

Роль препаратов гиалуроновой кислоты в профилактике и лечении лучевого мукозита полости рта и ротоглотки

Ю.В. Алымов¹, А.М. Мудунов¹, С.Б. Алиева¹, А.В. Игнатова^{2,3}, Р.Р. Каледин¹, А.М. Аванесов^{3,4}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

³ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;

⁴ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Профсоюзная, 86

Контакты: Юрий Владимирович Алымов allmedperevod@gmail.com

Один из ранних и наиболее частых побочных эффектов лучевой терапии у пациентов со злокачественными опухолями орофарингеальной зоны — мукозит. Лучевой мукозит существенно ухудшает качество жизни, комплаенс пациентов и в ряде случаев отдаленные результаты лечения. Сегодня существует большой спектр препаратов и методик для профилактики и лечения данного осложнения. Тем не менее эти средства и методики также имеют побочные эффекты и не являются высокоэффективными, в связи с чем продолжается поиск универсального средства. Цель данного обзора — анализ научной литературы, посвященной изучению эффективности препаратов на основе гиалуроновой кислоты в профилактике и лечении мукозита орофарингеальной зоны.

Ключевые слова: мукозит, гиалуроновая кислота, полость рта, ротоглотка, лучевая терапия, химиолучевая терапия

Для цитирования: Алымов Ю.В., Мудунов А.М., Алиева С.Б. и др. Роль препаратов гиалуроновой кислоты в профилактике и лечении лучевого мукозита полости рта и ротоглотки. Опухоли головы и шеи 2019;9(3):29–37.

DOI: 10.17650/2222-1468-2019-9-3-29-37

Role of hyaluronic acid in the prevention and treatment of radiation-induced oropharyngeal mucositis

Yu. V. Alymov¹, A. M. Mudunov¹, S. B. Alieva¹, A. V. Ignatova^{2,3}, R. R. Kaledin¹, A. M. Avanesov^{3,4}

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Bld. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia

³RUDN University; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia;

⁴Russian Scientific Center of Roentgenoradiology; 86 Profsoyuznaya St., Moscow 117997, Russia

One of the earliest and most common adverse events of radiotherapy in patients with oropharyngeal cancers is mucositis. Radiation-induced mucositis significantly impairs the quality of life, patient compliance, and sometimes even long-term treatment outcomes. Currently, there is a wide range of drugs and techniques for the prevention and treatment of this complication. Nevertheless, these methods are not always highly effective and often have their own adverse events; therefore, the search for a universal method still continues. The present review aims to analyze the efficacy of hyaluronic acid in the prevention and treatment of oropharyngeal mucositis.

Key words: mucositis, hyaluronic acid, oral cavity, oropharynx, radiotherapy, chemoradiotherapy

For citation: Alymov Yu. V., Mudunov A. M., Alieva S. B. et al. Role of hyaluronic acid in the prevention and treatment of radiation-induced oropharyngeal mucositis. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2019;9(3):29–37. (In Russ.).

Введение

Злокачественные опухоли головы и шеи — разнородная группа новообразований, локализующихся в сложной анатомо-топографической зоне и включающих рак губы, слизистой оболочки полости рта, глотки, слюнных желез, щитовидной железы и т. д. По данным

GLOBOCAN, число новых случаев опухолей головы и шеи в 2018 г. в мире превысило 1,4 млн, из которых 1/3 приходится на орофарингеальную зону [1]. В Российской Федерации в 2017 г. было выявлено более 14 тыс. новых случаев орофарингеального рака, при этом стандартизованный показатель заболеваемости составил

6,35 случая на 100 тыс. человек, а среднегодовой темп прироста заболеваемости – 2,94 % [2]. В 97 % случаев злокачественные опухоли слизистой оболочки полости рта представляют собой плоскоклеточный рак, реже – аденокарциномы и саркомы. При этом более чем у половины пациентов распространенность заболевания на момент постановки диагноза соответствует III–IV стадии [3, 4]. В связи с этим больные плоскоклеточным раком орофарингеальной зоны зачастую нуждаются в мультидисциплинарном лечении, включающем хирургическое воздействие, лучевую терапию и химиотерапию. Сочетание хирургического лечения с лучевой терапией используется наиболее часто – в 60–70 % случаев [5].

Противоопухолевый эффект лучевой терапии обусловлен воздействием ионизирующего излучения на опухолевые клетки, приводящим к образованию свободных радикалов, повреждению ДНК, а также высвобождению хемокинов, воспалительных цитокинов, нарушению межклеточного взаимодействия, что сопровождается гибелью клеток, сосудистыми реакциями, отеком и фиброзной консолидацией ткани [6, 7]. Однако действие лучевой терапии не является избира-

тельным по отношению к опухолевым клеткам: поле облучения включает на большом протяжении также здоровые ткани, в том числе слизистую оболочку орофарингеальной зоны, что сопровождается рядом побочных эффектов – развитием мукозитов, дерматитов, ксеростомии, алопеции, дисгевзии, остеонекроза, некроза мягких тканей, вторичных бактериальных и грибковых инфекций, тризм [8, 9].

Патогенез лучевого мукозита

Мукозит – наиболее частый ранний побочный эффект консервативного лечения пациентов со злокачественными опухолями головы и шеи, регистрируемый более чем в 60 % случаев [10–12]. Он возникает вследствие воздействия химиотерапевтических препаратов на клетки слизистой оболочки, что вызывает их гибель, а также, в большей степени, – вследствие воздействия ионизирующего излучения на эндотелий кровеносных сосудов и базальные клетки слизистой оболочки, подслизистую основу [13, 14].

В патогенезе лучевого мукозита выделяют 5 фаз [15] (рис. 1). В фазе инициации происходит разрыв цепей ДНК и повреждение клеток. После этого наступает

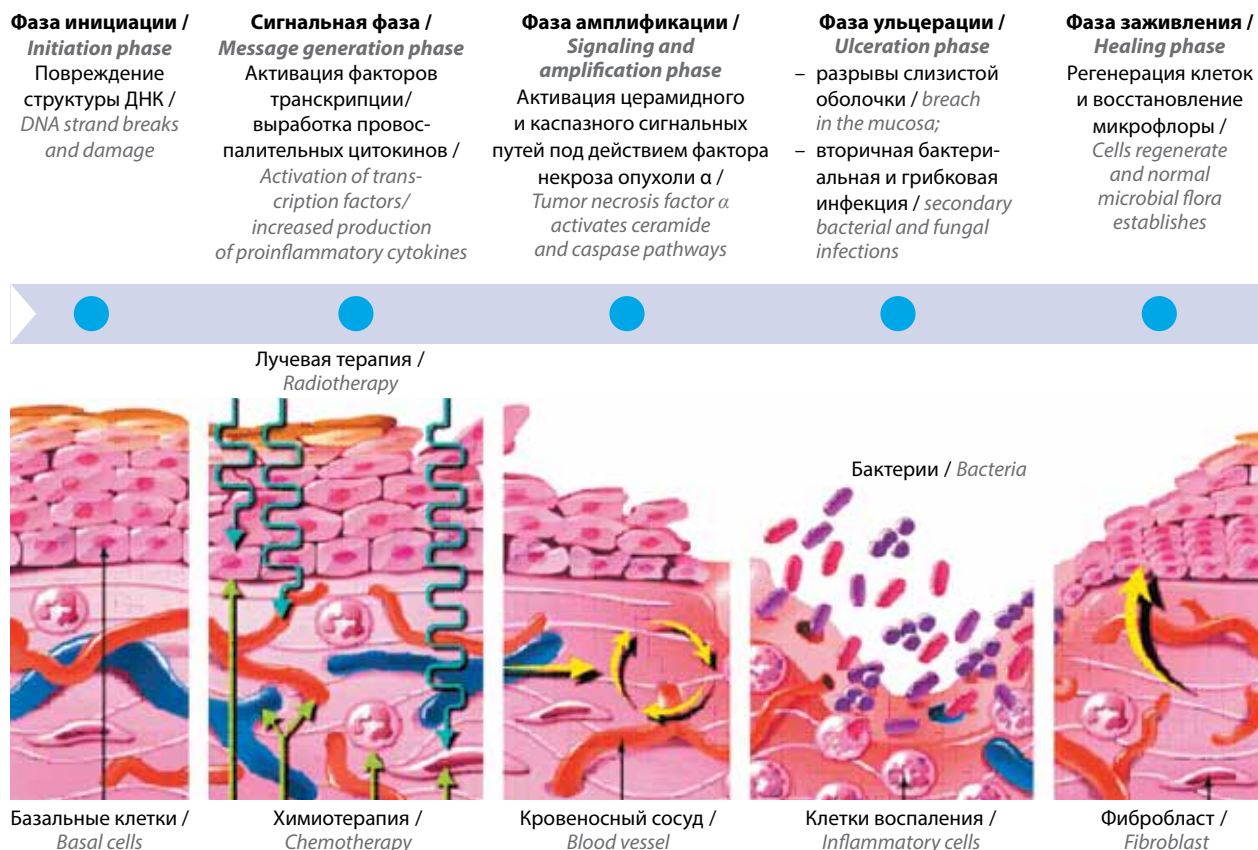


Рис. 1. Основные этапы развития лучевого мукозита орофарингеальной зоны и ассоциированные изменения слизистой оболочки*

Fig. 1. Main stages of radiation-induced oropharyngeal mucositis development and associated changes in the mucosa

*При создании рисунка использована статья [18] и материалы интернет-ресурса <https://vita.gial.ru/polosti-rt>.

сигнальная фаза, сопровождающаяся активацией факторов транскрипции, таких как ядерный фактор κB , стимулирующий высвобождение провоспалительных цитокинов, включая интерлейкины 1β и 6 . На смену сигнальной фазе приходит фаза амплификации, которая характеризуется активацией церамидного и каспазного путей под действием провоспалительных цитокинов. В результате дополнительно усиливается продукция фактора некроза опухоли α , интерлейкинов 1β и 6 .

На этом фоне происходит гомогенизация коллагена с увеличением его массы в подслизистой оболочке, фиброз тканей, снижение васкуляризации, гибель базальных клеток и ослабление регенеративной способности слизистой оболочки [16]. В итоге слизистая оболочка атрофируется и образуются язвы (фаза ulcerации), которые становятся воротами для инфекции, усугубляющей проявления мукозита. Последний этап — фаза заживления, заключающаяся в прерывании воспалительного каскада и в регенерации тканей.

Клиническая картина, тяжесть и последствия лучевого мукозита

В большинстве случаев симптомы появляются к 3-й неделе лучевой терапии [17]. Связь между сроками лучевой терапии и тяжестью мукозита отражена в классификации RTOG (Radiation Therapy Oncology Group, Группа по изучению радиотерапии в онкологии) (рис. 2).

Первый признак — эритема, которая протекает бессимптомно или проявляется непереносимостью острой или горячей пищи. На 3-й неделе от начала лучевой терапии появляются очаги десквамации эпителия, которые к 4–5-й неделе приобретают сливной характер. При этом больные жалуются на жжение, боль в полости рта и глотки, нарушение речи, сложность приема пищи

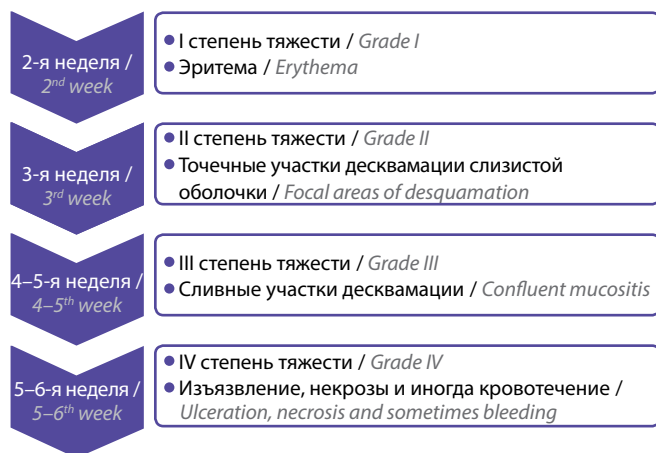


Рис. 2. Классификация мукозитов, разработанная Radiation Therapy Oncology Group с учетом длительности лучевой терапии (адаптировано из [19])

Fig. 2. Radiation Therapy Oncology Group grading criteria for radiation mucositis with the time frame (adapted from [19])



Рис. 3. Лучевой мукозит III степени тяжести по шкале Национального института онкологии США. Отмечаются выраженная отечность, эритема языка, слизистой оболочки в области мягкого и твердого неба, небных дужек, ротоглотки, отдельные очаги десквамации эпителия в области ротоглотки и сливной очаг в области кончика языка. Пациент предъявляет жалобы на выраженные боли, невозможность приема твердой пищи

Fig. 3. National Cancer Institute Common Toxicity Criteria grade III radiation-induced oral mucositis. Pronounced edema; erythema of the tongue, mucosa of the soft and hard palates, palatine arches, and oropharynx; areas of epithelial desquamation in the oropharynx and a confluent focus of desquamation on tip of the tongue. The patient complains of severe pain and inability to eat solid food

в адекватных количествах, а в некоторых случаях (при тяжелом течении) — на полную невозможность приема пищи (рис. 3). Присоединение вторичной инфекции утяжеляет состояние больного [18, 19].

Более совершенными классификациями лучевых мукозитов, позволяющими определить экстренность и объем лечебных мероприятий, считаются шкалы Национального института онкологии США (National Cancer Institute) и Всемирной организации здравоохранения (см. таблицу).

Таким образом, лучевой мукозит обуславливает снижение качества жизни и нутритивного статуса больных, а при III–IV степени тяжести и отсутствии адекватного лечения создается непосредственная угроза жизни пациента из-за присоединения вторичной инфекции и метаболических нарушений. Более того, развитие мукозита приводит к увеличению частоты и продолжительности вынужденных прерываний лечения. При этом доказано, что перерывы в лучевой терапии при злокачественных опухолях головы и шеи сопровождаются снижением выживаемости больных. В частности, в датском исследовании было продемонстрировано 9-процентное снижение 5-летнего локального контроля у больных раком глотки и гортани при проведении лучевой терапии в 2 этапа с интервалом в 3 нед

Сравнение шкал оценки тяжести мукозита

Comparison of grading systems for the assessment of oral mucositis severity

Степень тяжести Grade	Шкала Национального института онкологии США National Cancer Institute Common Toxicity Criteria	Шкала Всемирной организации здравоохранения World Health Organization Oral Mucositis Grading Scale
0	Симптомы отсутствуют No symptoms	Симптомы отсутствуют No symptoms
I	Безболезненные язвочки, эритема или незначительная болезненность Painless ulcers, edema, or mild soreness	Болезненность в полости рта, язвочки отсутствуют Oral soreness, no ulcers
II	Болезненная эритема, отек или язвы; сохранена возможность приема твердой пищи Painful erythema, edema or ulcers; the patient is able to eat solid food	Болезненность в полости рта с наличием изъязвлений на слизистой оболочке; возможность питания сохранена Oral soreness, mucosal ulcers; the patient is able to eat solid food
III	Болезненная эритема, отек или язвы; отсутствует возможность приема твердой пищи Painful erythema, edema or ulcers; the patient is unable to eat solid food	Сохранена возможность приема только жидкости The patient can tolerate liquid diet only
IV	Необходимо парентеральное или энтеральное питание через назогастральный зонд The patient require parenteral or enteral support through a nasogastric tube	Невозможность приема твердой и жидкой пищи Oral alimentation is impossible

[20]. В другом исследовании также было установлено, что 2-недельный перерыв статистически значимо ухудшает локальный контроль у больных злокачественными новообразованиями головы и шеи, причем увеличение общей продолжительности лечения было независимым негативным прогностическим фактором [21]. По статистическим данным, увеличение общей продолжительности лучевой терапии на 10 дней приводит к снижению 5-летней безрецидивной выживаемости в среднем на 10–20 %, при этом даже однодневный перерыв способен ухудшить локорегионарный контроль на 1,4 % [22–25]. Таким образом, адекватная профилактика и лечение лучевого мукозита у больных опухолями головы и шеи имеет огромное значение.

Строение и функции гиалуроновой кислоты

Гиалуроновая кислота – мукополисахарид, представляющий собой очень стабильный полианион линейной структуры, который состоит из 3-D-глюкуроновой кислоты и D-N-ацетилглюкозаминов, связанных между собой β -1,4- и β -1,3-гликозидными мостиками [26]. Количество дисахаридов в молекуле гиалуроновой кислоты может достигать 10 тыс. и более, при этом масса молекулы составляет около 4 млн Да, а ее протяженность – 10 мкм. Аксиальные атомы водорода образуют неполярные относительно гидрофобные участки, а расположенные по бокам цепи характеризуются полярными гидрофильными свойствами. Таким образом, молекула гиалуроновой кислоты напоминает извитую ленту, способную в 1000 раз увеличивать свою массу в водном растворе. Относительно простая по структуре молекула гиалуроновой кислоты обнаружена у всех млекопитающих, что свидетельствует о ее биологической значимости. В живых организмах гиалуроновая кислота содержится в виде соли (гиалуронана) и в больших концентрациях присутствует в соединительных тканях, в том числе в синовиальной жидкости, стекловидном теле, а также в коже и слизистых оболочках [27].

Гиалуроновая кислота выполняет ряд биологических функций, включая поддержание эластичных и вязкостных свойств соединительной ткани, участие в гидратации тканей, транспорте воды, объединении протеогликанов в супрамолекулярные комплексы во внеклеточном матриксе, а также является медиатором разъединения, митоза и миграции клеток [28]. Обладая высокой молекулярной массой, гиалуроновая кислота не всасывается при нанесении на кожу или слизистую оболочку. Вместо этого она образует тонкую светопроницаемую невидимую пленку, обладающую вязкоэластичными свойствами. Эта пленка удерживает влагу на поверхности, способствуя сохранению основных характеристик, присущих молодой и здоровой ткани, таких как гладкость, эластичность и тонус. Кроме того, гиалуроновая пленка поддерживает активность защитных механизмов ткани, препятствуя инфекционной контаминации [29] (рис. 4).

Гиалуроновая кислота также активно связывает свободные формы кислорода, постоянное воздействие которых приводит к необратимому разрушению молекул. Оксидативный стресс возникает вследствие метаболических реакций с участием кислорода и рассматривается как дисбаланс про- и антиоксидантных систем. При преобладании процессов окисления антиоксидантные системы начинают работать недостаточно эффективно, в результате чего происходит окислительное повреждение липидов, белков, углеводов и нуклеиновых кислот [30]. Когда процесс окисления затрагивает полимерные молекулы, такие как гиалуроновая кислота, происходит разрушение цепочек этих молекул (деполимеризация). Гиалуроновая

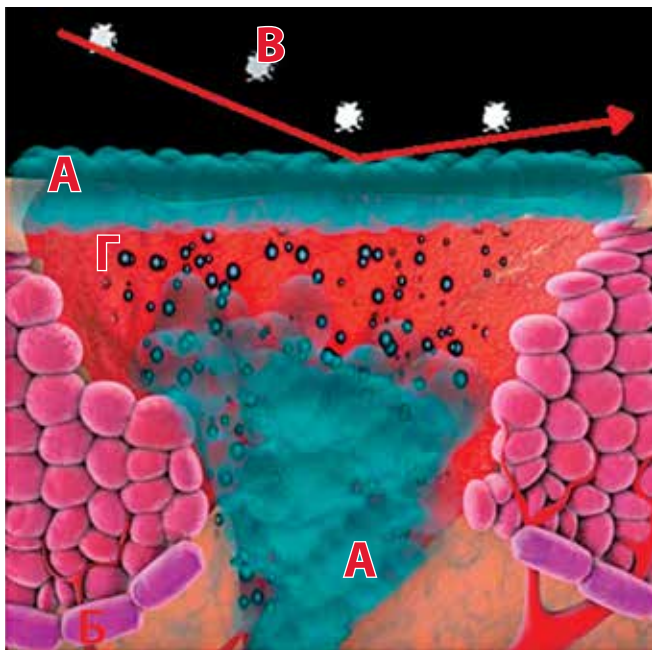


Рис. 4. Репарация слизистой оболочки под действием гиалуроновой кислоты. Гиалуроновая кислота (А) формирует защитный барьер, препятствующий проникновению инфекционных агентов (бактерий, вирусов, грибов) (В) в глубь тканей. Заполняя участки изъязвления и разрывов базальной мембраны (Б), она также способствует миграции фибробластов (Г), синтезирующих collagen, в зону повреждения, ускоряет и упорядочивает депонирование collagena, создавая условия для миграции эпителиоцитов в зону повреждения слизистой оболочки и заживления тканей*

Fig. 4. Restoration of the mucous membrane facilitated by hyaluronic acid. Hyaluronic acid (A) forms a protective barrier that prevents penetration of infectious agents (bacteria, viruses, and fungi) (B) into the tissues. By filling the areas of ulceration and basal membrane ruptures (Б), it also promotes migration of collagen-synthesizing fibroblasts (Г) in the damaged area, accelerates and regulates deposition of collagen, thereby creating optimal conditions for epithelial cell migration in the area of mucosal damage and tissue healing

*При создании рисунка использовались материалы интернет-ресурса https://www.oralscience.com/en/ingredients/hyaluronic_acid.

кислота — мощный антиоксидант, который связывает группы —ОН, защищая клетки от окислительного повреждения. При взаимодействии с радикалами кислорода молекула гиалуроновой кислоты претерпевает ряд изменений, теряя полимерную структуру, что сопровождается потерей жидкости. Гиалуроновая кислота также является важным регулятором воспалительного ответа и заживления тканей. Основной рецептор, на который она воздействует, — это CD44. Молекула CD44 находится на поверхности различных клеток, участвующих в процессе воспаления, включая лейкоциты, хондроциты, фибробласты, эндотелиальные клетки и клетки эпителия. Несмотря на отсутствие данных о точном механизме действия рецептора CD44, установлено, что он участвует в различных этапах воспаления, включая рекрутинг лимфоцитов [31]. Будучи гигрокопичной молекулой с высокоосмотическими

свойствами, гиалуроновая кислота удерживает большое количество воды и ионов, поддерживая увлажненность и тургор тканей. Ряд исследований свидетельствует о том, что это свойство гиалуроновой кислоты имеет большое значение для контроля гидратации и заживления язв слизистой оболочки полости рта [32, 33]. Необходимо отметить, что строение гиалуроновой кислоты одинаковое у всех живых организмов и во всех тканях, поэтому она не вызывает аллергических реакций и не обладает иммуногенными свойствами. Благодаря своим характеристикам, эффектам и профилю безопасности она используется в различных сферах медицины, включая эстетическую медицину, травматологию и ортопедию, стоматологию, пульмонологию [34–40].

Эффективность гиалуроновой кислоты в профилактике и лечении лучевых мукозитов

Особый интерес представляет возможность местного применения гиалуроновой кислоты с целью профилактики и лечения воспалительных изменений тканей на фоне лучевой терапии. К настоящему времени опубликованы результаты ряда лабораторных и клинических исследований, которые свидетельствуют об эффективности гиалуроновой кислоты.

В частности, в многоцентровом исследовании, проведенном N. Cirillo и соавт. [41], было изучено влияние гиалуроновой кислоты на деградацию фибробластов на фоне окислительного стресса *in vitro* и возможность применения вещества с целью профилактики мукозита полости рта *in vivo*. В эксперименте *in vitro* использовались человеческие фибробласты и эпителиоциты, полученные из тканей полости рта. Клетки инкубировались с H_2O_2 с целью индукции окислительного стресса. Исследуемую группу дополнительно обрабатывали гиалуроновой кислотой. Деградацию клеток оценивали путем анализа ДНК, активности β-галактозидазы и уровня экспрессии белков 16INK4A и α-SMA. Кроме того, определяли скорость миграции эпителиоцитов. Ученые доказали, что воздействие гиалуроновой кислоты приводило к статистически значимому уменьшению выраженности окислительного повреждения ДНК, деградации клеток и повышению скорости миграции эпителиоцитов по сравнению с показателями клеток контрольной группы. В исследовании *in vivo* на 4 пациентах, проходивших химиолучевую терапию (в среднем 32 сеанса) по поводу плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта, оценивали эффект спрея гиалуроновой кислоты как средства профилактики мукозита полости рта. У 3 пациентов симптомы мукозита отсутствовали, а у 1 больного соответствовали I степени тяжести. Необходимо отметить, что на кожных покровах, которые попадали в поле облучения и не подвергались воздействию гиалуроновой кислоты, наблюдался эпителиит (у 2 пациентов I степени тяжести

по классификации RTOG/EORTC, у 1 – II степени, у 1 – III степени).

В другом сравнительном исследовании пациенты, проходившие лучевую или химиолучевую терапию по поводу злокачественных опухолей головы и шеи (суммарная очаговая доза 30,0–71,3 Гр, разовая очаговая доза 1,8–2,6 Гр/сут), были распределены по 2 группам. В 1-й группе ($n = 83$) терапия комбинированным препаратом, содержащим гиалуроновую кислоту, вербаскозид и поливинилпирролидон, начиналась при появлении признаков мукозита, а во 2-й группе ($n = 89$) – с профилактической целью проводилась одновременно с химиолучевым лечением и продолжалась в течение 2 нед после его окончания. Оценивали частоту развития побочных эффектов II–III степени тяжести. Частота развития лучевого мукозита в 1-й и 2-й группах составила 52 и 17 % соответственно, дисфагии – 42 и 7 %, болевого синдрома – 33 и 2 %. Различия в частоте развития значимых побочных эффектов было оценено путем вычисления отношения рисков (0,19), относительного снижения рисков (0,33) и абсолютного снижения рисков между группами (0,35) [42].

Исследование, проведенное с участием 27 больных раком полости рта, носо-, рото- и гортаноглотки с лучевым мукозитом разных степеней тяжести ($\geq I$), продемонстрировало снижение выраженности болевого синдрома ($p < 0,0001$) и восстановление слизистой оболочки ($p = 0,005$) в сравнении с показателями до начала использования спрея на основе гиалуроновой кислоты. При этом клинически значимый эффект в отношении боли наблюдался уже спустя 2 ч с момента использования препарата, а в отношении состояния слизистой оболочки – через 72 ч, через 14 дней полное исчезновение симптомов зарегистрировано в 77,8 % случаев [43].

Таким образом, на основании имеющихся данных можно судить о высокой эффективности гиалуроновой кислоты как средства профилактики и лечения мукозита у больных злокачественными опухолями головы и шеи, проходящих консервативное лечение.

Обсуждение

Мукозит полости рта – наиболее частое и тяжелое осложнение консервативного лечения злокачественных опухолей орофарингеальной зоны, оказывающее заметное влияние на качество жизни, эффективность лечения пациентов и его стоимость [8, 9, 25, 44]. Несмотря на это, стандартизированное и универсальное средство для профилактики и лечения этого побочного эффекта до сих пор не разработано. Как правило, в этих целях используется комплексный подход.

Адекватный уход за полостью рта, отказ от курения и потребления алкоголя считаются наиболее эффективными методами профилактики лучевого мукозита, так как патологические процессы во рту, такие как

ксеростомия, кариес, пульпиты, заболевания пародонта, ассоциированы с бактериальной колонизацией и утяжелением мукозита [18, 45, 46]. Однако поддержания гигиены полости рта зачастую оказывается недостаточно, в связи с чем для профилактики и лечения приходится использовать различные местные и системные препараты. В частности, амифостин оказывает цитопротекторное, антиоксидантное действие и связывает свободные радикалы [47], гранулоцитарно-моноцитарный колониестимулирующий фактор В стимулирует пролиферацию кератиноцитов и заживление ран слизистой оболочки [48, 49], а глутамин продемонстрировал преимущество в снижении выраженности мукозита орофарингеальной зоны и болевого синдрома в рандомизированных контролируемых исследованиях [50, 51].

В качестве препаратов местного действия назначают β -каротин и простагландин E2 [52–55].

К физическим методам профилактики лучевого мукозита полости рта относятся применение гелий-неонового лазера и экранирование различных участков полости рта с использованием капп и иных приспособлений [46].

Для контроля боли также используются местные и системные анальгетики, включая лидокаин, дифенилгидрамин, морфин и ингибиторы циклооксигеназы-2 [46, 56, 57].

Антисептическим, антибактериальным, противовоспалительным эффектом обладают настои ромашки и шалфея, которые также препятствуют ангиоспазму [58]. В качестве симптоматических и одновременно патогенетических средств целесообразно использовать ретинол (витамин А) и токоферол (витамин Е). Витамин А и его производные активируют пролиферацию эпителия и ингибируют воспалительные процессы, а токоферол снижает выраженность оксидативного повреждения слизистой оболочки полости рта [59, 60].

При присоединении вторичной инфекции показаны противогрибковые препараты, включая флуконазол, клотримазол и амфотерицин В [16, 46, 61], антибиотики широкого спектра действия, оказывающие воздействие на грамположительные и грамотрицательные бактерии: кифлоксацин, ампициллин и тобрамицин [18], а также противовирусные средства, преимущественно против вируса простого герпеса I типа и *Vari-cella Zoster* [62].

Сегодня продолжается поиск эффективного, универсального и безопасного средства профилактики и лечения химиолучевого мукозита орофарингеальной зоны с учетом патогенеза данного состояния. Этим препаратом может оказаться гиалуроновая кислота, которая активно и успешно используется в различных областях медицины [34–40].

Благодаря своим свойствам и функциям гиалуроновая кислота способна воздействовать почти на все основные звенья патогенеза лучевого мукозита.

В частности, связывая активные формы кислорода, гиалуроновая кислота подавляет фазу инициации лучевого мукозита, препятствуя окислительному повреждению липидов, белков, углеводов, а также ДНК в клетках, благодаря чему сохраняется жизнеспособность эпителиоцитов и фибробластов в подслизистой основе, блокируется апоптоз [13, 15, 31, 41].

Кроме того, молекула гиалуроновой кислоты способна ингибировать сигнальную фазу мукозита, так как она связывается с рецептором CD44, подавляя рекрутинг лейкоцитов, опосредованно снижая выработку провоспалительных цитокинов, которая вызывает фиброз подслизистой основы и снижение репаративных возможностей слизистой оболочки [31, 35].

Результаты исследований также свидетельствуют о том, что после аппликаций гиалуроновой кислоты происходит ускоренное ремоделирование внеклеточного матрикса за счет активации фибробластов, синтезирующих коллаген. При этом депонирование коллагена становится более упорядоченным, создаются условия для ускоренной миграции эпителиоцитов в зону повреждения слизистой оболочки [41, 63, 64]. Таким образом, гиалуроновая кислота стимулирует фазу заживления (см. рис. 4).

Более того, благодаря высокой осмотической активности и вязкостным свойствам гиалуроновая кислота образует физический барьер между окружающей средой и подлежащими тканями, препятствуя адгезии инфекционных агентов и блокируя нервные окончания. В результате снижается выраженность болевого синдрома и происходит активация репаративных процессов [65–67].

Заключение

Опубликованные в научной литературе данные подтверждают целесообразность и эффективность использования гиалуроновой кислоты в профилактике и лечении мукозита полости рта. Учитывая вышесказанное и легкость применения гиалуроновой кислоты, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration) в 2001 г. утвердило гиалуроновую кислоту как вещество класса I для использования с целью лечения боли при мукозитах.

Благодаря своему строению, низкой абсорбции тканями, биоразлагаемости безопасность гиалуроновой кислоты у неонкологических пациентов не вызывает сомнений и научно доказана. Тем не менее это вещество ингибирует действие активных форм кислорода и подавляет окислительный стресс, который является одним из важных звеньев механизма противоопухолевого эффекта лучевой терапии, поэтому безопасность применения данного препарата у пациентов со злокачественными опухолями орофарингеальной зоны требует дополнительных исследований. Несмотря на отсутствие более крупных рандомизированных контролируемых исследований, имеющиеся данные, полученные в экспериментах и клинических протоколах *in vivo* и *in vitro*, указывают на возможность достижения быстрого и значимого эффекта от применения гиалуроновой кислоты с целью профилактики и лечения мукозита у больных опухолями головы и шеи на фоне химиолучевого лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Globocan 2018 Latest global cancer data. Available at: <https://www.iarc.fr/infographics/globocan-2018-latest-global-cancer-data/>.
- Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2018. С. 11, 12, 17. Доступно по: http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2017.pdf. [Malignant tumors in Russia in 2017 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertzena, 2018. Pp. 11, 12, 17. (In Russ.) Available at: http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2017.pdf].
- Pivot X., Felip E., ESMO Guidelines Working Group. Squamous cell carcinoma of the head and neck: ESMO clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2008;19 Suppl 2:ii79–80. DOI: 10.1093/annonc/mdn097.
- Матякин Е.Г., Подвязников С.О. Онкология: справочник практического врача. Под ред. И.В. Поддубной. М.: МЕДпресс-информ, 2009. С. 162, 163. [Matyakin E.G., Podvyaznikov S.O. *Oncology: handbook for physicians*. Ed. by I.V. Poddubnaya. Moscow: MEDpress-inform, 2009. Pp. 162, 163. (In Russ.)].
- Терапевтическая радиология: национальное руководство. Под ред. А.Д. Каприна, Ю.С. Мардынского. М.: Гэотар-Медиа, 2018. 704 с. [Therapeutic radiology: national guidelines. Ed. by A.D. Kaprin, Yu.S. Mardynsky. Moscow: Geotar-Media, 2018. 704 p. (In Russ.)].
- Barnett G.C., West C.M., Dunning A.M. et al. Normal tissue reactions to radiotherapy: towards tailoring treatment dose by genotype. *Nat Rev Cancer* 2009;9(2):134–42. DOI: 10.1038/nrc2587.
- Stone H.B., Coleman C.N., Anscher M.S., McBride W.H. Effects of radiation on normal tissue: consequences and mechanisms. *Lancet Oncol* 2003;4(9):529–36.
- Сокуренок В.П., Коротова Л.И., Бочкарева Т.Н. Опыт конформной лучевой терапии больных с опухолями орофарингеальной зоны. *Медицинская физика* 2009;(1):39–45. [Sokurenko V.P., Korytova L.I., Bochkareva T.N. The experience of conformal radiation therapy treatment of patients with oropharyngeal cancer. *Meditinskaya fizika = Medical Physics* 2009;(1):39–45. (In Russ.)].
- Li Y., Taylor J.M., Ten Haken R.K., Eisbruch A. The impact of dose on parotid salivary recovery in head and neck cancer patients treated with radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67(3):660–9. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2006.09.021.
- Rosenthal D.I., Trotti A. Strategies for managing radiation-induced mucositis in head and neck cancer. *Semin Radiat Oncol* 2009;19(1):29–34. DOI: 10.1016/j.semradonc.2008.09.006.
- Campos M.I., Campos C.N., Aarestrup F.M., Aarestrup B.J. Oral mucositis in cancer treatment: natural history, prevention and treatment. *Mol Clin Oncol*

- 2014;2(3):337–40.
DOI: 10.3892/mco.2014.253.
12. Otmani N. Oral and maxillofacial side effects of radiation therapy on children. *J Can Dent Assoc* 2007;73(3):257–61.
 13. Redding S.W. Cancer therapy-related oral mucositis. *J Dent Educ* 2005;69(8):919–29.
 14. Barasch A., Coke J.M. Cancer therapeutics: an update on its effects on oral health. *Periodontol* 2000 2007;44:44–54.
DOI: 10.1111/j.1600-0757.2006.00199.x.
 15. Sonis S.T. The pathobiology of mucositis. *Nat Rev Cancer* 2004;4(4):277–84.
DOI: 10.1038/nrc1318.
 16. Handschel J., Prott F.J., Sunderkötter C. et al. Irradiation induces increase of adhesion molecules and accumulation of beta2-integrin-expressing cells in humans. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45(2):475–81.
DOI: 10.1016/s0360-3016(99)00202-3.
 17. Hancock P.J., Epstein J.B., Sadler G.R. Oral and dental management related to radiation therapy for head and neck cancer. *J Can Dent Assoc* 2003;69(9):585–90.
 18. Köstler W.J., Hejna M., Wenzel C., Zielinski C.C. Oral mucositis complicating chemotherapy and/or radiotherapy: options for prevention and treatment. *CA Cancer J Clin* 2001;51(5):290–315.
 19. Mallick S., Benson R., Rath G.K. Radiation induced oral mucositis: a review of current literature on prevention and management. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2016;273(9):2285–93.
DOI: 10.1007/s00405-015-3694-6.
 20. Overgaard J., Hjeltn-Hansen M., Johansen L.V., Andersen A.P. Comparison of conventional and split-course radiotherapy as primary treatment in carcinoma of the larynx. *Acta Oncol* 1988;27(2):147–52.
DOI: 10.3109/02841868809090334.
 21. Van den Bogaert W., Van der Leest A., Rijnders A. et al. Does tumor control decrease by prolonging overall treatment time or interrupting treatment in laryngeal cancer? *Radiother Oncol* 1995;36(3):177–82.
DOI: 10.1016/0167-8140(95)01597-a.
 22. Maciejewski B., Preuss-Bayer G., Trott K.R. The influence of the number of fractions and of OTT on local control and late complication rate in squamous cell carcinoma of the larynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983;9(3):321–8.
DOI: 10.1016/0360-3016(83)90290-0.
 23. Maciejewski B., Withers H.R., Taylor J.M., Hliniak A. Dose fractionation and regeneration in radiotherapy for cancer of the oral cavity and oropharynx: tumor dose-response and repopulation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;16(3):831–43.
DOI: 10.1016/0360-3016(89)90503-8.
 24. Fowler J.F., Lindstrom M.J. Loss of local control with prolongation in radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;23(2):457–67.
DOI: 10.1016/0360-3016(92)90768-d.
 25. Yao J.J., Jin Y.N., Wang S.Y. et al. The detrimental effects of radiotherapy interruption on local control after concurrent chemoradiotherapy for advanced T-stage nasopharyngeal carcinoma: an observational, prospective analysis. *BMC Cancer* 2018;18(1):740.
DOI: 10.1186/s12885-018-4495-2.
 26. Atkins E.D., Sheehan J.K. Structure for hyaluronic acid. *Nat New Biol* 1972;235(60):253–4.
DOI: 10.1038/newbio235253a0.
 27. Ialenti A., Di Rosa M. Hyaluronic acid modulates acute and chronic inflammation. *Agents Actions* 1994;43(1–2):44–7. DOI: 10.1007/bf02005763.
 28. Fraser J.R., Laurent T.C., Laurent U.B. Hyaluronan: its nature, distribution, functions and turnover. *J Intern Med* 1997;242(1):27–33.
DOI: 10.1046/j.1365-2796.1997.00170.x.
 29. Necas J., Bartosikova L., Brauner P., Kolar J. Hyaluronic acid (hyaluronan): a review. *Vet Med* 2008;53:397–411.
 30. Uttara B., Singh A.V., Zamboni P., Mahajan R.T. Oxidative stress and neurodegenerative diseases: a review of upstream and downstream antioxidant therapeutic options. *Curr Neuropharmacol* 2009;7(1):65–74.
DOI: 10.2174/157015909787602823.
 31. Wolny P.M., Banerji S., Gounou C. et al. Analysis of CD44-hyaluronan interactions in an artificial membrane system: insights into the distinct binding properties of high and low molecular weight hyaluronan. *J Biol Chem* 2010;285(39):30170–80.
DOI: 10.1074/jbc.M110.137562.
 32. Termeer C., Benedix F., Sleeman J. et al. Oligosaccharides of hyaluronan activate dendritic cells *via* toll-like receptor 4. *J Exp Med* 2002;195(1):99–111.
 33. Forteza R., Lieb T., Aoki T. et al. Hyaluronan serves a novel role in airway mucosal host defense. *FASEB J* 2001;15(12):2179–86.
DOI: 10.1096/fj.01-0036com.
 34. Jentsch H., Pomowski R., Kundt G., Gocke R. Treatment of gingivitis with hyaluronan. *J Clin Periodontol* 2003;30(2):159–64.
DOI: 10.1034/j.1600-051x.2003.300203.x.
 35. Nolan A., Baillie C., Badminton J. et al. The efficacy of topical hyaluronic acid in the management of recurrent aphthous ulceration. *J Oral Pathol Med* 2006;35(8):461–5.
DOI: 10.1111/j.1600-0714.2006.00433.x.
 36. Rodriguez-Merchan E.C. Intra-articular injections of hyaluronic acid and other drugs in the knee joint. *HSS J* 2013;9(2):180–2.
DOI: 10.1007/s11420-012-9320-x.
 37. Migliore A., Granata M. Intra-articular use of hyaluronic acid in the treatment of osteoarthritis. *Clin Interv Aging* 2008;3(2):365–9.
 38. Ciofalo A., Zambetti G., Altissimi G. et al. Pathological and cytological changes of the nasal mucosa in acute rhinosinusitis: the role of hyaluronic acid as supportive therapy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2017;21(19):4411–8.
 39. Migliore A., Massafra U., Frediani B. et al. HyalOne in the treatment of symptomatic hip OA – data from the ANTIAGE register: seven years of observation. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2017;21(7):1635–44.
 40. Caporossi A., Baiocchi S., Sforzi C., Frezzotti R. Healon GV *versus* Healon in demanding cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 1995;21(6):710–3.
DOI: 10.1016/s0886-3350(13)80572-x.
 41. Cirillo N., Vicidomini A., McCullough M. et al. A hyaluronic acid-based compound inhibits fibroblast senescence induced by oxidative stress *in vitro* and prevents oral mucositis *in vivo*. *J Cell Physiol* 2015;230(7):1421–9.
DOI: 10.1002/jcp.24908.
 42. Di Franco R., Muto M., Ravo V. et al. Oral mucositis related to radiotherapy for head and neck cancer: evaluation of the effectiveness of a new anti-inflammatory product containing verbascoside, polyvinylpyrrolidone, hyaluronic acid (Mucocyte). *Pharm Anal Acta* 2014;5:312.
DOI: 10.4172/2153-2435.1000312.
 43. Colella G., Cannavale R., Vicidomini A. et al. Efficacy of a spray compound containing a pool of collagen precursor synthetic aminoacids (L-proline, L-leucine, L-lysine and glycine) combined with sodium hyaluronate to manage chemo/radiotherapy-induced oral mucositis: preliminary data of an open clinical trial. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2010;23(1):143–51.
DOI: 10.1177/039463201002300113.
 44. Peterman A., Cella D., Glandon G. et al. Mucositis in head and neck cancer: economic and quality-of-life outcomes. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001;(29):45–51.
DOI: 10.1093/oxfordjournals.jncimonographs.a003440.
 45. 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.
 46. Maria O.M., Eliopoulos N., Muanza T. Radiation-induced oral mucositis. *Front Oncol* 2017;7:89.
DOI: 10.3389/fonc.2017.00089.
 47. Praetorius N.P., Mandal T.K. Alternate delivery route for amifostine as a radio-/chemo-protecting agent. *J Pharm Pharmacol* 2008;60(7):809–15.
DOI: 10.1211/jpp.60.7.0001.
 48. 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: a multicenter open randomized phase III study. *Med Oncol* 2005;22(3):247–56. DOI: 10.1385/MO:22:3:247.
49. Henke M., Alfonsi M., Foa P. et al. Palifermin decreases severe oral mucositis of patients undergoing postoperative radiochemotherapy for head and neck cancer: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 2011;29(20):2815–20. DOI: 10.1200/JCO.2010.32.4103.
 50. 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):33–9. DOI: 10.3892/or.2014.3564.
 51. 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):8–12. DOI: 10.4103/2278-330X.126501.
 52. Mills E.E. The modifying effect of beta-carotene on radiation and radiotherapy and chemotherapy induced oral mucositis. *Br J Cancer* 1988;57(4):416–7. DOI: 10.1038/bjc.1988.94.
 53. Mose S., Adamietz I.A., Saran F. et al. Can prophylactic application of immunoglobulin decrease radiotherapy-induced oral mucositis? *Am J Clin Oncol* 1997;20(4):407–11. DOI: 10.1097/0000421-199708000-00018.
 54. Labar B., Mrsić M., Pavletić Z. et al. Prostaglandin E2 for prophylaxis of oral mucositis following BMT. *Bone Marrow Transplant* 1993;11(5):379–82.
 55. Kühner I., Kuzmits R., Linkesch W., Ludwig H. Topical PGE2 enhances healing of chemotherapy-associated mucosal lesions. *Lancet* 1986;1(8481):623.
 56. LeVêque F.G., Parzuchowski J.B., Farinacci G.C. et al. Clinical evaluation of MGI 209, an anesthetic, film-forming agent for relief from painful oral ulcers associated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 1992;10(12):1963–8. DOI: 10.1200/JCO.1992.10.12.1963.
 57. 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.
 58. Dos Reis P.E., Ciol M.A., de Melo N.S. et al. Chamomile infusion cryotherapy to prevent oral mucositis induced by chemotherapy: a pilot study. *Support Care Cancer* 2016;24:4393–8.
 59. Cohen G., Elad S., Or R. et al. The use of tretinoin as oral mucositis prophylaxis in bone marrow transplantation patients: a preliminary study. *Oral Dis* 1997;3(4):243–6.
 60. Ferreira P.R., Fleck J.F., Diehl A. et al. Protective effect of alpha-tocopherol in head and neck cancer radiation-induced mucositis: a double-blind randomized trial. *Head Neck* 2004;26(4):313–21. DOI: 10.1002/hed.10382.
 61. Nicolatou-Galitis O., Velegraki A., Sotiropoulou-Lontou A. et al. Effect of fluconazole antifungal prophylaxis on oral mucositis in head and neck cancer patients receiving radiotherapy. *Support Care Cancer* 2006;14(1):44–51. DOI: 10.1007/s00520-005-0835-2.
 62. Prelack M.S., Patterson K.R., Berger J.R. Varicella zoster virus rhombencephalomyelitis following radiation therapy for oropharyngeal carcinoma. *J Clin Neurosci* 2016;25:164–6. DOI: 10.1016/j.jocn.2015.09.009.
 63. Kielty C.M., Whittaker S.P., Grant M.E., Shuttleworth C.A. Type VI collagen microfibrils: evidence for a structural association with hyaluronan. *J Cell Biol* 1992;118(4):979–90. DOI: 10.1083/jcb.118.4.979.
 64. Rooney P., Kumar S. Inverse relationship between hyaluronan and collagens in development and angiogenesis. *Differentiation* 1993;54(1):1–9.
 65. Buchsel P.C. Polyvinylpyrrolidone-sodium hyaluronate gel (Gelclair): a bioadherent oral gel for the treatment of oral mucositis and other painful oral lesions. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2008;4(11):1449–54. DOI: 10.1517/17425255.4.11.1449.
 66. Soldati D., Rahm F., Pasche P. Mucosal wound healing after nasal surgery. A controlled clinical trial on the efficacy of hyaluronic acid containing cream. *Drugs Exp Clin Res* 1999;25(6):253–61.
 67. Cantor J.O., Nadkarni P.P. Hyaluronan: the Jekyll and Hyde molecule. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2006;5(4):257–60.

Вклад авторов

Ю.В. Алымов, А.В. Игнатова: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи; А.М. Мудунов, С.Б. Алиева, А.М. Аванесов: научное редактирование статьи; Р.Р. Каледин: обзор публикаций по теме статьи, предоставление графического материала.

Authors' contributions

Yu.V. Alymov, A.V. Ignatova: reviewing of publications of the article's theme, article writing; A.M. Mudunov, S.B. Alieva, A.M. Avanesov: scientific editing of the article; R.R. Kaledin: reviewing of publications of the article's theme, providing graphic material.

ORCID авторов/ORCID of authors

Ю.В. Алымов/Yu.V. Alymov: <https://orcid.org/0000-0002-6851-9867>
 А.М. Мудунов/A.M. Mudunov: <https://orcid.org/0000-0003-1255-5700>
 С.Б. Алиева/S.B. Alieva: <https://orcid.org/0000-0002-6835-5567>
 А.В. Игнатова/A.V. Ignatova: <https://orcid.org/0000-0002-6796-0968>
 А.М. Аванесов/A.M. Avanesov: <https://orcid.org/0000-0003-4068-7698>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Статья опубликована при поддержке компании «РИВЬЕРА БИОТЕК».

Financing. The article was published with the support of RIVIERA BIOTECH.

Статья поступила: 14.06.2019. Принята к публикации: 03.09.2019.

Article submitted: 14.06.2019. Accepted for publication: 03.09.2019.