

DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-4-81-85



# Применение титаносодержащего препарата для профилактики тяжелых степеней лучевого мукозита у пациентов с металлоконструкциями в полости рта

А.О. Секретная<sup>1</sup>, И.А. Задеренко<sup>1, 2</sup>, С.Ю. Иванов<sup>1, 3</sup>, С.Б. Алиева<sup>2</sup>, А.Б. Дымников<sup>1</sup>,  
Р.Р. Каледин<sup>2</sup>, Х. Алсайд Хашем<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;

<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115748 Москва, Каширское шоссе, 24;

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова; Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

**Контакты:** Александра Олеговна Секретная [Sas1.91@mail.ru](mailto:Sas1.91@mail.ru)

**Введение.** Оральный мукозит – одно из самых ранних и частых осложнений лучевого или химиолучевого лечения у больных раком орорфарингеальной области. Из-за этой патологии чаще всего возникают перерывы в противоопухолевой терапии, что ухудшает результаты лечения основного заболевания. На данный момент названная проблема активно изучается, но так и не был разработан унифицированный алгоритм терапии и профилактики орального мукозита.

**Цель исследования** – оценить влияние титана глицеросольвата аквакомплекса на уменьшение выраженности лучевых реакций и снижение частоты прерывания противоопухолевого лечения.

**Материалы и методы.** В исследовании принимали участие 52 пациента с раком орорфарингеальной области, проходившие противоопухолевое лечение (лучевую или химиолучевую терапию). Для профилактики тяжелых степеней орального мукозита 32 больным проводили стандартную симптоматическую терапию (1-я, контрольная, группа), а 20 пациентам назначали титана глицеросольвата аквакомплекс в сочетании с симптоматической терапией (2-я группа).

**Результаты.** В 1-й группе лечение закончили лишь 61,7 % больных. Во 2-й группе 80 % пациентов полностью прошли противоопухолевую терапию. При этом у них развился оральный мукозит I–II степени. Также в группе исследуемого препарата в 100 % случаев терапия была выполнена без перерывов.

**Заключение.** Местное использование титана глицеросольвата аквакомплекса для профилактики тяжелых степеней орального мукозита при проведении лучевой или химиолучевой терапии при раке орорфарингеальной области эффективно и безопасно. Данный препарат также удобен в медико-экономическом отношении, поскольку его можно использовать амбулаторно.

**Ключевые слова:** оральный мукозит, титана глицеросольвата аквакомплекс, металлоконструкции

**Для цитирования:** Секретная А.О., Задеренко И.А., Иванов С.Ю. и др. Применение титаносодержащего препарата для профилактики тяжелых степеней лучевого мукозита у пациентов с металлоконструкциями в полости рта. Опухоли головы и шеи 2021;11(4):81–85. DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-4-81-85.

## The use of a titanium-containing drug for the prevention of severe degrees of radiation mucositis in patients with metal structures in the oral cavity

A.O. Sekretnaya<sup>1</sup>, I.A. Zaderenko<sup>1, 2</sup>, S.Yu. Ivanov<sup>1, 3</sup>, S.B. Alieva<sup>2</sup>, A.B. Dymnikov<sup>1</sup>, R.R. Kaledin<sup>2</sup>, H. Alsayed Hachem<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Peoples' Friendship University of Russia; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia;

<sup>2</sup>N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115748, Russia;

<sup>3</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; Bld. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia

**Contacts:** Alexandra Olegovna Sekretnaya [Sas1.91@mail.ru](mailto:Sas1.91@mail.ru)

**Introduction.** Oral mucositis is one of the earliest and most frequent complications of radiation therapy or chemotherapy in patients diagnosed with oropharyngeal cancer. Because of this pathology, therapeutic interventions are most often used, thereby poor treatment is considered an etiological factor of oral mucositis. Now, this issue is being actively studied in the world, but a unified algorithm for treatment and prevention of oral mucositis has not been formed. **The study objective** – is to evaluate the effect of titanium glycerosolvate aquacomplex in reducing the intensity of radiation induced reactions and reducing the frequency of interruptions.

**Materials and methods.** 52 patients diagnosed with oropharyngeal cancer were included in this study, treated with radiotherapy or chemotherapy. For prophylaxis of severe stages of oral mucositis, 32 patients underwent standard symptomatic therapy (Group 1, control group); 20 patients took titanium glycerosolvate aquacomplex in accordance with symptomatic therapy (Group 2).

**Results.** In the Group 1 only 61.7 % of patients completed treatment. In the Group 2 80 % of patients completely underwent antitumor therapy. At the same time, they developed oral mucositis of the I–II degree. Also, in the group of the studied drug, in 100 % of cases, therapy was performed without interruptions.

**Conclusion.** Using titanium glycerosolvate aquacomplex for the prophylaxis of severe stages of oral mucositis during radiotherapy or chemotherapy of oropharyngeal cancer is effective and safe. It is also convenient from the medical and economic side, thanks to the ability to use it on an outpatient basis.

**Key words:** oral mucositis, titanium glycerosolvate aquacomplex, metal structures

**For citation:** Sekretnaya A.O., Zaderenko I.A., Ivanov S.Yu. et al. The use of a titanium-containing drug for the prevention of severe degrees of radiation mucositis in patients with metal structures in the oral cavity. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2021;11(4):81–85. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-4-81-85.

## Введение

По данным на 2019 г., заболеваемость злокачественными новообразованиями полости рта в России составила 29,7 случая на 100 тыс. населения, а летальность больных в течение 1-го года после постановки диагноза – 32,4 % [1]. Одним из вариантов эффективного лечения злокачественных новообразований полости рта и ротоглотки является комбинированная, комплексная терапия (лучевая (ЛТ) или химиолучевая) [2, 3].

Оральный мукозит (ОМ) представляет собой осложнение противоопухолевой терапии, при котором возникают повреждения слизистой оболочки полости рта и отделов желудочно-кишечного тракта (от гиперемии до эрозивных/эрозивно-язвенных поражений и некроза тканей). При лечении рака орорфарингеальной области данная патология является одной из наиболее ранних и часто встречаемых. Оральный мукозит разной степени тяжести диагностируется в 100 % случаев [4], осложняет течение основного заболевания, снижает качество жизни пациентов, а при тяжелом течении может стать причиной прерывания противоопухолевого лечения и даже летального исхода (крайне редко) [5].

На данный момент не существует общепринятой схемы лечения и профилактики ОМ. Тем не менее исследовательская группа по мукозитам Многонациональной ассоциации поддерживающей терапии при раке (Multinational Association of Supportive Care in Cancer, MASCC) и Международного общества оральной онкологии (International Society of Oral Oncology, ISOO) разработала доказательно обоснованные клинические и практические рекомендации (далее – Guideline) по лечению данной патологии, впервые опубликованные в 2004 г. [6]. Они были обновлены в 2007 г. [7], а затем

в 2014 г. [8] и в июле 2019 г. (опубликованы в 2020 г.). В последний вариант Guideline вошли 13 новых и 13 ранее принятых рекомендаций (без изменений, поскольку новых доказательств по данным пунктам не было); 11 предыдущих рекомендаций были подтверждены после обзора новых публикаций. В новой версии Guideline впервые по некоторым пунктам учитывался не только уровень доказательности исследований, но и мнение экспертов. В связи с этим были даны более развернутые рекомендации:

- несмотря на то что нет достаточных доказательств эффективности профессионального ухода за полостью рта для профилактики ОМ, стоматологическая оценка и лечение зубов перед противораковой терапией желательны для снижения риска возникновения местных и системных инфекций из одонтогенных источников;
- информирование пациентов о преимуществах стратегий базового ухода за полостью рта по-прежнему целесообразно, поскольку может улучшить самоконтроль и соблюдение рекомендованного протокола такого ухода во время противоопухолевого лечения;
- несмотря на ограниченное количество данных относительно необходимости применения физиологического раствора и бикарбоната натрия, эксперты признают, что инертные, мягкие полоскания с его использованием увеличивают клиренс полости рта. Данные процедуры могут быть полезны для поддержания гигиены полости рта и повышения комфорта пациента [9].

У большинства пациентов, проходящих ЛТ, имеются несъемные ортопедические конструкции (металлические и металлокерамические), которые оказывают

дополнительное повреждающее воздействие. Лучевые реакции тяжелой степени отмечаются у 66,7 % больных с несъемными ортопедическими конструкциями и у 33 % больных, не имеющих их. Эти данные объясняются дополнительным травмирующим фактором мягких тканей от нагревания металлической конструкции во время ЛТ. Рекомендации по удалению металлических и металлокерамических конструкций из полости рта перед началом ЛТ имеют неоднозначный характер, что обусловлено финансовыми и социальными факторами. Использование защитных капп у пациентов со злокачественными новообразованиями полости рта и ротоглотки является методом выбора. У больных после хирургического вмешательства применение капп невозможно из-за повышенного риска травматизации мягких тканей ротовой полости.

С учетом вышеизложенных факторов мы использовали линимент титана глицеросольвата аквакомплекса (ТГА), который обладает не только противовоспалительным, но и радиопротекторным действием. Данный препарат разрешен к применению в качестве лекарственного средства. Он стерилен, обладает репаративными, противомикробными и противовоспалительными свойствами и способствует исчезновению зуда. Также он имеет противоотечное, дегидратирующее, местное анальгезирующее действие, благодаря связи молекул глицерина и атома титана. Форма выпуска гелевая, благодаря чему он легко проникает через слизистые оболочки и кожный покров.

### Материалы и методы

В Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Блохина с 2018 по 2021 г. получали лечение 52 пациента с раком орофарингеальной области (17 (32,7 %) женщин и 35 (67,3 %) мужчин). Средний возраст больных составил 55 лет. В 1-ю (контрольную) группу вошли 32 пациента. Они получали стандартную симптоматическую терапию (противовоспалительные, антисептические, эпителизирующие, в некоторых случаях — антибактериальные и обезболивающие препараты). Двадцати больным назначали исследуемый препарат в сочетании с симптоматической терапией (2-я группа).

Мы сравнили данные 1-й и 2-й групп по местным проявлениям, клиническому местному и общему статусу и сопутствующим заболеваниям. У 47 (90,4 %) пациентов был морфологически подтвержденный диагноз «плоскоклеточный рак», у 4 (7,7 %) — «железистый рак», у 1 (1,9 %) — «рак орофарингеальной области». В 27 (51,9 %) случаях преобладали поражения ротоглотки, в 10 (19,2 %) — языка, в 4 (7,7 %) — альвеолярного отростка нижней челюсти, в 2 (3,8 %) — дна полости рта. Опухоли других локализаций (поражения губы, щеки, мягкого неба, ретромолярной области) составили 17,3 % (9 пациентов).

Рассмотрим методику применения ТГА для защиты от лучевых поражений. Перед сеансом ЛТ следует тонким слоем нанести гель на место облучения, предварительно просушив слизистую стерильной марлевой салфеткой и повторить данную процедуру через 12 ч. После этого рекомендуется не пить и не есть 1 ч, а также не накладывать окклюзионных повязок. Препарат начинают применять при появлении первых признаков ОМ (эритемы) и используют до их полного исчезновения.

Продолжительность лечения составляет до 2–3 мес. Срок наложения аппликаций варьирует от 21 до 35 дней (среднее количество аппликаций — 38,5).

При определении степени тяжести ОМ мы использовали шкалу, разработанную Американской онкологической группой по радиационной терапии (Radiation Therapy Oncology Group, RTOG). У всех пациентов каждые 5 дней фиксировали степень тяжести ОМ (при разовой очаговой дозе 2 Гр).

### Результаты

В табл. 1 представлена эффективность использования исследуемого нами препарата. Достоверно лучшие результаты получены во 2-й группе: было меньше пациентов с III степенью ОМ; у 80 % больных не отмечалось возникновения ОМ выше II степени ( $p < 0,005$ ).

**Таблица 1.** Частота возникновения орального мукозита в 1-й и 2-й группах, %

**Table 1.** Frequency of oral mucositis in Group 1 and 2, %

Степень тяжести орального мукозита Severity of oral mucositis	1-я группа Group 1	2-я группа Group 1
I	21,2	5,0
II	45,5	75,0
III	33,3	20,0

**Таблица 2.** Зависимость наличия перерыва в лучевой терапии от применяемых методов коррекции орального мукозита

**Table 2.** Dependence of the presence of a break in radiation therapy on the methods used to correct oral mucositis

Наличие перерыва в лечении из-за возникновения орального мукозита The presence of a break in treatment due to the occurrence of oral mucositis	1-я группа Group 1	2-я группа Group 1
Да Yes	18,7	0,0
Нет No	81,3	100,0

В табл. 2 представлена зависимость наличия перерыва в ЛТ от методов коррекции ОМ. Во 2-й группе удалось избежать перерывов в лечении в 100 % случаев, в то время как в 1-й группе в 18,2 % случаев его пришлось прервать ( $p < 0,005$ ). Это говорит об эффективности исследуемого препарата: его применение способствует снижению тяжести лучевых проявлений и уменьшению количества перерывов в терапии основного заболевания.

### Заключение

Применение ТГА в гелевой форме для лечения ОМ показало высокую эффективность. Его использование при лучевых поражениях слизистой у пациентов с ме-

таллическими или металлокерамическими конструкциями позволяет избежать прерывания терапии основного заболевания в 100 % случаев, а также уменьшить тяжесть ОМ. Поскольку у большинства больных отмечается II степень лучевых реакций, можно сократить количество и срок приема обезболивающих, антибактериальных, кератопластических и других средств. Лечение исследуемым препаратом проводится в домашних условиях, что уменьшает медико-экономические затраты. Таким образом, его можно использовать как дополнительный метод профилактики ОМ тяжелых степеней у пациентов с раком орофарингеальной области, имеющих металлические и металлокерамические несъемные конструкции в полости рта.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. 239 с. [The state of oncological care to the population of Russia in 2019 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute – branch of the Federal State Budgetary Institution “NMIC of Radiology” of the Ministry of Health of Russia. Moscow, 2020. 239 p. (In Russ.)].
2. Поляков А.П., Решетов И.В., Бойко А.В. и др. Пятнадцатилетние результаты комбинированного лечения местно-распространенных злокачественных опухолей орофарингеальной зоны с одномоментной микрохирургической реконструкцией. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена 2015;4(2):12–9. [Polyakov A.P., Reshetov I.V., Boyko A.V. et al. Fifteen-year results of combined treatment of locally advanced malignant tumors of the oropharyngeal zone with simultaneous microsurgical reconstruction. *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gercena = Oncology. P.A. Herzen Journal* 2015;4(2):12–9. (In Russ.)].
3. Spiotto M.T., Jefferson G., Wèinig B. et al. Differences in survival with surgery and postoperative radiotherapy compared with definitive chemoradiotherapy for oral cavity cancer: a national cancer database analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2017;143(7):691–9. DOI: 10.1001/jamaoto.2017.0012.
4. Тюляндин С.А., Носов Д.А., Переводчикова Н.И. Минимальные клинические рекомендации Европейского общества медицинской онкологии (ESMO). Медицинский алфавит 2014;3(18):59–65. [Tyulyandin S.A., Nosov D.A., Perevodchikova N.I. Minimum clinical recommendations of the European Society of Medical Oncology (ESMO). *Medicinskij alfavit = Medical Alphabet* 2014;3(18):59–65. (In Russ.)].
5. Гвоздиков Е.Н., Аванесов А.М., Мануйлов Б.М. Особенности тактики лечения оральных мукозитов у онкологических больных на фоне лучевого лечения и/или химиотерапии. Новое в стоматологии 2017;5:40–2. [Gvozdkova E.N., Avanesov A.M., Manuilov B.M. Features of tactics of treatment of oral mucositis in cancer patients on the background of radiation treatment and/or chemotherapy. *Novoe v stomatologii = New in Dentistry* 2017;5:40–2. (In Russ.)].
6. Rubenstein E.B., Peterson D.E., Schubert M. et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer* 2004;100(9 Suppl.):2026–46. DOI: 10.1002/cncr.20163.
7. Keefe D.M., Schubert M.M., Elting L.S. et al. Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. *Cancer* 2007;109(5):820–31. DOI: 10.1002/cncr.22484.
8. Lalla R.V., Bowen J., Barasch A. et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer* 2014;120(10):1453–61. DOI: 10.1002/cncr.28592.
9. Elad Sh., Cheng K.K., Lalla R.V. et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer* 2020;126: 4423–31. DOI: 10.1002/cncr.33100.

**Вклад авторов**

А.О. Секретная: наблюдение пациентов, получение данных для анализа, анализ полученных данных;  
И.А. Задеренко: руководство исследовательской группой, разработка дизайна исследования;  
С.Ю. Иванов: научное редактирование статьи;  
С.Б. Алиева: разработка дизайна исследования, научное консультирование в области радиологии;  
А.Б. Дымников: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных;  
Р.Р. Каледин: проведение противоопухолевого лечения, подбор пациентов для исследования, ведение пациентов;  
Х. Алсайд Хашем: статистическая обработка данных, написание текста статьи.

**Authors' contribution**

A.O. Sekretnaya: observation of patients, obtaining data for analysis, analyzing the obtained data;  
I.A. Zaderenko: supervised the study, developing the research design;  
S.Yu. Ivanov: scientific editing;  
S.B. Alieva: development of the research design, scientific advice in the field of radiology;  
A.B. Dymnikov: review of publications on the topic of the article, analysis of the data obtained;  
R.R. Kaledin: conducting treatment of cancer, selection of patients for research, patient management;  
H. Alsayed Hachem: statistical processing of the material, article writing.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

А.О. Секретная / A.O. Sekretnaya: <https://orcid.org/0000-0002-7634-1384>  
И.А. Задеренко / I.A. Zaderenko: <https://orcid.org/0000-0003-0183-4827>  
С.Ю. Иванов / S.Yu. Ivanov: <https://orcid.org/0000-0001-5458-0192>  
С.Б. Алиева / S.B. Alieva: <https://orcid.org/0000-0002-6835-5567>  
А.Б. Дымников / A.B. Dymnikov: <https://orcid.org/0000-0001-8980-6235>  
Р.Р. Каледин / R.R. Kaledin: <https://orcid.org/0000-0001-8983-4500>  
Х. Алсайд Хашем / H. Alsayed Hachem: <https://orcid.org/0000-0002-3589-5102>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

**Соблюдение прав пациентов.** Все пациенты дали письменное информированное согласие на публикацию результатов и своих данных.

Compliance with patient rights. All patients signed a written informed agreement for publication results and personal information.

Статья поступила: 01.11.2021. Принята к публикации: 02.12.2021.

Article submitted: 01.11.2021. Accepted for publication: 02.12.2021.