

УДК 616-006

Применение биополимерных материалов для направленного подведения лекарств в терапии сопровождения лучевого лечения больных с опухолями головы и шеи

Бойко А.В.¹, Геворков А.Р.¹, Олтаржевская Н.Д.², Швец В.И.³, Шашков С.В.¹

¹ Городское бюджетное учреждение здравоохранения «Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А.Герцена» — филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3

² ООО «Колетекс». 115093, Москва, ул. Павловская, д. 1, нежилые помещения № 4-6

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский технологический университет» (Институт тонких химических технологий имени М.В.Ломоносова) Министерства образования и науки Российской Федерации. 119454, Москва, пр. Вернадского, д. 78

В работе освещены основные вопросы эффективности и переносимости лучевого и химиолучевого лечения больных опухолями головы и шеи. Представлен спектр побочных эффектов и затронуты ключевые аспекты терапии сопровождения. Особое внимание уделено роли местной ранозаживляющей терапии в борьбе с мукозитом и дерматитом в рамках обеспечения оптимальных сроков лучевой терапии, а также сохранения качества жизни пациентов на всех этапах их лечения и реабилитации. Отдельно описаны возможности эффективной местной доставки лекарственных средств путем применения отечественных биополимерных наноматериалов. Так, использование биополимера альгината натрия в качестве матрицы в сочетании с деринатом позволило получить необходимый ранозаживляющий эффект, а добавление других лекарственных наделило препарат противомикробным, обезболивающим, антиоксидантным, либо радиомодифицирующим действием. Применение адекватной терапии сопровождения с ранозаживляющим компонентом позволяет соблюдать оптимальные сроки лечения, что было достоверно показано на собственном опыте.

Ключевые слова: опухоли головы и шеи, лучевая терапия, биополимерные наноматериалы, сопроводительная терапия.

Для цитирования: Бойко А.В., Геворков А.Р., Олтаржевская Н.Д., Швец В.И., Шашков С.В. Применение биополимерных материалов для направленного подведения лекарств в терапии сопровождения лучевого лечения больных с опухолями головы и шеи. Патогенез. 2018; 16(1):76–82

DOI: 10.25557/2310-0435.2018.01.76-82

Для корреспонденции: Геворков Артем Рубенович, e-mail: torsurg@mail.ru

Финансирование. Исследование не имеет спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 15.11.2017

Biopolymeric materials for targeted drug delivery in the therapy accompanying radiation treatment of patients with head and neck tumors

Boyko A.V.¹, Gevorgov A.R.¹, Oltarzhetskaya N.D.², Shvets V.I.³, Shashkov S.V.¹

¹ P.A. Gertsen Moscow Research Institute of Oncology, 2nd Botkinskiy Proezd 3, Moscow 125284, Russian Federation

² Koletex Ltd, Pavlovskaya Str. 21, Non-Residential Premises 4-6, Moscow 115093, Russian Federation

³ M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies at the Moscow Technological University, Prospekt Vernadskogo 78, Moscow 119454, Russian Federation

The study highlighted major aspects of efficacy and tolerability of radiation and chemoradiation treatment in patients with head and neck tumors. A range of side effects is presented and key aspects of supportive care are discussed. Particular attention was paid to local wound healing as the main cure for mucositis and dermatitis and key factor for optimal timing of radiotherapy as well as to preserving patients' quality of life. Possibilities for effective local drug delivery using biopolymeric nanomaterials are described. Thus, the use of biopolymeric sodium alginate as a matrix in combination with derinate allowed to achieve the required wound-healing effect. Addition of other drugs provided anti-infection, analgesic, antioxidant or radiomodifying effects. Appropriate supportive therapy in combination with a wound healing component allows to adhere to the optimal treatment duration, as our experience has convincingly demonstrated.

Key words: head and neck tumors, radiotherapy, biopolymeric nanomaterials, supportive care.

For citation: Boyko A.V., Gevorkov A.R., Oltarzhevskaya N.D., Shvets V.I., Shashkov S.V. [Biopolymeric materials for targeted administration of drugs in the therapy accompanying radiation treatment of patients with head and neck tumor]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2018; 16(1): 76–82 (in Russian)

DOI: 10.25557/2310-0435.2018.01.76-82

For correspondence: Gevorkov Artem Rubenovich, e-mail: torsurg@mail.ru

Funding. The study had no sponsorship.

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

Received: 15.11.2017

Опухоли головы и шеи представляют собой значительную группу злокачественных новообразований, которые нередко диагностируются на поздних стадиях и требуют комбинированных и комплексных подходов к лечению. В России за последние 5 лет наблюдаются тенденции к росту заболеваемости новообразованиями полости рта и глотки — с 23,1 до 26 и с 10,1 до 11,5 случаев на 100 000 населения соответственно [1, 2]. Причем в 2015 году у 60,7% из 8184 больных с опухолями полости рта и у 80,6% из 4940 пациентов с поражением глотки были исходно выявлены III-IV стадии процесса. Для злокачественных новообразований головы и шеи характерно местное распространение опухолевого процесса за счет выхода за пределы органа и вовлечения соседних структур, что во многом определяет тактику лечения и прогноз течения заболевания. Отличительной особенностью является склонность к лимфогенному регионарному метастазированию с этапным поражением групп узлов. Таким образом, особое значение имеет адекватное применение таких локальных методов, как лучевая терапия. При этом перед онкологами стоит не только задача излечения от онкологического процесса, но и реабилитации, социальной адаптации и сохранения высокого качества жизни больных.

Эффективность лучевой терапии обусловлена радиочувствительностью опухолей орофарингеальной зоны, внедрением технологий точного подведения ионизирующего излучения (3D конформная лучевая терапия, IMRT и др.), а также применением новых способов радиомодификации. Комбинация лучевого и лекарственного лечения на сегодняшний день является стандартом при ведении больных с местно распространенными опухолями головы и шеи, поскольку позволяет обеспечить хорошие показатели локорегионарного контроля, общей и безрецидивной выживаемости пациентов [3–5]. Преимущество сочетания ионизирующего излучения с лекарственной модификацией было достоверно показано за последние 15 лет в ряде крупных рандомизированных исследований [4, 6–8]. Обратной стороной являются побочные эффекты проводимого сочетанного лучевого и лекарственного лечения, в том числе гепато-, нефро- и гематологическая токсичность системной химиотерапии, а также потенцирование лучевых реакций. Традиционно используемые методы системного подведения лекарств к опухоли не позволяют ограничить их локализацию зоной опухолевого поражения, что приводит к снижению концентрации препарата в новообразовании и, соответственно, к снижению эффективности терапии, а также побочному их действию в здоровых тканях. Таким образом, особый интерес представляет локальная направленная доставка противоопухолевых препаратов.

Эволюция лучевой и лекарственной терапии с внедрением все более агрессивных методов привела к повышению эффективности противоопухолевого воздействия, но в то же время и высокому риску проявления побочных

эффектов, приводящих к снижению качества жизни пациентов, а иногда к глубокой инвалидизации и даже смерти [9–14]. В свете сказанного особую роль играет индивидуальный подбор терапии сопровождения, позволяющей не только успешно провести лечение в полном объеме, но и обеспечить реабилитацию и сохранение качества жизни пациента.

Поскольку лучевая терапия является локальным методом, побочные эффекты при лечении опухолей головы и шеи, за исключением общей слабости, также носят местный характер и ограничиваются облучаемой областью. Наиболее распространенной лучевой реакцией, возникающей в ходе лучевой терапии у больных опухолями головы и шеи, является лучевой мукозит (эпителиит), возникающий более чем у 60% пациентов при проведении стандартного режима фракционирования и практически у 100% больных при нетрадиционных режимах или химиолучевой терапии [15–18]. Зарубежные радиотерапевты отмечают, что более чем в 40% при проведении облучения с лекарственной модификацией развиваются побочные эффекты тяжелой степени [12, 19–23]. Согласно отечественным данным, частота тяжелых лучевых реакций, как правило, не превышает 10–20% [24, 25]. Другим частым побочным эффектом облучения является дерматит в области воздействия ионизирующего излучения, возникающий в той или иной степени более чем у 90% больных [26–28]. Эту проблему отечественные специалисты считают не менее актуальной [29, 30]. Мукозит и дерматит играют ключевую роль в переносимости лучевой терапии по поводу рака головы и шеи, а также значительно влияют на качество жизни больных в процессе лечения и после его завершения. Необходимо отметить, что спектр ранних побочных эффектов значительно шире и также включает ксеростомию, накопление вязкого секрета, дисгезию, дисфагию, одинофагию, алопецию в области облучения, осиплость, присоединение вторичной инфекции в области облучения или в результате аспирации. Позже в зависимости от области облучения и лучевой нагрузки на здоровые ткани может наблюдаться ксеростомия, дисгезия, дисфагия, повышенный риск аспирации, дисфункция щитовидной железы, тризм, остеонекроз, кариес, трофические язвы слизистой оболочки и кожи, лимфостаз, катаракта, снижение слуха, стриктура пищевода [31, 32]. Побочные эффекты во многом взаимосвязаны патогенетически и провоцируют друг друга, причем неадекватное ведение пациента с ранними лучевыми реакциями может приводить к поздним лучевым повреждениям [33–36].

Результаты лучевого и химиолучевого лечения больных опухолями головы и шеи, неотъемлемо связаны с проведением адекватной сопроводительной терапии, в том числе нутритивной поддержки, ранозаживляющей терапии, своевременной профилактики и лечения вторичной инфекции, постоянного контакта и психологической поддержки пациентов, а также адекватного обезболивания. При этом анальгезирующая терапия требуется

в связи с болевым синдромом, развивающимся как в результате опухолевого поражения, так и вследствие возникающих в процессе терапии лучевых реакций.

Мукозит (эпителиит) верхних отделов дыхательной и пищеварительной системы представляет собой основной побочный эффект при лучевой терапии опухолей головы и шеи. Его проявления затрудняют прием пищи, а также речь и даже открытие рта. В настоящее время эффективной профилактики мукозитов не существует, так что основную роль играет адекватная сопроводительная терапия. В то же время, важной мерой первичной профилактики лучевых реакций является рациональное дозиметрическое планирование и точная реализация плана облучения в пределах толерантности нормальных тканей.

Развитие и течение местных лучевых реакций характеризуется определенной фазностью. В интервале доз от 10 до 20 Гр возникают гиперемия и отек слизистой, соответствующие I стадии мукозита СТСАЕ. По мере увеличения доз до 30 Гр при химиолучевом лечении нередко развивается сливная форма, соответствующая III стадии [37–39]. Сливной мукозит, как наиболее выраженное проявление местной лучевой реакции, обычно сопровождается сильными болями, затрудняющими речь и прием пищи, позывами к рвоте, а в отдельных случаях приводит к ухудшению общего состояния и гипертермии. Кроме того, дефекты слизистой оболочки могут стать входными воротами для оппортунистических инфекций, например кандидоза [31, 40]. Спустя 1,5–2 недели по окончании лучевой терапии проявления реакции слизистых обычно купируются. Вкусовые ощущения восстанавливаются через 1–2 месяца, а слюноотделение — через 2–5 месяцев, но иногда и в более поздние сроки.

С момента проявлений лучевого эпителиита и до полного стихания реакций показано применение ранозаживляющих местных средств (гели, раствор мочевины и др.). При наличии болевого синдрома применяют местные и системные обезболивающие средства [18]. Чаще всего требуется назначение опиатов, причем следует обратить внимание на трансдермальные формы их применения [31]. Адекватное питание и поддержание водного баланса является жизненно важным. Особую роль играет сбалансированность приема пищи, что отражает поддержание стабильного веса. Присоединение оппортунистической инфекции в полости рта и глотке, будь то грибковая инвазия или бактериальная инфекция, требует своевременно назначения антибиотической терапии.

В постлучевом периоде нормальные ткани, подвергшиеся облучению, очень ранимы, поэтому в ранние сроки не рекомендуется выполнение инвазивных диагностических процедур и биопсии без крайней необходимости. Показан подбор диеты, при необходимости в сочетании с противорефлюксными препаратами [15, 41].

Лучевой дерматит кожи головы и шеи представляет собой частый побочный эффект при лучевой терапии опухолей головы и шеи. Его проявления во многом недооценены, однако на самом деле значительно влияют на переносимость лечения и качество жизни пациентов [42–44]. Местные лучевые реакции кожи челюстно-лицевой области проявляются в основном в виде эритемы и сухого эпидермита, возникающих на дозах более 20 Гр. При их возникновении перерыва в лечении не требуется, поскольку купируются они самостоятельно, либо при местной ранозаживляющей терапии. При облучении ме-

тастатических узлов на шее и подведении СОД 50 Гр дерматит бывает более выраженным и достигает степени влажного эпидермита.

С момента проявлений лучевого дерматита и до полного стихания реакций показано применение ранозаживляющих местных средств (гели, метилурациловая мазь, рибофлавин), а также солнцезащитных средств. Кожу необходимо оберегать от трения и раздражения. Характерной чертой развития тяжелых лучевых дерматитов является длительное, прогрессирующее и, нередко, рецидивирующее течение, нарушения микроциркуляции, трофических и обменных процессов в облученных тканях. Дефекты кожи могут стать входными воротами для оппортунистических инфекций, например, *Staphylococcus aureus* [28].

Таким образом, очевидно, что ранозаживляющая терапия является ключевым компонентом терапии сопровождения в рамках борьбы с лучевым мукозитом и дерматитом.

На сегодняшний день возможности ранозаживляющей терапии, в том числе локальных ее вариантов, ограничены, а вопрос выбора и эффективной локальной доставки лекарственных средств актуален как никогда. Комбинация носителя с различными лекарственными агентами позволила не только внедрить принципиально новые методики ранозаживляющей терапии, но и дополнить их противомикробным, обезболивающим, антиоксидантным и радиомодифицирующим действием, в зависимости от цели применения средства [45].

Технологические решения предполагают использование наночастиц с размерами от 50 до 200 нм (ряд исследований указывает от 10 до 300 нм, что связывается с возможностью проникновения через биологические барьеры) и специфичностью к большинству опухолевых тканей. Подбирая размеры и поверхностные свойства транспортных частиц, усложняя их модификацию, меняя заряд, учитывая характер связи с лекарством и т.д., возможно направленно влиять на высвобождение лекарственного вещества [46] в поврежденные ткани.

Учитывая большие технологические сложности, возникающие при создании лекарственных форм для направленной доставки к очагу поражения с помощью описанных выше приемов, остановимся на способе, предложенном [47] и заключающемся в использовании биополимера альгината натрия в качестве матрицы — переносчика лекарств. Исследования гидрогеля на основе альгината натрия методом фотонно-корреляционной микроскопии (Vectan Counter, 648 нм) показало, что в нем присутствуют частицы нанодиапазона в количестве 80–90%. Введение в такой гель субстанции лекарств позволяет говорить о нем как о лечебном наногеле, который можно максимально направленно подводить к очагу поражения, используя ректальное, орофарингеальное, вагинальное апплицирование на слизистых поверхностях. Иными словами, альгинатный наногель является «депо», контейнером для введенного в него лекарства. Отметим отсутствие химического связывания в системе полимер-лекарство и роль альгината как защитного коллоида (по отношению к лекарству), предотвращающего агрегацию молекул лекарства. Будучи максимально возможно близко подведенным к очагу поражения (или месту планируемого облучения) гель, располагаясь поверхностно (этому способствуют реологические свойства геля), защищает ткани. При этом за счет физиологической жидкости, выделяемой в указанном месте, проходит

его набухание (полимер относится к неограниченно набухаемым) и распределенный в нем лекарственный препарат высвобождается и поступает в непосредственно в очаг поражения. Скорость поступления лекарства из «депо» зависит от скорости набухания геля, количества биологической жидкости и может соответствовать заданным врачами требованиям. Выбор именно этого биополимера — альгината натрия — обоснован следующими факторами: его гемостатическими свойствами, положительным влиянием на регенерацию тканей, возможностью пролонгаций действия введенных лекарств, радиопротекторной активностью. Это особенно важно при защите здоровых тканей от лучевых поражений.

В качестве примера приведем результаты использования лечебной гидрогелевой формы Колегель, содержащей фармакологический препарат с иммуномодуляторными свойствами, а именно деринат (дезоксирибонуклеат натрия). Она была создана для профилактики лучевых реакций со стороны слизистых полостных органов (прямая кишка, мочевого пузыря, полость рта и др.).

Деринат представляет собой универсальный метаболический модулятор, обладающий неспецифическим общебиологическим стимулирующим действием на все органы и ткани [48]. Такие свойства дерината, как способность восстанавливать ткани, усиливать клеточную регенерацию наряду с антиоксидантной, антимикробной и антибактериальной активностью, подтолкнули к созданию новой гидрогелевой лечебной формы дерината для местного использования. Это позволяет, во-первых, избежать побочных эффектов, в первую очередь значительной болезненности при внутримышечном введении; во-вторых, доставить препарат непосредственно к месту поражения.

Таким образом, применение биополимерных наноматериалов с локальной доставкой лекарственных средств обеспечивает хорошую переносимость и непрерывность лучевого и химиолучевого лечения больных опухолями головы и шеи. Это позволяет рассчитывать на повышение эффективности противоопухолевой терапии, а также на сохранение качества жизни пациентов во время лечения и в период их реабилитации. Вариабельность лекарственных средств, которые может переносить разработанная матрица, обеспечивает широкий спектр свойств, включая ранозаживляющий, противомикробный, обезболивающий и другие. С другой стороны, использование разработанных биополимерных наноматериалов открывает новые возможности радиомодификации за счет локальной доставки сенсibilизаторов в опухолевую ткань.

Список литературы

1. *Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году*. Под ред. А.Д.Каприна, В.В.Старинского, Г.В.Петровой. М.: МНИОИ им. П.А.Герцена — филиал ФГБУ НМИРЦ Минздрава России, 2016. 236 с.
2. Лучевая терапия в онкологии: руководство. Под ред. Э.К.Хансена, М.Роач III. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 1008с.
3. Lu J.J., Brady L.W. *Radiation oncology an evidence-based approach*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2008. 651p. DOI 10.1007/978-3-540-77385-6
4. Pignon J.P., Maitre A.L., Maillard E., Bourhis J. On behalf of the MACH-NC Collaborative Group. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother. Oncol.* 2009; 92(1): 4-14. DOI: 10.1016/j.radonc.2009.04.014

5. Beyzadeoglu M., Ebruli C., Ozyigit. G. *Basic Radiation Oncology*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2010. 576p. DOI 10.1007/978-3-642-11666-7
6. Adrain D.J. An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21(1): 92-98. DOI: 10.1200/JCO.2003.01.008
7. Rades D., Seidl D., Janssen S., Bajrovic A., Karner K, Strojjan P., Schild S.E. Comparison of weekly administration of cisplatin versus three courses of cisplatin 100 mg/m² for definitive radiochemotherapy of locally advanced head-and-neck cancers. *BMC Cancer.* 2016; 16: 437. DOI: 10.1186/s12885-016-2478-8
8. Hall S.F, Griffiths R. Did the addition of concomitant chemotherapy to radiotherapy improve outcomes in hypopharyngeal cancer? A population-based study. *Curr. Oncol.* 2016; 23(4): 266-272. DOI: 10.3747/co.23.3085
9. McCool E.D., Har-El G. Meta-Analysis of impaired vocal cord mobility as prognostic factor in t2 glottic carcinoma. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2009; 135(5): 479-486. DOI: 10.1001/archoto.2009.47
10. Scully C., Bagan J.V. Recent advances in oral oncology 2007: imaging, treatment and treatment outcomes. *Oral Oncol.* 2008; 44: 211-215. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2008.01.006
11. Ryu C.H., Roh J.L., Kim S.B., Lee S.W., Choi S.H., Nam S.Y., Kim S.Y. Risk factors for non-cancer health events in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Ann. Oncol.* 2013; 24: 1049-1064. DOI: 10.1093/annonc/mds540
12. Argiris A., Brockstein B.E., Haraf D.J., Stenson K.M., Mittal B.B., Kies M.S., Rosen F.R., Jovanovic B., Vokes E.E. Competing causes of death and second primary tumors in patients with locoregionally advanced head and neck cancer treated with chemoradiotherapy. *Clin. Cancer Res.* 2004; 10: 1956-1962. DOI :10.1158/1078-0432.CCR-03-1077
13. Kang H.S., Roh J.L., Lee S. Kim S.B., Choi S.H., Nam S.Y., Kim S.Y. Noncancer-related health events and mortality in head and neck cancer patients after definitive radiotherapy. A Prospective Study. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95(19): e3403. DOI:10.1097/MD.0000000000003403
14. Bensinger W., Schubert M., Ang K.K., Brizel D., Brown E., Eilers J.G., Elting L., Mittal B.B., Schattner M.A., Spielberger R., Treister N.S., Trotti A.M. 3rd. NCCN Task Force Report. prevention and management of mucositis in cancer care. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2008; 6(1): 1-21.
15. Rosenthal D.I, Trotti A. Strategies for managing radiation-induced mucositis in head and neck cancer. *Semin. Radiat. Oncol.* 2009; 19:29-34. DOI: 10.1016/j.semradonc.2008.09.006
16. 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, 337-340. DOI: 10.3892/mco.2014.253
17. Zhu G. Asian expert recommendation on management of skin and mucosal effects of radiation, with or without the addition of cetuximab or chemotherapy, in treatment of head and neck squamous cell carcinoma. *BMC Cancer.* 2016; 16: 42. DOI: 10.1186/s12885-016-2073-z
18. Roopashri G. Radiotherapy and chemotherapy induced oral mucositis — prevention and current therapeutic modalities. *IJDA.* 2010; 2: 174-179.
19. *Radiation Oncology: An Evidence-Based Approach*. Ed. by J.J.Lu, L.W.Brady. NY: Springer, 2008. 657 p.
20. Hansen E.K. *Handbook of Evidence-Based Radiation Oncology*. NY: Springer, 2010. 786 p.
21. Scully C., Epstein J., Sonis S. Oral mucositis: a challenging complication of radiotherapy, chemotherapy and radiochemotherapy. Part 2: Diagnosis and management of mucositis. *Head Neck.* 2004; 26(1): 77-84. DOI: 10.1002/hed.10326
22. Epstein J.B., Thariat J., Bensadoun R.J., Barasch A., Murphy B.A., Kolnick L., Popplewell L., Maghami E. Oral complications of cancer and cancer therapy: from cancer treatment to survivorship. *CA Cancer J. Clin.* 2012; 62(6): 400-422. DOI: 10.3322/caac.21157
23. Vera-Llonch M, Oster G., Hagiwara M., Sonis S. Oral mucositis in patients undergoing radiation treatment for head and neck carcinoma. *Cancer.* 2006; 106: 329-336. DOI: 10.1002/cncr.21622
24. Гладилина И.А., Шабанов М.А. *Лучевое и химиолучевое лечение распространенного рака ротоглотки*. Тверь, 2001. 110 с.

25. Алиева С.Б., Ткачев С.И., Любаев В.Л., Субраманиан С. Химиолучевая терапия местнораспространенного рака головы и шеи III-IV стадии. *Вестник Российского онкологического научного центра им. Н.Н.Блохина Российской академии медицинских наук*. 2007; 18(2): 39-42.

26. Harris R, Probst H., Beardmore C., James S., Dumbleton C., Bolderston A., Faithfull S, Wells M., Southgate E. Radiotherapy skin care: A survey of practice in the UK. *Radiography*. 2011; DOI: 10.1016/j.radi.2011.10.040

27. Bernier J., Russi E.G., Homey B., Merlano M.C., Mesia R., Peyrade F., Budach W. Management of radiation dermatitis in patients receiving cetuximab and radiotherapy for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: proposals for a revised grading system and consensus management guidelines. *Ann. Oncol.* 2011; 22: 2191-2200. DOI: 10.1093/annonc/mdr139

28. Hymes S.R., Strom E.A., Fife C. Radiation dermatitis: clinical presentation, pathophysiology, and treatment. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2006; 54: 28-46. DOI: 10.1016/j.jaad.2005.08.054

29. Бардычев М.С., Шукашвили Н.Н. Клинико-морфологическая характеристика поздних лучевых язв кожи. *Медицинская радиология*. 1974; 6: 32-37.

30. Хосева Е.Н., Малишевская Н.П., Берзин С.А. Дерматологические последствия лучевой терапии онкологических больных. *Альманах клинической медицины*. 2006; 9: 154-159.

31. Сопроводительная терапия в онкологии. Практическое руководство. Под ред. С.Ю.Мооркрафта, Д.Л.Ю.Ли, Д. Каннингэма. М.: Гэотар, 2016. 432 с.

32. Brady O., Donnelly M., Horgan A., Maher M. Post-radiotherapy side effects for head and neck cancer — the patient's perspective. *Proc. Nutr. Soc. Harrogate*. 2011; 70(OCE5): E283. DOI: 10.1017/S0029665111003685

33. Galloway T., Amdur R. Management and prevention of complications during initial treatment of head and neck cancer. 2014. URL: https://www.uptodate.com/contents/?topicRef=3408&source=see_link Дата обращения: 24.03.2018

34. Langius J.A., Zandbergen M.C., Van Tulder M.W., Eerenstein S.E.J., Leemans C.R., Weijs P.J.M. Effect of nutritional interventions on nutritional status of patients with head and neck cancer receiving (chemo)radiotherapy: A systematic review. *Clin. Nutr.* 2013; 32: 671-678. DOI: 10.1016/j.clnu.2013.06.012.

35. Payakachat N., Ounpraseuth S., Suen J.Y. Late complications and long-term quality of life for survivors (> 5 years) with history of head and neck cancer. *Head Neck*. 2013; 35: 819-825. DOI: 10.1002/hed.23035

36. Paleri V., Roe J.W.G., Strojjan P., Corry J., Gregoire V., Hamoir M., Eisbruch A., Mendenhall W.M., Silver C.E., Rinaldo A., Takes R.P., Ferlito A. Strategies to reduce long-term postchemoradiation dysphagia in patients with head and neck cancer: An evidence-based review: Strategies to reduce dysphagia after chemoradiation. *Head Neck*. 2014; 36: 431-443. DOI: 10.1002/hed.23251

37. Zhu G., Lin J.-C., Kim S.-B., Bernier J., Agarwal J.P., Vermorcken J.B., Thinh D.H.Q., Cheng H.-C., Yun H.J., Chitapanarux I. Asian expert recommendation on management of skin and mucosal effects of radiation, with or without the addition of cetuximab or chemotherapy, in treatment of head and neck squamous cell carcinoma. *BMC Cancer*. 2016; 16:42. DOI:

38. Lalla R.V., Sonis S.T., Peterson D.E. Management of Oral Mucositis in Patients with Cancer. *Den. Clin. North. Am.* 2008; 52(1): 61-67. DOI: 10.1016/j.cden.2007.10.002

39. Georgiou M, Patapatiou G, Domoxoudis S, Pistevou-Gompaki K, Papanikolaou A. Oral Mucositis: understanding the pathology and management. *Hippokratia*. 2012; 16: 215-216.

40. Elad S., Zadik Y., Hewson I. A systematic review of viral infections associated with oral involvement in cancer patients: a spotlight on Herpes viridae. *Supp. Care in Cancer*. 2010; 18(8): 993-1006. DOI: 10.1007/s00520-010-0900-3

41. Pauloski B.R. Rehabilitation of dysphagia following head and neck cancer. *Phys. Med. Rehabil. Clin. N. Am.* 2008; 9: 889-928. DOI: 10.1016/j.pmr.2008.05.010

42. McQuestion M. Evidence-based skin care management in radiation therapy. *Semin. Oncol. Nurs.* 2006; 22: 163-173. DOI: 10.1016/j.soncn.2006.04.004

43. Feight D., Baney T., Bruce S., McQuestion M. Putting evidence into practice. *Clin. J. Oncol. Nurs.* 2011; 15(5): 481-492. DOI: 10.1188/11.CJON.481-492

44. Schnur J.B., Quелlette S.C., DiLorenzo T.A., Green S., Montgomery G.H. A Qualitative Analysis of Acute Skin Toxicity Among

Breast Cancer Radiotherapy Patients. *Psychooncology*. 2011; 20(3): 260-268. DOI: 10.1002/pon.1734

45. Олтаржевская Н.Д., Швец В.И., Коровина М.А., Липатова И.М., Хлыстова Т.С. Выбор состава биополимерной лечебной депо-композиции для использования в различных областях медицины. *Биотехнология*. 2016; 32(1): 43-52.

46. Кричевский Г.Е. *Нано-, био-, химические технологии и производство нового поколения волокон, текстиля и одежды*. М.: 2011. 528 с.

47. Бойко, А.В., Корицова Л.И., Олтаржевская Н.Д. *Направленная доставка лекарственных препаратов при лечении онкологических больных*. М.: ИМК, 2013. 194 с.

48. Каплина Э.Н., Вайберг Ю.П. *Деринат — природный иммуномодулятор для детей и взрослых*. М.: Научная книга, 2004. 186 с.

References

- [The state of oncological care to the population of Russia in 2015]. Ed. A.D.Kaprin, V.V.Starinski, G.V. Petrova. М.: P.A. Herzen MNIOI — FGBU NMIRC Minzdrava Rossii, 2016. 236 с. (in Russian)
- [Radiotherapy in oncology: manual]. Ed. E.K.Hanse, M.Roach. М.: GEOTAR-Media, 2014. 1008 p. (in Russian)
- Lu J.J., Brady L.W. *Radiation oncology an evidence-based approach*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2008. 651p. DOI 10.1007/978-3-540-77385-6
- Pignon J.P., Maitre A.L., Maillard E., Bourhis J. On behalf of the MACH-NC Collaborative Group. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother. Oncol.* 2009; 92(1): 4-14. DOI: 10.1016/j.radonc.2009.04.014
- Beyzadeoglu M., Ebruli C., Ozyigit. G. Basic Radiation Oncology. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2010. 576p. DOI 10.1007/978-3-642-11666-7
- Adelstein D.J. An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21(1): 92-98. DOI: 10.1200/JCO.2003.01.008
- Rades D., Seidl D., Janssen S., Bajrovic A., Karner K, Strojjan P., Schild S.E. Comparison of weekly administration of cisplatin versus three courses of cisplatin 100 mg/m² for definitive radiochemotherapy of locally advanced head-and-neck cancers. *BMC Cancer*. 2016; 16: 437. DOI: 10.1186/s12885-016-2478-8
- Hall S.F, Griffiths R. Did the addition of concomitant chemotherapy to radiotherapy improve outcomes in hypopharyngeal cancer? A population-based study. *Curr. Oncol.* 2016; 23(4): 266-272. DOI: 10.3747/co.23.3085
- McCoul E.D., Har-El G. Meta-Analysis of impaired vocal cord mobility as prognostic factor in t2 glottic carcinoma. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2009; 135(5): 479-486. DOI: 10.1001/archoto.2009.47
- Scully C., Bagan J.V. Recent advances in oral oncology 2007: imaging, treatment and treatment outcomes. *Oral Oncol.* 2008; 44: 211-215. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2008.01.006
- Ryu C.H., Roh J.L., Kim S.B., Lee S.W., Choi S.H., Nam S.Y., Kim S.Y. Risk factors for non-cancer health events in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Ann. Oncol.* 2013; 24: 1049-1064. DOI: 10.1093/annonc/mds540
- Argiris A., Brockstein B.E., Haraf D.J., Stenson K.M., Mittal B.B., Kies M.S., Rosen F.R., Jovanovic B., Vokes E.E. Competing causes of death and second primary tumors in patients with locoregionally advanced head and neck cancer treated with chemoradiotherapy. *Clin. Cancer Res.* 2004; 10: 1956-1962. DOI :10.1158/1078-0432.CCR-03-1077
- Kang H.S., Roh J.L., Lee S. Kim S.B., Choi S.H., Nam S.Y., Kim S.Y. Noncancer-related health events and mortality in head and neck cancer patients after definitive radiotherapy. A Prospective Study. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(19): e3403. DOI:10.1097/MD.0000000000003403
- Bensinger W., Schubert M., Ang K.K., Brizel D., Brown E., Eilers J.G., Elting L., Mittal B.B., Schattner M.A., Spielberger R., Treister N.S., Trotti A.M. 3rd. NCCN Task Force Report. prevention and management of mucositis in cancer care. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2008; 6(1): 1-21.

15. Rosenthal D.I, Trotti A. Strategies for managing radiation-induced mucositis in head and neck cancer. *Semin. Radiat. Oncol.* 2009; 19:29-34. DOI: 10.1016/j.semradonc.2008.09.006
16. 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, 337-340. DOI: 10.13892/mco.2014.253
17. Zhu G. Asian expert recommendation on management of skin and mucosal effects of radiation, with or without the addition of cetuximab or chemotherapy, in treatment of head and neck squamous cell carcinoma. *BMC Cancer.* 2016; 16: 42. DOI: 10.1186/s12885-016-2073-z
18. Roopashri G. Radiotherapy and chemotherapy induced oral mucositis — prevention and current therapeutic modalities. *IJDA.* 2010; 2: 174-179.
19. Radiation Oncology: An Evidence-Based Approach. Ed. by J.J.Lu, L.W.Brady. NY: Springer, 2008. 657 p.
20. Hansen E.K. *Handbook of Evidence-Based Radiation Oncology.* NY: Springer, 2010. 786 p.
21. Scully C., Epstein J., Sonis S. Oral mucositis: a challenging complication of radiotherapy, chemotherapy and radiochemotherapy. Part 2: Diagnosis and management of mucositis. *Head Neck.* 2004; 26(1): 77-84. DOI: 10.1002/hed.10326
22. Epstein J.B., Thariat J., Bensadoun R.J., Barasch A., Murphy B.A., Kolnick L., Popplewell L., Maghami E. Oral complications of cancer and cancer therapy: from cancer treatment to survivorship. *CA Cancer J. Clin.* 2012; 62(6): 400-422. DOI: 10.3322/caac.21157
23. Vera-Llonch M, Oster G., Hagiwara M., Sonis S. Oral mucositis in patients undergoing radiation treatment for head and neck carcinoma. *Cancer.* 2006; 106: 329-336. DOI: 10.1002/cncr.21622
24. Gladilina I.A., Shabanov M.A. [Radiation and chemoradiation in local advanced oropharyngeal cancer treatment]. Tver, 2001. 110 p. (in Russian)
25. Alieva S.B., Tkachev S.I., Lubaev V.L., Subramanian S. [Chemoradiotherapy in local advanced head and neck cancer treatment]. *Vestnik Rossijskogo onkologicheskogo nauchnogo centra imeni N.N.Blokhina Rossijskoj akademii medicinskih nauk [Bulletin of the Russian Blokhin Cancer Research Center of the Russian Academy of Medical Sciences]*. 2007; 18(2): 39-42. (in Russian)
26. Harris R, Probst H., Beardmore C., James S., Dumbleton C., Bolderston A., Faithfull S, Wells M., Southgate E. Radiotherapy skin care: A survey of practice in the UK. *Radiography.* 2011; DOI: 10.1016/j.radi.2011.10.040
27. Bernier J., Russi E.G., Homey B., Merlano M.C., Mesia R., Peyrade F., Budach W. Management of radiation dermatitis in patients receiving cetuximab and radiotherapy for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: proposals for a revised grading system and consensus management guidelines. *Ann. Oncol.* 2011; 22: 2191-2200. DOI: 10.1093/annonc/mdr139
28. Hymes S.R., Strom E.A., Fife C. Radiation dermatitis: clinical presentation, pathophysiology, and treatment. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2006; 54: 28-46. DOI: 10.1016/j.jaad.2005.08.054
29. Bardychev M.S., Shukashvili N.N. [Clinical and morphological characteristics of late radial skin ulcers]. *Medicinskaya radiologiya [Medical radiology]*. 1974; 6: 32-37. (in Russian)
30. Khoseva E.N., Malishevskaya N.P., Berzin S.A. [Dermatological side effects of radiation therapy of cancer patients]. *Almanakh klinicheskoy mediciny [Almanac of Clinical Medicine]*. 2006; 9: 154-159. (in Russian)
31. [Supportive care in oncology. Practical manual]. Ed. by S.U.Mucoaft, D.L.U.Lee, D.Kanninham. M.: Geotar, 2016. 432 p. (in Russian)
32. Brady O., Donnelly M., Horgan A., Maher M. Post-radiotherapy side effects for head and neck cancer — the patient's perspective. *Proc. Nutr. Soc. Harrogate.* 2011; 70(OCE5): E283. DOI: 10.1017/S0029665111003685
33. Galloway T., Amdur R. Management and prevention of complications during initial treatment of head and neck cancer. 2014. URL: https://www.uptodate.com/contents/?topicRef=3408&source=see_link Retrieved: 24.03.2018
34. Langius J.A., Zandbergen M.C., Van Tulder M.W., Eerenstein S.E.J., Leemans C.R., Weijs P.J.M. Effect of nutritional interventions on nutritional status of patients with head and neck cancer receiving (chemo)radiotherapy: A systematic review. *Clin. Nutr.* 2013; 32: 671-678. DOI: 10.1016/j.clnu.2013.06.012.
35. Payakachat N., Ounpraseuth S., Suen J.Y. Late complications and long-term quality of life for survivors (> 5 years) with history of head and neck cancer. *Head Neck.* 2013; 35: 819-825. DOI: 10.1002/hed.23035
36. Paleri V., Roe J.W.G., Strojjan P., Corry J., Gregoire V., Hammoir M., Eisbruch A., Mendenhall W.M., Silver C.E., Rinaldo A., Takkes R.P., Ferlito A. Strategies to reduce long-term postchemoradiation dysphagia in patients with head and neck cancer: An evidence-based review: Strategies to reduce dysphagia after chemoradiation. *Head Neck.* 2014; 36: 431-443. DOI: 10.1002/hed.23251
37. Zhu G., Lin J-C, Kim S-B, Bernier J., Agarwal J.P., Vermorcken J.B., Thinh D.H.Q., Cheng H-C, Yun H.J., Chitapanarux I. Asian expert recommendation on management of skin and mucosal effects of radiation, with or without the addition of cetuximab or chemotherapy, in treatment of head and neck squamous cell carcinoma. *BMC Cancer.* 2016; 16:42. DOI: 10.1186/s12885-016-2073-z
38. Lalla R.V., Sonis S.T., Peterson D.E. Management of Oral Mucositis in Patients with Cancer. *Den. Clin. North. Am.* 2008; 52(1): 61-67. DOI: 10.1016/j.cden.2007.10.002
39. Georgiou M, Patapatiou G, Domoxoudis S, Pistevou-Gompaki K, Papanikolaou A. Oral Mucositis: understanding the pathology and management. *Hippokratia.* 2012; 16: 215-216.
40. Elad S., Zadik Y., Hewson I. A systematic review of viral infections associated with oral involvement in cancer patients: a spotlight on Herpes viridae. *Supp. Care in Cancer.* 2010; 18(8): 993-1006. DOI: 10.1007/s00520-010-0900-3
41. Pauloski B.R. Rehabilitation of dysphagia following head and neck cancer. *Phys. Med. Rehabil. Clin. N. Am.* 2008; 9: 889-928. DOI: 10.1016/j.pmr.2008.05.010
42. McQuestion M. Evidence-based skin care management in radiation therapy. *Semin. Oncol. Nurs.* 2006; 22: 163-173. DOI: 10.1016/j.soncn.2006.04.004
43. Feight D., Baney T., Bruce S., McQuestion M. Putting evidence into practice. *Clin. J. Oncol. Nurs.* 2011; 15(5): 481-492. DOI: 10.1188/11.CJON.481-492
44. Schnur J.B., Quелlette S.C., DiLorenzo T.A., Green S., Montgomery G.H. A Qualitative Analysis of Acute Skin Toxicity Among Breast Cancer Radiotherapy Patients. *Psychooncology.* 2011; 20(3): 260-268. DOI: 10.1002/pon.1734
45. Oltarzhhevskaya N.D., Shvets V.I., Korovina M.A., Lipatova I.M., Khlistova T.S. [The choice of the composition of the biopolymer therapeutic depot composition for use in various fields of medicine]. *Biotechnologia [Biotechnology]*. 2016; 32(1): 43-52. (in Russian)
46. Krichevski G.E. [Nano-, bio-, chemical technologies and production of a new generation of fibers, textiles and clothing]. M.: 2011. 528 p. (in Russian)
47. Boyko A.V., Koritova L.N., Oltarzhhevskaya N.D. [Directional delivery of medicines in the treatment of cancer patients]. M.: IMK, 2013. 194 p. (in Russian).
48. Kaplina E.N., Vaiberg Yu.P. *Derinat — a natural immunomodulator for children and adults.* M.: Scientific book, 2004. 186 p.

Сведения об авторах

Бойко Анна Владимировна — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения лучевой терапии с модификацией Городского бюджетного учреждения здравоохранения «Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А.Герцена» — филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Геворков Артем Рубенович — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения лучевой терапии с модификацией Городского бюджетного учреждения здравоохранения «Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А.Герцена» — филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Олтаржевская Наталия Дмитриевна — доктор технических наук, профессор, генеральный директор ООО «Колетекс»

Швец Виталий Иванович — доктор химических наук, профессор, академик РАН, профессор кафедры биотехнологии и промышленной фармации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский технологический университет» (Институт тонких химических технологий имени М.В.Ломоносова) Министерства образования и науки Российской Федерации

Шашков Сергей Владимирович — аспирант отделения лучевой терапии с модификацией Городского бюджетного учреждения здравоохранения «Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А.Герцена» — филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации