поражением в области головы и шеи и сопутствующим осложнением в виде ОМ, индуцированного лучевой терапией.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

**Поступила:** 18.11.2023     **Принята в печать:** 12.02.2024

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.

**Received:** 18.11.2023     **Accepted:** 12.02.2024

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Elting L.S., Keefe D.M., Sonis S.T., Garden A.S., Spijkervet F.K., Barasch A., Tishler R.B., Carty T.P., Kudrimoti M.K., Vera-Llonch M., Burden of Illness Head and Neck Writing Committee 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. — *Cancer*. — 2008; 113 (10): 2704—13. [PMID: 18973181](#)
2. Cheng K.K., Lee V., Li C.H., Yuen H.L., Epstein J.B. Oral mucositis in pediatric and adolescent patients undergoing chemotherapy: the impact of symptoms on quality of life. — *Support Care Cancer*. — 2012; 20 (10): 2335—42. [PMID: 22167295](#)
3. Цветкова Л.А., Арутюнов С.Д., Петрова Л.В., Перламутров Ю.Н. Заболевания слизистой оболочки рта и губ. — М.: МЕДпресс-информ, 2005. — 208 с. [Tsvetkova L.A., Arutyunov S.D., Petrova L.V., Perlamutrov Yu.N. Diseases of the mucous membrane of the mouth and lips. — Moscow: Medpress-Inform, 2005. — 208 p. (In Russian)].
4. Chang Y.L., Lee S.C., Liao C.T., Wang C.H., Lin Y.F., Chen S.C. Factors impacting on discordance with treatment plan in head and neck cancer patients: a retrospective, population-based cohort study. — *Support Care Cancer*. — 2020; 28 (2): 951—958. [PMID: 31177393](#)
5. Bergamaschi L., Vincini M.G., Zaffaroni M., Pepa M., Angelicone I., Astone A., Bergamini C., Buonopane S., Conte M., De Rosa N., Deantoni C., Dell'Oca I., Di Gennaro D., Di Muzio N., Osti M.F., Federico M., Ferini G., Franzese C., Gatti M., Grillo A., Iorio V., Manzo R., Marmiroli L., Martin G., Mazzuca F., Molinaro M.A., Muto M., Pacelli R., Pepe A., Perillo A., Russo D., Salerno F., Spadaro P., Viola A., Iorio G.C., Muto P., Ricardi U., Alterio D. Management of radiation-induced oral mucositis in head and neck cancer patients: a real-life survey among 25 Italian radiation oncology centers. — *Support Care Cancer*. — 2023; 32 (1): 38. [PMID: 38110572](#)
6. Sonis S.T. A biological approach to mucositis. — *J Support Oncol*. — 2004; 2 (1): 21—32; discussion 35—6. [PMID: 15330370](#)
7. Sonis S.T. A hypothesis for the pathogenesis of radiation-induced oral mucositis: when biological challenges exceed physiologic protective mechanisms. Implications for pharmacological prevention and treatment. — *Support Care Cancer*. — 2021; 29 (9): 4939—4947. [PMID: 33712912](#)
8. Berger K., Schopohl D., Bollig A., Strobach D., Rieger C., Rublee D., Ostermann H. Burden of Oral Mucositis: A Systematic Review and Implications for Future Research. — *Oncol Res Treat*. — 2018; 41 (6): 399—405. [PMID: 29734184](#)
9. Maria O.M., Eliopoulos N., Muanza T. Radiation-induced oral mucositis. — *Front Oncol*. — 2017; 7: 89. [PMID: 28589080](#)
10. Vanhoecke B., De Ryck T., Stringer A., Van de Wiele T., Keefe D. Microbiota and their role in the pathogenesis of oral mucositis. — *Oral Dis*. — 2015; 21 (1): 17—30. [PMID: 24456144](#)
11. Sonis S.T. Precision medicine for risk prediction of oral complications of cancer therapy — The example of oral mucositis in patients receiving radiation therapy for cancers of the head and neck. — *Front Oral Health*. — 2022; 3: 917860. [PMID: 36060117](#)
12. Арутюнов С.Д., Маев И.В., Романенко Н.В., Сурмаев Э.В. Особенности состояния тканей пародонта у больных с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *Helicobacter pylori*. — *Пародонтология*. — 2005; 3 (36): 30—33. [Arutyunov S.D., Mayev I.V., Romanenko N.V., Surmayev E.V. Features of a condition of periodontal tissues at the patients with a peptic ulcer of a duodenal intestine, associated with *Helicobacter pylori*. — *Parodontologiya*. — 2005; 3 (36): 30—33 (In Russian)]. [eLibrary ID: 9483519](#)
13. Balmasova I.P., Olekhovich E.I., Klimina K.M., Korenkova A.A., Vakhitova M.T., Babaev E.A., Ovchinnikova L.A., Lomakin Y.A., Smirnov I.V., Tsarev V.N., Mkrtyunyan A.M., Belogurov A.A. Jr, Gabibov A.G., Ilina E.N., Arutyunov S.D. Drift of the subgingival periodontal microbiome during chronic periodontitis in type 2 diabetes mellitus patients. — *Pathogens*. — 2021; 10 (5): 504. [PMID: 33922308](#)

14. Thomas C., Minty M., Vinel A., Canceill T., Loubières P., Burcellin R., Kaddech M., Blasco-Baque V., Laurencin-Dalieux S. Oral microbiota: A major player in the diagnosis of systemic diseases. — *Diagnostics (Basel)*. — 2021; 11 (8): 1376. [PMID: 34441309](#)
15. Mougeot J.C., Stevens C.B., Morton D.S., Brennan M.T., Mougeot F.B. Oral microbiome and cancer therapy-induced oral mucositis. — *J Natl Cancer Inst Monogr*. — 2019; 2019 (53): Igz002. [PMID: 31425594](#)
16. Yumoto H., Hirota K., Hirao K., Ninomiya M., Murakami K., Fujii H., Miyake Y. The pathogenic factors from oral Streptococci for systemic diseases. — *Int J Mol Sci*. — 2019; 20 (18): 4571. [PMID: 31540175](#)
17. Hong C.H.L., Gueiros L.A., Fulton J.S., Cheng K.K.F., Kandwal A., Galiti D., Fall-Dickson J.M., Johansen J., Ameringer S., Kataoka T., Weikel D., Eilers J., Ranna V., Vaddi A., Lalla R.V., Bossi P., Elad S., Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society for Oral Oncology (MASCC/ISOO) Systematic review of basic oral care for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. — *Support Care Cancer*. — 2019; 27 (10): 3949—3967. [PMID: 31286232](#)
18. Elad S., Cheng K.K.F., Lalla R.V., Yarom N., Hong C., Logan R.M., Bowen J., Gibson R., Saunders D.P., Zadik Y., Ariyawardana A., Correa M.E., Ranna V., Bossi P., Mucositis Guidelines Leadership Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer and International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO) MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. — *Cancer*. — 2020; 126 (19): 4423—4431. [PMID: 32786044](#)
19. Davy C., Heathcote S. A systematic review of interventions to mitigate radiotherapy-induced oral mucositis in head and neck cancer patients. — *Support Care Cancer*. — 2021; 29 (4): 2187—2202. [PMID: 32889582](#)
20. Di Fede O., Canepa F., Maniscalco L., Tozzo P., Matranga D., Giuliani G. Prevention and the treatment of oral mucositis: the efficacy of sodium bicarbonate vs other agents: a systematic review. — *BMC Oral Health*. — 2023; 23 (1): 4. [PMID: 36597048](#)
21. Важенин А.В., Кипарисова Д.Г., Кипарисов Ю.С., Подпорин М.С., Пономарева А.Г., Царев В.Н., Арутюнов С.Д. Экспериментальное обоснование эффективности применения новой фитокомпозиции в профилактике и стоматологическом лечении онкологических пациентов с осложнениями химио- и лучевой терапии. — *Клиническая стоматология*. — 2023; 4: 80—90.  
[Vazhenin A.V., Kiparisova D.G., Kiparisov Yu.S., Podporin M.S., Ponomareva A.G., Tsarev V.N., Arutyunov S.D. Experimental substantiation of the effectiveness of the use of a new phyto-composition in the prevention and dental examination of cancer patients with complications of chemotherapy and radiation therapy. — *Clinical Dentistry (Russia)*. — 2023; 4: 80—90 (In Russian)]. [eLibrary ID: 59397995](#)
22. Villa A., Vollemans M., De Moraes A., Sonis S. Concordance of the WHO, RTOG, and CTCAE v4.0 grading scales for the evaluation of oral mucositis associated with chemoradiation therapy for the treatment of oral and oropharyngeal cancers. — *Support Care Cancer*. — 2021; 29 (10): 6061—6068. [PMID: 33788003](#)
23. Oken M.M., Creech R.H., Tormey D.C., Horton J., Davis T.E., McFadden E.T., Carbone P.P. Toxicity and response criteria of the eastern cooperative oncology group. — *Am J Clin Oncol*. — 1982; 5 (6): 649—55. [PMID: 7165009](#)
24. Singer S., Amdal C.D., Hammerlid E., Tomaszewska I.M., Castro Silva J., Mehanna H., Santos M., Inhestern J., Brannan C., Yarom N., Fullerton A., Pinto M., Arraras J.I., Kiyota N., Bonomo P., Sherman A.C., Baumann I., Galalae R., Fernandez Gonzalez L., Nicolatou-Galitis O., Abdel-Hafeez Z., Raber-Durlacher J., Schmalz C., Zotti P., Boehm A., Hofmeister D., Krejovic Trivic S., Loo S., Chie W.C., Bjordal K., Brokstad Herlofson B., Grégoire V., Licitra L., EORTC Quality of Life and the EORTC Head and Neck Cancer Groups International validation of the revised European Organisation for Research and Treatment of Cancer Head and Neck Cancer Module, the EORTC QLQ-HN43: Phase IV. — *Head Neck*. — 2019; 41 (6): 1725—1737. [PMID: 30636188](#)
25. Parkar S., Sharma A. Validation of European Organization for Research and Treatment of Cancer head and neck cancer quality of life questionnaire (EORTC QLQ-H&N35) across languages: A systematic review. — *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. — 2022; 74 (Suppl 3): 6100—6107. [PMID: 36742587](#)
26. Mohammadi F., Oshvandi K., Kamallan S.R., Khazaei S., Ranjbar H., Ahmadi-Motamayel F., Gillespie M., Jenabi E., Vafaei S.Y. Effectiveness of sodium bicarbonate and zinc chloride mouthwashes in the treatment of oral mucositis and quality of life in patients with cancer under chemotherapy. — *Nurs Open*. — 2022; 9 (3): 1602—1611. [PMID: 35170247](#)
27. de Lima Dantas J.B., Freire T.F.C., Sanches A.C.B., Julião E.L.D., Medrado A.R.A.P., Martins G.B. Action of *Matricaria recutita* (chamomile) in the management of radiochemotherapy oral mucositis: A systematic review. — *Phytother Res*. — 2022; 36 (3): 1115—1125. [PMID: 35129844](#)
28. Vieira J. da S., Barros A.M.I., de Almeida H.C.R., Sette-de-Souza P.H., Sobral A.P.V., da Silveira M.M.F. Efficacy of *Matricaria recutita* (Chamomile) in the prevention and/or treatment of oral mucositis: Umbrella review. — *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*. — 2023; 136: e36. [DOI: 10.1016/j.oooo.2023.03.086](#)
29. Soltani G.M., Hemati S., Sarvzadeh M., Kamalinejad M., Tafazoli V., Latifi S.A. Efficacy of the plantago major L. syrup on radiation induced oral mucositis in head and neck cancer patients: A randomized, double blind, placebo-controlled clinical trial. — *Complement Ther Med*. — 2020; 51: 102397. [PMID: 32507421](#)
30. Di Cesare Mannelli L., Tenci B., Zanardelli M., Maidecchi A., Lugli A., Mattoli L., Ghelardini C. Widespread pain reliever profile of a flower extract of *Tanacetum parthenium*. — *Phytomedicine*. — 2015; 22 (7—8): 752—8. [PMID: 26141762](#)
31. Jakimiuk K., Gesek J., Atanasov A.G., Tomczyk M. Flavonoids as inhibitors of human neutrophil elastase. — *J Enzyme Inhib Med Chem*. — 2021; 36 (1): 1016—1028. [PMID: 33980119](#)
32. Karakaya S., Süntar I., Yakinci O.F., Sytar O., Ceribasi S., Dursunoglu B., Ozbek H., Guvenalp Z. In vivo bioactivity assessment on *Epilobium* species: A particular focus on *Epilobium angustifolium* and its components on enzymes connected with the healing process. — *J Ethnopharmacol*. — 2020; 262: 113207. [PMID: 32730870](#)

33. Saul-McBeth J, Dillon J, Lee A, Launder D, Kratch J.M., Abutaha E, Williamson A.A., Schroering A.G., Michalski G., Biswas P, Conti S.R. 3rd, Shetty A.C., McCracken C., Bruno V.M., Parsai E.I., Conti H.R. Tissue damage in radiation-induced oral mucositis is mitigated by IL-17 receptor signaling. — *Front Immunol.* — 2021; 12: 687627. [PMID: 34220843](#)
34. Strzpek-Gomółka M., Gawel-Bęben K., Kukula-Koch W. Achillea species as sources of active phytochemicals for dermatological and cosmetic applications. — *Oxid Med Cell Longev.* — 2021; 2021: 6643827. [PMID: 33833853](#)
35. Das B.K., Swamy A.V., Koti B.C., Gadad P.C. Experimental evidence for use of *Acorus calamus* (asarone) for cancer chemoprevention. — *Heliyon.* — 2019; 5 (5): e01585. [PMID: 31193009](#)
36. Schönknecht K., Surdacka A., Rudenko L. Effectiveness of composed herbal extract in the treatment of gingivitis and oral and pharyngeal mucosa — review of studies. — *Wiad Lek.* — 2021; 74 (7): 1737—1749. [PMID: 34459780](#)
37. Yosri N., Alsharif S.M., Xiao J., Musharraf S.G., Zhao C., Saeed A., Gao R., Said N.S., Di Minno A., Daglia M., Guo Z., Khalifa S.A.M., El-Seedi H.R. *Arctium lappa* (Burdock): Insights from ethnopharmacology potential, chemical constituents, clinical studies, pharmacological utility and nanomedicine. — *Biomed Pharmacother.* — 2023; 158: 114104. [PMID: 36516694](#)
38. Rastogi S., Pandey M.M., Kumar Singh Rawat A. Medicinal plants of the genus *Betula* — traditional uses and a phytochemical-pharmacological review. — *J Ethnopharmacol.* — 2015; 159: 62—83. [PMID: 25449458](#)
39. Rodríguez-Mesa X.M., Contreras Bolaños L.A., Mejía A., Pombo L.M., Modesti Costa G., Santander González S.P. Immunomodulatory properties of natural extracts and compounds derived from *Bidens pilosa* L.: Literature review. — *Pharmaceutics.* — 2023; 15 (5): 1491. [PMID: 37242733](#)
40. Babaee N., Moslemi D., Khalilpour M., Vejdani F., Moghadamnia Y., Bijani A., Baradaran M., Kazemi M.T., Khalilpour A., Pouramir M., Moghadamnia A.A. 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.* — 2013; 21 (1): 18. [PMID: 23497687](#)
41. Terzic M., Fayez S., Fahmy N.M., Eldahshan O.A., Uba A.I., Poniya S.K.M., Selvi S., Nilofar, Koyuncu I., Yüksesdağ Ö., Zengin G. Chemical characterization of three different extracts obtained from *Chelidonium majus* L. (Greater celandine) with insights into their in vitro, in silico and network pharmacological properties. — *Fitoterapia.* — 2024; 174: 105835 (Online ahead of print). [PMID: 38301936](#)
42. Pastorino G., Cornara L., Soares S., Rodrigues F., Oliveira M.B.P.P. Liquorice (*Glycyrrhiza glabra*): A phytochemical and pharmacological review. — *Phytother Res.* — 2018; 32 (12): 2323—2339. [PMID: 30117204](#)
43. Duru K.C., Kovaleva E.G., Danilova I.G., van der Bijl P. The pharmacological potential and possible molecular mechanisms of action of *Inonotus obliquus* from preclinical studies. — *Phytother Res.* — 2019; 33 (8): 1966—1980. [PMID: 31209936](#)
44. Szychowski K.A., Skóra B., Pomianek T., Gmiński J. *Inonotus obliquus* — from folk medicine to clinical use. — *J Tradit Complement Med.* — 2021; 11 (4): 293—302. [PMID: 34195023](#)
45. Tafrihi M., Imran M., Tufail T., Gondal T.A., Caruso G., Sharma S., Sharma R., Atanassova M., Atanassov L., Valere Tsouh Fokou P., Pezzani R. The wonderful activities of the genus *Mentha*: not only antioxidant properties. — *Molecules.* — 2021; 26 (4): 1118. [PMID: 33672486](#)
46. Pärnänen P., Lähteenmäki H., Tervahartiala T., Räisänen I.T., Sorsa T. Lingonberries — general and oral effects on the microbiome and inflammation. — *Nutrients.* — 2021; 13 (11): 3738. [PMID: 34835994](#)
47. Liu Z., Dong L., Zheng Z., Liu S., Gong S., Meng L., Xin Y., Jiang X. Mechanism, prevention, and treatment of radiation-induced salivary gland injury related to oxidative stress. — *Antioxidants (Basel).* — 2021; 10 (11): 1666. [PMID: 34829539](#)
48. Bhandari S., Soni B.W., Bahl A., Ghoshal S. Radiotherapy-induced oral morbidities in head and neck cancer patients. — *Spec Care Dentist.* — 2020; 40 (3): 238—250. [PMID: 32378765](#)
49. Jansson P.M., Lynggaard C.D., Carlander A.F., Jensen S.B., Follin B., Hoeeg C., Kousholt B.S., Larsen R.T., Grønhøj C., Jakobsen K.K., Rimborg S., Fischer-Nielsen A., Menon J.M.L., von Buchwald C. Mesenchymal stromal/stem cell therapy for radiation-induced salivary gland hypofunction in animal models: a protocol for a systematic review and meta-analysis. — *Syst Rev.* — 2022; 11 (1): 72. [PMID: 35436971](#)
50. Bartoshuk L.M., Catalanotto F., Hoffman H., Logan H., Snyder D.J. Taste damage (otitis media, tonsillectomy and head and neck cancer), oral sensations and BMI. — *Physiol Behav.* — 2012; 107 (4): 516—26. [PMID: 22728784](#)
51. Rapisarda A.D., Dijkstra P.U., Roodenburg J.L., Rodrigo J.P., Rinaldo A., Strojjan P., Takes R.P., Ferlito A. Trismus in patients with head and neck cancer: etiopathogenesis, diagnosis and management. — *Clin Otolaryngol.* — 2015; 40 (6): 516—26. [PMID: 26098612](#)
52. Hague C., Beasley W., Garcez K., Lee L.W., McPartlin A., McWilliam A., Ryder D., Sykes A.J., Thomson D., van Herk M., West C., Slevin N.J. Prospective evaluation of relationships between radiotherapy dose to masticatory apparatus and trismus. — *Acta Oncol.* — 2018; 57 (8): 1038—1042. [PMID: 29630433](#)
53. Brook I. Late side effects of radiation treatment for head and neck cancer. — *Radiat Oncol J.* — 2020; 38 (2): 84—92. [PMID: 33012151](#)
54. Rhoten B.A., Murphy B., Ridner S.H. Body image in patients with head and neck cancer: a review of the literature. — *Oral Oncol.* — 2013; 49 (8): 753—60. [PMID: 23683468](#)
55. Patterson J.M., Lu L., Watson L.J., Harding S., Ness A.R., Thomas S., Waylen A., Waterboer T., Sharp L. Trends in, and predictors of, swallowing and social eating outcomes in head and neck cancer survivors: A longitudinal analysis of head and neck 5000. — *Oral Oncol.* — 2021; 118: 105344. [PMID: 34023744](#)
56. Nayak S.G., Sharan K., Chakrabarty J., Devi E.S., Ravishankar N., George A. Psychosocial distress of head neck cancer (HNC) patients receiving radiotherapy: A systematic review. — *Asian Pac J Cancer Prev.* — 2022; 23 (6): 1827—1835. [PMID: 35763621](#)