Научная статья

УДК 616.31-002-084:615.849.19:616.32-006.6

ФОТОБИОМОДУЛЯЦИЯ В ПРОФИЛАКТИКЕ ТЯЖЁЛОГО ОРАЛЬНОГО МУКОЗИТА ПРИ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВЫ И ШЕИ: КЛИНИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ И МЕТОДОЛОГИЯ ПРОСПЕКТИВНОГО КОНТРОЛИРУЕМОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Миронова Диана Юрьевна, кандидат медицинских наук, врач-онколог отделения торакальной онкологии, Курский государственный медицинский университет, Россия, Курск, kursk.diana@yandex.ru

Аннотация. Оральный мукозит относится к наиболее клинически значимым осложнениям химиолучевой терапии злокачественных новообразований головы и шеи. Развитие выраженных воспалительно-язвенных изменений слизистой оболочки полости рта сопровождается нарушением питания, нарастанием болевого синдрома, ухудшением функционального состояния пациентов и увеличением потребности в специализированной сопроводительной терапии. Тяжёлый мукозит может приводить к нарушению запланированных сроков противоопухолевого лечения. Несмотря на совершенствование технологий лучевой терапии и внедрение комплексных программ стоматологического сопровождения, предупреждение мукозита III–IV степени остаётся нерешённой клинической задачей. Среди направлений профилактики особое внимание привлекает фотобиомодуляция, предполагающая применение низкоинтенсивного оптического излучения с целью изменения клеточных реакций на повреждение и поддержания репаративных процессов. Цель исследования заключается в научном обосновании применения фотобиомодуляции для профилактики тяжёлого орального мукозита у пациентов с плоскоклеточным раком ротоглотки, получающих радикальную химиолучевую терапию, и разработке воспроизводимого протокола проспективного контролируемого исследования её

клинической эффективности. Методологическую основу работы составил сравнительный анализ клинических публикаций, включая рандомизированные исследования и метаанализы, а также действующих российских рекомендаций по лечению рака ротоглотки и сопроводительной терапии онкологических пациентов. Рассмотрены патофизиологические предпосылки фотобиомодуляции, установленные ограничения доказательной базы, особенности дозиметрической оценки слизистой оболочки и требования к стандартизации физических параметров воздействия. В результате аналитического обобщения предложена модель исследования, предусматривающая сопоставление профилактической фотобиомодуляции в сочетании со стандартным уходом за полостью рта с аналогичным уходом без активного светового воздействия. Основным критерием эффективности определена частота возникновения орального мукозита III–IV степени по шкале Всемирной организации здравоохранения. Дополнительная оценка предусматривает изучение продолжительности тяжёлого поражения слизистой, потребности в обезболивании, нутритивной поддержке и госпитализации, а также соблюдения сроков противоопухолевого лечения. Установлено, что обоснованность применения фотобиомодуляции определяется не только результатами исследований её профилактической эффективности, но и воспроизводимостью используемого режима, сопоставимостью дозовой нагрузки на слизистую оболочку и качеством клинического наблюдения. Предложенный подход создаёт методическую основу для последующей оценки возможности включения фотобиомодуляции в комплекс сопроводительных мероприятий при радикальной химиолучевой терапии опухолей головы и шеи.

Ключевые слова: оральный мукозит; плоскоклеточный рак головы и шеи; рак ротоглотки; химиолучевая терапия; фотобиомодуляция; лучевые реакции; профилактика осложнений; слизистая оболочка полости рта; клиническая эффективность; сопроводительная терапия.

Original article

PHOTOBIOMODULATION FOR THE PREVENTION OF SEVERE ORAL MUCOSITIS DURING CHEMORADIOTHERAPY FOR HEAD AND NECK CANCER: CLINICAL RATIONALE AND METHODOLOGY OF A PROSPECTIVE CONTROLLED STUDY

Mironova Diana Iurevna, Candidate of Medical Sciences, Oncologist, Kursk State Medical University, Kursk, Russia, kursk.diana@yandex.ru

Abstract. Oral mucositis is a clinically significant complication of chemoradiotherapy for head and neck malignancies, frequently associated with severe pain, impaired oral intake, nutritional deterioration, and an increased need for supportive interventions. Severe mucosal injury may compromise treatment tolerance and contribute to unplanned interruptions of anticancer therapy. Photobiomodulation has emerged as a potentially effective preventive intervention; however, substantial differences in irradiation parameters, treatment schedules, patient characteristics, and toxicity assessment methods limit the comparability of published findings. This study aims to provide a scientific rationale for preventive photobiomodulation in patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma undergoing definitive chemoradiotherapy and to develop a reproducible methodology for a prospective controlled clinical study. The research framework is based on a critical assessment of publications issued between 2024 and 2026, including randomized controlled trials, systematic reviews, meta-analyses, and relevant Russian clinical recommendations. Particular attention is given to the pathophysiology of radiation-induced mucosal injury, optical exposure characteristics, oral mucosal radiation dose, and potential clinical confounders. A controlled study design is proposed to compare photobiomodulation combined with standardized oral care against standardized oral care without active light exposure. The primary endpoint is the cumulative incidence of World Health Organization grade III–IV oral mucositis during chemoradiotherapy. Secondary endpoints include time to severe mucositis, duration of severe symptoms,

opioid consumption, nutritional support requirements, hospitalization, treatment interruptions, and body weight changes. The methodological analysis indicates that reliable assessment of photobiomodulation requires consistent chemoradiotherapy regimens, complete reporting of optical parameters, predefined outcome measures, and adequate control of clinical and dosimetric factors. The proposed research framework may support future clinical studies evaluating the effectiveness and safety of photobiomodulation as a component of supportive care in head and neck oncology.

Keywords: oral mucositis; head and neck squamous cell carcinoma; oropharyngeal cancer; chemoradiotherapy; photobiomodulation; radiation toxicity; prevention; oral mucosa; supportive cancer care; prospective controlled study.

Введение. При лечении местнораспространённых злокачественных опухолей головы и шеи применяют интенсивные схемы противоопухолевой терапии, направленные на достижение устойчивого локорегионарного контроля заболевания. При плоскоклеточном раке ротоглотки радикальная лучевая терапия в сочетании с препаратами платины занимает существенное место в структуре органосохраняющего лечения. Достижение необходимой противоопухолевой эффективности связано с подведением высоких суммарных доз ионизирующего излучения к первичному очагу и регионарным лимфатическим коллекторам. При этом анатомическая близость опухоли к функционально значимым структурам создаёт условия, при которых нормальные ткани полости рта и глотки неизбежно подвергаются лучевому воздействию. Даже применение технологий облучения с модуляцией интенсивности не устраняет полностью вероятность повреждения слизистой оболочки, особенно в случаях её непосредственного прилежания к клиническому объёму мишени [1, 2].

Химиолучевое лечение сопровождается совокупностью острых реакций, выраженность которых определяется локализацией опухоли, особенностями распределения поглощённой дозы, применяемой лекарственной схемой и

исходным состоянием пациента. Среди этих осложнений оральный мукозит занимает особое положение вследствие непосредственного влияния на способность принимать пищу и жидкость, поддерживать надлежащую гигиену полости рта и переносить предусмотренные программой лечения процедуры. Поражение эпителиального покрова сопровождается болезненностью, эритемой, образованием эрозий и язвенных дефектов. По мере увеличения распространённости воспалительного процесса ограничивается приём твёрдой пищи, возникает потребность в системных анальгетиках, а при наиболее выраженных изменениях становится необходимой искусственная нутритивная поддержка [1].

Существенной особенностью данного осложнения является взаимосвязь его локальных проявлений с общим клиническим состоянием пациента. Продолжительная боль при глотании ограничивает поступление энергии и белка, снижение потребления жидкости способствует дегидратации, а повреждение эпителиального барьера увеличивает восприимчивость поражённых тканей к вторичной инфекции. Нарушения питания способны усугублять имеющуюся нутритивную недостаточность, уменьшать физическую активность и ограничивать возможности завершения запланированного лечения. Поэтому профилактика тяжёлого мукозита имеет значение не только для уменьшения местной токсичности, но и для сохранения условий, необходимых для полноценного проведения противоопухолевой терапии [1, 3].

Значимость указанной проблемы подтверждается результатами многоцентрового рандомизированного исследования K. Hu и соавт., опубликованного в 2026 г. При использовании стандартной лучевой терапии с модуляцией интенсивности, проводившейся с одновременной химиотерапией либо без неё, тяжёлый оральный мукозит развился у 57,1% пациентов контрольной группы в течение первых шести недель лечения. В группе профилактической фотобиомодуляции соответствующий показатель составил 36,8%. Полученное различие позволяет рассматривать профилактическое

световое воздействие как потенциально значимое дополнение к стандартному сопровождению, хотя переносить результаты данного исследования на любые режимы химиолучевой терапии без учёта особенностей включённой популяции методологически неправомерно [3].

Сложность предупреждения орального мукозита во многом обусловлена его многофакторным происхождением. Прямое радиационное повреждение эпителиальных клеток сочетается с последующим усилением воспалительных реакций и нарушением тканевого восстановления. Присоединение цитотоксического действия противоопухолевых препаратов изменяет интенсивность и продолжительность повреждения. Существенное влияние оказывает состояние слизистой оболочки до начала облучения, включая стоматологические заболевания, местные травмирующие факторы и качество индивидуального ухода. В таких условиях профилактическое вмешательство должно рассматриваться не изолированно, а в пределах единой программы сопроводительной терапии, основанной на исходной оценке пациента и последовательном наблюдении за развитием лучевых реакций.

В клинических рекомендациях Минздрава России по лечению рака ротоглотки 2024 г. отдельно рассматривается необходимость санации орофарингеальной области, обследования зубочелюстной системы и обеспечения адекватного питания перед началом лучевой терапии. Подобный подход отражает связь между состоянием тканей полости рта и переносимостью радикального лечения. Однако выполнение обязательных профилактических мероприятий само по себе не исключает выраженного лучевого повреждения. Сохраняется потребность в дополнительных методах, способных воздействовать непосредственно на биологические реакции слизистой оболочки при сохранении запланированной интенсивности противоопухолевого лечения [4].

В последние годы растёт интерес исследователей к фотобиомодуляции как способу профилактики воспалительно-язвенных поражений слизистой оболочки. В основе метода находится взаимодействие неионизирующего

оптического излучения определённого спектрального диапазона с клеточными структурами, участвующими в энергетическом обмене и регуляции воспаления. В отличие от фотодинамической терапии фотобиомодуляция не требует применения фотосенсибилизирующих препаратов и не направлена на фотохимическое уничтожение патологически изменённых клеток. При профилактике мукозита предполагается воздействие на нормальные ткани, испытывающие повреждающее влияние химиолучевого лечения.

Клиническая обоснованность такого подхода получила дополнительное подтверждение в метаанализе M. N. M. Pedroso и соавт. 2026 г., объединившем результаты 30 рандомизированных исследований с участием 1748 пациентов. Авторы выявили снижение относительного риска тяжёлого орального мукозита при проведении фотобиомодуляции, однако одновременно установили значительную неоднородность лечебных протоколов и ограниченную определённость доказательств. Указанное обстоятельство имеет непосредственное значение для дальнейших исследований: подтверждение общей перспективности метода ещё не определяет оптимальные физические параметры воздействия и не позволяет исключить влияние различий между программами противоопухолевого лечения [5].

Основная научная задача настоящей работы — определить условия, позволяющие оценить самостоятельный вклад профилактической фотобиомодуляции в уменьшение выраженности тяжёлых токсических реакций при радикальной химиолучевой терапии. Для её решения необходимо ограничить клиническую неоднородность исследуемой популяции, стандартизировать применение оптического излучения и исключить различия в базовых мероприятиях сопроводительной терапии. Отдельного внимания требует учёт дозовой нагрузки на слизистую оболочку, поскольку использование одинаковой номинальной суммарной дозы облучения ещё не обеспечивает сопоставимость фактически повреждаемых объёмов нормальной ткани.

Цель исследования состоит в обосновании и разработке воспроизводимого

протокола проспективной контролируемой оценки эффективности фотобиомодуляции для профилактики орального мукозита III–IV степени у больных плоскоклеточным раком ротоглотки, получающих радикальную химиолучевую терапию.

Исследовательская гипотеза предполагает, что добавление стандартизированной фотобиомодуляции к обязательному уходу за полостью рта позволит уменьшить частоту тяжёлого орального мукозита по сравнению с сопоставимым уходом без активного светового воздействия. Для проверки данной гипотезы необходимо оценивать развитие тяжёлого мукозита у каждого пациента с учётом исходного стоматологического состояния, нутритивного риска, интенсивности противоопухолевой терапии и дозиметрических характеристик облучения слизистой оболочки.

Обзор литературы. Публикации 2024–2026 гг., посвящённые профилактике орального мукозита, отражают постепенный переход от оценки отдельных способов местного воздействия к изучению их влияния на клинически значимые исходы противоопухолевого лечения. При этом содержание исследований существенно различается в зависимости от того, рассматривается ли фотобиомодуляция как средство предупреждения повреждения слизистой оболочки либо как лечебное мероприятие при уже сформировавшихся язвенных изменениях. Для разработки клинического протокола указанное разграничение имеет определяющее значение. Профилактическое исследование должно начинаться до появления признаков мукозита, тогда как изучение терапевтического эффекта предполагает включение пациентов с установленным осложнением и оценку скорости его разрешения.

Отечественные представления о патогенезе и клиническом ведении мукозитов систематизированы в рекомендациях RUSSCO 2025 г., подготовленных Т. Ю. Семиглазовой, Н. П. Беляк, Л. Ю. Владимировой и соавт. Авторы рассматривают мукозит как воспалительное либо язвенное поражение

слизистых оболочек, возникающее вследствие противоопухолевого лекарственного или лучевого воздействия. В документе подчёркивается последовательный характер патологических изменений, начиная с первичного повреждения клеток и заканчивая нарушением эпителиальной целостности и последующей репарацией. Клинические мероприятия ориентированы на сохранение гигиены, предупреждение дополнительной травматизации, контроль боли, своевременное выявление инфекционных осложнений и поддержание питания [1].

Принципиально важно, что базовая сопроводительная терапия не может рассматриваться как альтернативное вмешательство по отношению к фотобиомодуляции. Стоматологическая санация, увлажнение слизистой оболочки и обезболивание сохраняют обязательный характер независимо от применения дополнительных физических методов. Следовательно, в клиническом исследовании необходимо оценивать дополнительный профилактический эффект фотобиомодуляции при одинаковом объёме стандартной медицинской помощи в обеих группах. Иная организация сравнения не позволит установить, обусловлены ли различия между группами световым воздействием или неодинаковым качеством повседневного ухода.

Значительный объём доказательных данных представлен в метаанализе B. Shen, Y. Zhou, D. Wu и J. Liu, опубликованном в журнале Head & Neck в 2024 г. Авторы включили 14 рандомизированных контролируемых исследований, охватывающих 869 пациентов с опухолями головы и шеи, получавших химиолучевое лечение. Применение фотобиомодуляции сопровождалось снижением тяжести орального мукозита, причём различия между группами выявлялись уже на ранних этапах лечения. Начиная с третьей недели наблюдения отмечалось уменьшение риска тяжёлого поражения слизистой; к завершению вмешательства объединённый относительный риск составлял 0,45 при 95%-м доверительном интервале 0,24–0,85. Вместе с тем показатель статистической неоднородности I^2 достигал 80%, что ограничивает возможность

распространения полученной оценки на конкретный клинический протокол [2].

Приведённые результаты позволяют выделить две самостоятельные характеристики фотобиомодуляции. Первая относится к вероятности предотвращения мукозита высокой степени тяжести; вторая характеризует возможное изменение сроков возникновения клинических симптомов. Эти показатели связаны между собой, однако не являются взаимозаменяемыми. Даже если развитие тяжёлого мукозита не удаётся полностью предотвратить, его более позднее возникновение позволяет пациенту дольше питаться самостоятельно и сокращает период потребности в интенсивной сопроводительной терапии.

Более определённые данные о сравнительной эффективности получены в исследовании K. Hu и соавт. 2026 г., выполненном в 12 онкологических центрах США. Исследование имело рандомизированный двойной слепой плацебо-контролируемый дизайн. В него включили 85 пациентов, распределённых между группами активной фотобиомодуляции и имитационного воздействия. Процедуры проводились ежедневно перед лучевой терапией с применением внутриротового светодиодного устройства. Частота тяжёлого орального мукозита в течение шести недель облучения составила 36,8% в экспериментальной группе против 57,1% в контрольной при $p = 0,046$. Через две недели после завершения лечения соответствующие показатели составляли 10,8 и 36,4% ($p = 0,042$). Авторы не зарегистрировали нежелательных явлений, связанных с устройством, и отметили высокую приверженность процедурам [3].

Несмотря на клиническую значимость обнаруженного различия, особенности включённой популяции требуют осторожной интерпретации. Участники получали высокодозную лучевую терапию как с сопутствующей химиотерапией, так и без неё. Следовательно, полученный эффект относится к исследованной смешанной группе и не характеризует с той же определённостью пациентов, проходящих единообразную химиолучевую терапию цисплатином. Кроме того, использованное светодиодное устройство отличается по распределению оптического излучения от точечных лазерных систем.

Эквивалентность таких способов доставки энергии необходимо устанавливать в специальных сравнительных исследованиях.

Наиболее масштабное современное обобщение представлено в работе M. N. M. Pedroso и соавт., опубликованной в журнале Supportive Care in Cancer в марте 2026 г. Авторы проанализировали 33 публикации, содержащие результаты 30 рандомизированных клинических исследований с участием 1748 пациентов. Сводная оценка показала, что фотобиомодуляция снижала относительный риск тяжёлого мукозита на 54% по сравнению с контрольными вмешательствами: RR = 0,46; 95% ДИ 0,29–0,71; $p<0,001$. Одновременно выявлено уменьшение риска выраженной оральной боли, для которой объединённый относительный риск составил 0,35 при 95%-м доверительном интервале 0,23–0,53. Статистически значимое улучшение отмечено и по показателям слюноотделения, тогда как достоверного влияния на ксеростомию и интегральные показатели качества жизни установлено не было [5].

Отдельного рассмотрения заслуживает оценка достоверности данных указанного метаанализа. Несмотря на включение значительного числа рандомизированных исследований, авторы охарактеризовали определённость доказательств по основным показателям как низкую либо очень низкую. Значительная часть первичных исследований имела повышенный риск систематических ошибок. Дополнительные ограничения были связаны с различиями между используемыми шкалами оценки мукозита, режимами облучения, продолжительностью фотобиомодуляции и характеристиками контрольных вмешательств. Статистически значимое снижение объединённого относительного риска при подобных условиях не следует автоматически отождествлять с доказанным преимуществом любого конкретного режима светового воздействия.

Исследовательский интерес представляет и вопрос влияния физических характеристик излучения на получаемый результат. В публикации M. N. M. Pedroso и соавт. установлено, что используемые в клинических исследованиях

длины волн существенно различались. В ряде работ применялся красный диапазон 600–660 нм, в других — ближний инфракрасный диапазон, достигающий 940 нм. При подгрупповом анализе не обнаружено убедительных статистических оснований для признания какого-либо диапазона универсально превосходящим остальные. Вместе с тем число исследований отдельных режимов было ограниченным. Поэтому отсутствие значимых различий между подгруппами нельзя рассматривать как доказательство полной биологической и клинической эквивалентности разных длин волн [5].

Результаты I. P. Klein и соавт. 2025 г. дополняют представления о значении способа доставки световой энергии. В многоцентровом рандомизированном исследовании 58 пациентов с плоскоклеточным раком полости рта или ротоглотки авторы сопоставили внутриротовую и наружную фотобиомодуляцию. Внутриротовый протокол предусматривал использование диодного лазера с длиной волны 660 нм, выходной мощностью 100 мВт, площадью пятна 0,03 см² и временем воздействия 3 с на точку. Наружное воздействие выполнялось при других спектральных и энергетических характеристиках. Статистически значимых различий по тяжести мукозита между группами не выявлено, однако отдельные показатели глотания и вкусового восприятия оказались благоприятнее при наружном способе применения [9].

Данное исследование подтверждает, что оценка фотобиомодуляции не должна ограничиваться указанием длины волны. Площадь облучаемого участка, расстояние от излучателя до ткани, плотность мощности и режим перемещения аппликатора оказывают непосредственное влияние на распределение световой энергии. Результаты сравнения протоколов трудно воспроизвести, если эти параметры описаны не полностью. Даже одинаковая энергия в джоулях может соответствовать различной энергетической нагрузке на единицу площади, если размеры светового пятна существенно отличаются.

Определённое значение имеет и частота проведения процедур. F. M. A. de Oliveira и соавт. в 2024 г. сравнили ежедневный режим фотобиомодуляции с

применением активного светового воздействия через увеличенные интервалы у 16 пациентов, получавших химиолучевое лечение рака полости рта. В группе менее частого активного воздействия чаще регистрировали мукозит II–III степени и наблюдали более выраженные нарушения, связанные с болью и уменьшением слюноотделения. Авторы заключили, что ежедневные процедуры обеспечивали более благоприятный контроль изучаемых осложнений. Вместе с тем небольшая выборка не позволяет установить частоту проведения фотобиомодуляции, оптимальную для всех пациентов [10].

Существенную информацию о клинической эффективности метода содержит исследование G. C. V. Camolesi и соавт. 2025 г., проведённое в Испании. В окончательный анализ вошли 53 пациента с опухолями головы и шеи. По сравнению со стандартной сопроводительной терапией фотобиомодуляция способствовала более позднему возникновению и меньшей выраженности орального мукозита. Дополнительно отмечалось благоприятное влияние на отдельные показатели боли, вкусового восприятия и слюноотделения. Однако различий по ксеростомии, тризму, использованию анальгетиков и частоте кандидоза полости рта выявлено не было [8].

Эти данные имеют значение для выбора критериев эффективности. Нельзя исходить из предположения, что уменьшение тяжести мукозита обязательно сопровождается пропорциональным снижением потребности в каждом виде сопроводительной терапии. Боль, нарушение вкусового восприятия, дисфагия и сухость слизистой оболочки имеют частично самостоятельные механизмы развития. Кроме того, на назначение обезболивающих препаратов и искусственного питания влияют исходное состояние пациента, практика конкретного медицинского учреждения и тяжесть других осложнений. Поэтому при оценке клинических исходов следует отдельно учитывать степень поражения слизистой оболочки и последствия этого поражения.

Дополнительным фактором, ограничивающим сопоставимость результатов, является неодинаковая лучевая нагрузка на нормальные ткани. В

исследовании A. Lozano-Borbalas и соавт. 2025 г. анализировали клинические и дозиметрические показатели 54 пациентов, получавших лучевую терапию с модуляцией интенсивности в сочетании с системным противоопухолевым лечением. Авторы установили связь тяжёлого орального мукозита с рядом параметров дозового распределения. В частности, при облучении более 70% объёма слизистой оболочки полости рта дозой не менее 35 Гр вероятность выраженного поражения была выше. Статистическое значение имели также локализация первичной опухоли и особенности лекарственной терапии [6].

Полученные результаты позволяют рассматривать дозиметрические характеристики слизистой оболочки как обязательные переменные при исследовании способов профилактики мукозита. Однако выявленное авторами пороговое значение V35 нельзя без дополнительной проверки использовать в качестве универсального дозового ограничения. Размер изученной выборки был относительно небольшим, а часть пациентов получала различные варианты системной терапии. Более обоснованным представляется использование показателя V35 в качестве непрерывной переменной с последующим анализом возможных пороговых значений на независимых данных.

Отдельное место в литературе занимает проблема онкологической безопасности фотобиомодуляции. Поскольку рассматриваемый метод предполагает изменение клеточного энергетического обмена и репаративных реакций, необходимо учитывать вероятность нежелательного влияния на опухолевую ткань при непосредственном воздействии на неё. В ретроспективном исследовании D. L. Paiva и соавт. 2024 г. изучались данные 751 пациента с опухолями головы и шеи, получавших противоопухолевое лечение в разные периоды наблюдения. Авторы сообщили об ассоциации фотобиомодуляции с более благоприятными показателями выживаемости. Вместе с тем ретроспективный характер исследования, различия в лечении и возможные особенности отбора пациентов не позволяют установить причинно-следственную связь между световым воздействием и отдалёнными

онкологическими исходами [11].

Следовательно, имеющиеся публикации не дают оснований рассматривать фотобиомодуляцию как метод улучшения противоопухолевой эффективности химиолучевого лечения. Её исследуемое назначение ограничивается профилактикой повреждения нормальных тканей. Для оценки онкологической безопасности необходимы корректная регистрация нежелательных явлений, соблюдение предусмотренных протоколом анатомических границ воздействия и последующее наблюдение за течением основного заболевания. Отсутствие краткосрочных осложнений, связанных с устройством, не является достаточным доказательством безопасности любого оптического режима в отношении всех опухолевых локализаций.

Таким образом, современная литература подтверждает клиническую перспективность профилактической фотобиомодуляции, но одновременно обнаруживает обстоятельства, препятствующие однозначной интерпретации объединённых результатов. Наиболее существенными остаются различия в составе исследуемых популяций, используемых режимах противоопухолевого лечения, физических параметрах светового воздействия и критериях оценки тяжёлого мукозита. Устранение этих ограничений должно определять содержание дальнейших проспективных исследований.

Методологическая и теоретическая база исследования. Методологическая основа настоящей работы сформирована на принципах доказательной клинической онкологии, стандартизированной оценки лучевой токсичности и контролируемого сравнения профилактических вмешательств. Объект исследования — взрослые пациенты с плоскоклеточным раком ротоглотки, которым показана радикальная химиолучевая терапия. Предмет исследования составляют изменения частоты, сроков возникновения и продолжительности тяжёлого орального мукозита при дополнении стандартной сопроводительной терапии профилактической фотобиомодуляцией.

Теоретические предпосылки применения метода связаны с особенностями

повреждения слизистой оболочки при ионизирующем облучении. Радиочувствительность эпителия полости рта определяется высокой пролиферативной активностью клеток базального слоя и необходимостью постоянного восстановления поверхностных структур. Воздействие ионизирующего излучения приводит к повреждению внутриклеточных макромолекул, включая ДНК, и увеличению образования активных форм кислорода. Нарушение нормального обновления эпителиального покрова сопровождается изменением межклеточных взаимодействий, активацией воспалительных сигналов и постепенным снижением барьерной функции слизистой оболочки.

На клеточном уровне развитие повреждения не ограничивается прямым цитотоксическим действием излучения. Продукты окислительных реакций и медиаторы воспаления способны усиливать местные патологические изменения после прекращения непосредственного воздействия повреждающего фактора. В регуляции воспалительного ответа участвуют NF-κB и связанные с ним сигнальные процессы, сопровождающиеся изменением продукции провоспалительных цитокинов. Вследствие этого клиническая выраженность мукозита зависит не только от числа повреждённых эпителиоцитов, но и от характера последующей тканевой реакции [1].

При продолжающемся фракционированном облучении повреждение базального слоя постепенно приводит к истончению эпителиального покрова. Разрушение межклеточных соединений способствует формированию участков поверхностного дефекта, которые при прогрессировании процесса переходят в язвенные поражения. Обнажение подлежащих тканей и раздражение чувствительных нервных окончаний сопровождаются выраженной болью. Воспалительная реакция распространяется на окружающие участки слизистой, а постоянный контакт с пищей и слюной создаёт условия для дополнительного механического и микробного воздействия.

Хотя микроорганизмы полости рта способны участвовать в развитии

вторичных осложнений, представлять изменения микробиома в качестве доказанной ведущей причины радиоиндуцированного мукозита было бы некорректно. Первичным повреждающим воздействием остаётся противоопухолевая терапия, а микробные факторы могут изменять течение уже сформировавшегося воспалительно-язвенного процесса. Поскольку предполагаемое исследование не предусматривает молекулярного анализа состава микробиоты, соответствующие изменения не рассматриваются как самостоятельный механизм, подлежащий экспериментальной проверке.

Биологическое обоснование фотобиомодуляции связывают с поглощением оптического излучения клеточными хромофорами и последующими изменениями внутриклеточных сигнальных процессов. В частности, в литературе обсуждается участие компонентов митохондриальной дыхательной цепи в реакции клеток на красное и ближнее инфракрасное излучение. Предполагаемые эффекты включают изменения энергетического обмена, регуляцию окислительно-восстановительных процессов и активности медиаторов воспаления. Однако направленность и выраженность клеточной реакции зависят от спектральных и энергетических характеристик воздействия, состояния тканей и исходных биологических условий [5].

В отношении профилактики мукозита наибольший интерес представляет возможность уменьшения выраженности воспалительного ответа и поддержания репаративного потенциала нормального эпителия. При этом речь не идёт о полном устранении радиационного повреждения. Ионизирующее излучение продолжает оказывать цитотоксическое действие, необходимое для лечения опухоли, а фотобиомодуляция исследуется как способ изменения последующих реакций нормальной слизистой оболочки. Такое разграничение позволяет корректно определить клиническую цель вмешательства и исключает необоснованные утверждения о его способности изменять радиочувствительность злокачественного новообразования.

Для проверки клинической гипотезы предлагается проспективное

рандомизированное контролируемое исследование с параллельным распределением пациентов на две группы в соотношении 1:1. В экспериментальной группе стандартная программа ухода за полостью рта дополняется ежедневной внутриротовой фотобиомодуляцией. Контрольная группа получает аналогичный уход, а при наличии технической возможности и разрешения локального этического комитета — имитационные процедуры с использованием внешне идентичного устройства, не создающего терапевтического оптического воздействия на слизистую оболочку.

Выбор плацебо-контролируемого варианта обусловлен необходимостью уменьшить влияние ожиданий пациента и особенностей поведения медицинского персонала на оценку субъективных исходов. Вместе с тем проведение такого исследования допустимо только в условиях, когда фотобиомодуляция не входит в обязательную программу медицинской помощи учреждения и сохраняется клиническая неопределённость относительно конкретного изучаемого режима. Все пациенты должны получать установленный стандарт профилактики и лечения осложнений независимо от распределения между группами. При возникновении тяжёлого мукозита необходимые лечебные мероприятия не могут откладываться ради сохранения экспериментального протокола.

Для ограничения клинической неоднородности целесообразно включать пациентов с морфологически подтверждённым плоскоклеточным раком ротоглотки без отдалённых метастазов, которым запланирована радикальная одновременная химиолучевая терапия. Стадию заболевания необходимо определять по действующей классификации TNM с обязательным учётом p16-статуса. В исследование предполагается включать совершеннолетних пациентов, способных дать информированное согласие. Функциональное состояние должно позволять проведение назначенной программы противоопухолевого лечения и выполнение регулярных процедур профилактической фотобиомодуляции.

Отказ от объединения в основной анализ опухолей различных анатомических локализаций обусловлен принципиальными различиями между объёмами облучения при раке языка, ротоглотки, гортани и носоглотки. При одинаковой предписанной дозе фактическая нагрузка на слизистую оболочку полости рта может существенно различаться. Включение нескольких нозологических групп без достаточной численности каждой из них затруднило бы разграничение профилактического эффекта фотобиомодуляции и влияния анатомического расположения первичной опухоли.

Противоопухолевое лечение в рамках предлагаемого протокола следует стандартизировать посредством дистанционной лучевой терапии с модуляцией интенсивности, включая IMRT либо VMAT, с суммарной очаговой дозой 70 Гр за 35 фракций по 2 Гр пять раз в неделю. Лекарственный компонент предусматривает применение цисплатина в дозе 100 мг/м² в 1, 22 и 43-й дни облучения при отсутствии медицинских противопоказаний. Такой режим соответствует подходам, изложенным в российских клинических рекомендациях по лечению рака ротоглотки 2024 г. [4]. Для целей сравнительного исследования необходимо заранее исключить плановое использование иных схем одновременной лекарственной терапии либо предусмотреть их анализ в отдельной когорте.

Стандартизация назначенного режима не отменяет клинически необходимых изменений доз цисплатина и других решений, принимаемых в связи с нежелательными явлениями. Все отклонения от первоначальной программы должны документироваться с указанием причин, даты и фактически введённой дозы. Исключать пациентов из анализа эффективности фотобиомодуляции только вследствие вынужденной коррекции противоопухолевой терапии недопустимо, поскольку подобные изменения могут быть связаны с переносимостью лечения и исказить сравнение групп.

Не менее существенным условием является единый протокол стоматологического сопровождения. До начала химиолучевой терапии

предполагается осмотр стоматологом, оценка состояния слизистой оболочки, выявление острых воспалительных очагов и устранение травмирующих факторов. Пациенту предоставляются одинаковые рекомендации по использованию мягкой зубной щётки, очищению полости рта, регулярному увлажнению слизистой и применению нейтральных растворов для полоскания. Средства, способные вызывать дополнительное химическое раздражение, должны исключаться из обязательной профилактической программы. Если пациент потребляет недостаточно пищи перорально, ему необходимо обеспечить дополнительное специализированное питание [1].

Состояние питания до начала лечения требует самостоятельной оценки. Пациенты с местнораспространёнными опухолями ротоглотки могут иметь исходные нарушения глотания, обусловленные анатомическими особенностями опухоли, болевым синдромом или сопутствующими заболеваниями. Такие нарушения способны значительно повлиять на дальнейшую потребность в искусственном питании независимо от развития мукозита. В соответствии с рекомендациями RUSSCO 2025 г. целесообразно использовать стандартизированный скрининг нутритивного риска, в частности NRS-2002, а при наличии признаков нутритивной недостаточности уточнять её выраженность и своевременно назначать необходимую поддержку [7].

В предлагаемом исследовании нутритивная поддержка не рассматривается в качестве самостоятельного экспериментального вмешательства. Её назначение должно определяться едиными клиническими критериями. При возникновении недостаточного перорального потребления пищи пациенту необходимо обеспечить дополнительное специализированное питание. Если самостоятельный приём пищи становится невозможным или недостаточным, решение об энтеральном доступе принимается лечащей командой с учётом функционального состояния пищеварительного тракта и предполагаемой продолжительности поддержки. Подобная организация помощи позволяет уменьшить различия между группами, обусловленные неодинаковыми

решениями медицинского персонала.

Основным исходом исследования устанавливается кумулятивная частота возникновения орального мукозита III–IV степени по шкале Всемирной организации здравоохранения за период химиолучевого лечения и последующего двухнедельного наблюдения. Выбор именно этого показателя определяется его непосредственной клинической значимостью и возможностью стандартизированной регистрации. Использование одной основной шкалы исключает необходимость последующего объединения оценок WHO, CTCAE и RTOG, которые характеризуют сходные, но не полностью совпадающие аспекты поражения слизистой оболочки.

Вторичные критерии должны отражать клиническое течение осложнения и связанные с ним последствия. Для этого предусматривается оценка времени до первого возникновения тяжёлого мукозита, продолжительности сохранения III–IV степени, интенсивности боли и потребности в опиоидных анальгетиках. Дополнительно регистрируются случаи назначения зондового или гастростомического питания, госпитализации по поводу осложнений, незапланированные перерывы в облучении, изменения массы тела и степень выполнения запланированной программы противоопухолевого лечения.

Предусматривается также регистрация нежелательных явлений, потенциально связанных с самой процедурой фотобиомодуляции, включая локальный дискомфорт, раздражение тканей и реакции, возникшие непосредственно во время светового воздействия. Отсутствие сообщений о подобных осложнениях в отдельных ранее опубликованных исследованиях не устраняет необходимость самостоятельного контроля безопасности при реализации нового клинического протокола.

Статистический анализ должен исходить из первоначального распределения пациентов между группами. Основным способом оценки эффективности предлагается анализ по принципу intention-to-treat с расчётом относительного риска тяжёлого мукозита и абсолютной разницы частот между

группами. Для обеих оценок необходимо представлять 95%-е доверительные интервалы. При анализе времени до возникновения тяжёлого мукозита допускается применение методов анализа выживаемости с учётом особенностей наблюдения и времени регистрации клинического события.

При построении скорректированных моделей следует предварительно определить ограниченный набор потенциальных смешивающих факторов. К ним относятся статус курения, исходное стоматологическое состояние, нутритивный риск и характеристики дозовой нагрузки на слизистую оболочку. В зависимости от численности выборки могут дополнительно учитываться возраст, распространённость опухоли и p16-статус. Включение большого числа переменных без достаточного количества зарегистрированных исходов способно привести к нестабильности оценок и должно исключаться.

Этические требования к исследованию предполагают предварительное одобрение локального этического комитета, получение письменного информированного согласия и регистрацию клинического протокола до начала включения пациентов. Участники должны быть проинформированы о профилактическом характере фотобиомодуляции, существующих ограничениях доказательств и возможности отказа от участия без изменения объёма необходимой медицинской помощи.

Результаты исследования и их обсуждение. На аналитико-методологическом этапе разработана концепция контролируемого клинического исследования для оценки дополнительного профилактического эффекта фотобиомодуляции при одинаковой стандартной сопроводительной терапии и сопоставимых условиях противоопухолевого лечения. Представленная модель основана на опубликованных клинических данных и предназначена для последующей проспективной проверки. Поскольку набор пациентов и проведение собственного клинического исследования в рамках настоящей работы не осуществлялись, количественные результаты ранее опубликованных исследований рассматриваются отдельно от предполагаемых исходов

разрабатываемого протокола.

Обобщение научных публикаций показало, что эффективность фотобиомодуляции наиболее последовательно проявляется при оценке частоты тяжёлого мукозита и интенсивности обусловленного им болевого синдрома. По другим клиническим показателям результаты менее однородны. Различия относятся не только к величине эффекта, но и к тому, насколько последовательно исследователи связывали наблюдаемые изменения с профилактическим вмешательством. При сопоставлении работ необходимо учитывать состав контрольной группы, период проведения процедур и используемую шкалу оценки токсичности.

В таблице 1 систематизированы результаты исследований, имеющих непосредственное значение для разработки предлагаемого протокола.

Таблица 1. Результаты клинических исследований фотобиомодуляции при лучевой и химиолучевой терапии опухолей головы и шеи

Исследование	Характеристика исследования	Основные результаты	Значение для предлагаемого протокола
B. Shen и соавт., 2024 [2]	Метаанализ 14 РКИ, 869 пациентов	Снижение риска тяжёлого мукозита к завершению вмешательства: RR = 0,45; 95% ДИ 0,24–0,85	Обоснование выбора тяжёлого мукозита в качестве основного исхода
G. C. V. Camolesi и соавт., 2025 [8]	Рандомизированное исследование; 53 пациента в окончательном анализе	Более позднее развитие и меньшая тяжесть мукозита; отсутствие значимых различий по некоторым сопутствующим симптомам	Необходимость разграничения основного и дополнительных клинических исходов
I. P. Klein и соавт., 2025 [9]	Многоцентровое РКИ, 58 пациентов	Отсутствие значимых различий по степени мукозита между внутриротовым и наружным воздействием; различия по отдельным функциональным показателям	Значение полного описания оптических параметров и способа доставки энергии
K. Hu и соавт., 2026 [3]	Двойное слепое многоцентровое РКИ, 85 пациентов	Частота тяжёлого мукозита 36,8% против 57,1%; p = 0,046	Обоснование контролируемого дизайна и стандартизированной регистрации токсичности

M. N. M. Pedroso и соавт., 2026 [5]	Метаанализ 30 РКИ, 1748 пациентов	Снижение относительного риска тяжёлого мукозита: RR = 0,46; 95% ДИ 0,29–0,71	Определение общего направления ожидаемого эффекта и основных источников неопределённости

Источник: составлено на основании публикаций [2, 3, 5, 8, 9].

Представленные данные свидетельствуют о наличии клинических предпосылок для применения фотобиомодуляции, однако непосредственное сопоставление величины эффекта между исследованиями требует существенных оговорок. В метаанализах рассчитываются объединённые оценки, зависящие от критериев включения первичных работ и выбранной статистической модели. Отдельные клинические исследования, напротив, характеризуют конкретные группы пациентов и определённые способы светового воздействия. Поэтому объединённый относительный риск не должен использоваться в качестве гарантированной величины профилактического эффекта при планировании нового исследования.

Особого внимания заслуживает соотношение относительного и абсолютного снижения риска. При высокой исходной частоте тяжёлого мукозита даже умеренное относительное уменьшение вероятности осложнения может иметь существенное значение для клинической практики. Если же в исследуемую выборку входят пациенты с минимальным облучением слизистой оболочки полости рта, абсолютная польза от профилактического вмешательства может оказаться значительно меньше. Вследствие этого интерпретация результата должна опираться не только на отношение рисков, но и на абсолютную разницу частот, позволяющую оценить фактическое количество предотвращённых случаев тяжёлого поражения.

Первым результатом методической разработки стал выбор режима светового воздействия с параметрами, позволяющими воспроизвести его в клиническом исследовании.

В качестве исходного технического прототипа выбран внутриротовой способ фотобиомодуляции, исследованный I. P. Klein и соавт. в 2025 г. Его

преимущество для целей планирования заключается в наличии опубликованных характеристик длины волны, выходной мощности, площади светового пятна, времени обработки одной точки и плотности энергии. Вместе с тем предлагаемая ниже схема анатомического распределения точек представляет собой самостоятельное проектное решение и требует предварительной оценки выполнимости.

Выбор красного оптического диапазона обусловлен наличием клинических исследований его применения для профилактики орального мукозита. При этом длина волны 660 нм не рассматривается как единственная потенциально эффективная. Её использование в настоящем протоколе определяется необходимостью исключить спектральную неоднородность исследуемого воздействия и обеспечить сопоставимость физических условий между пациентами.

Приведённые величины необходимо рассматривать как взаимосвязанные характеристики одного режима. При выходной мощности 100 мВт продолжительность экспозиции 3 с соответствует энергии 0,3 Дж. Если площадь пятна составляет 0,03 см², плотность энергии достигает 10 Дж/см². Изменение диаметра аппликатора без соответствующего пересчёта приведёт к изменению энергетической нагрузки на ткань даже при сохранении продолжительности процедуры.

Практическая реализация данного режима требует обязательного контроля фактической мощности излучения на рабочем расстоянии. Паспортное значение выходной мощности не всегда совпадает с энергией, поступающей непосредственно к ткани, особенно при использовании сменных насадок или дополнительных оптических элементов. Перед началом исследования необходимо проверить исправность оборудования и установить допустимые пределы отклонения измеренных характеристик. Повторные измерения должны выполняться в соответствии с процедурой технического контроля, утверждённой в медицинской организации.

Анатомическое распределение точек предполагается закрепить в отдельной карте процедуры. Для первоначальной схемы может быть предусмотрена обработка слизистой внутренней поверхности губ, щёк, вентральной и боковых поверхностей языка, дна полости рта и доступных участков мягкого нёба. Из планируемых 40 точек четыре располагаются на слизистой губ, двенадцать — на слизистой щёк, двенадцать — на поверхности языка, четыре — в области дна полости рта и восемь — на мягком нёбе. Предложенное распределение точек предназначено для стандартизации процедуры, однако его оптимальность для обработки указанных анатомических зон пока не подтверждена.

Непосредственное воздействие на видимую опухолевую ткань или подозрительные опухолевые участки в предлагаемом протоколе не предусматривается. Если расположение первичного очага не позволяет безопасно обработать запланированную точку, она исключается из процедуры с обязательной регистрацией причины. При этом фактическое количество обработанных точек и суммарная энергия должны фиксироваться для каждого пациента. Подобное требование исключает ситуацию, при которой различия в реальной экспозиции остаются скрытыми за формальным указанием единого режима фотобиомодуляции.

Необходимость ограничения воздействия определяется также геометрическими особенностями слизистой оболочки. Внутриротовая поверхность имеет сложную форму, а возможность удерживать аппликатор в определённом положении зависит от открывания рта, выраженности болевого синдрома и индивидуальных анатомических особенностей. При значительном тризме, выраженной болезненности либо невозможности точно расположить излучатель решение о проведении процедуры следует принимать индивидуально. Применение силы для получения доступа к труднодостижимым участкам недопустимо, поскольку дополнительная травматизация способна усилить воспалительные изменения.

Следующим результатом методической разработки является определение условий, позволяющих отделить профилактический эффект фотобиомодуляции от влияния остальных компонентов сопроводительной терапии.

Обе группы должны получать одинаковую программу подготовки к химиолучевому лечению. Стоматологический осмотр проводится до первой фракции облучения с регистрацией состояния зубов, слизистой оболочки и пародонта. Устраняются выявленные травмирующие факторы; пациенту разъясняются требования к домашнему уходу. Назначение увлажняющих средств, растворов для полоскания и дополнительного обезболивания осуществляется по единому протоколу. Различаться между группами должен только факт активного светового воздействия.

Такое сравнение особенно важно при интерпретации клинических исходов, связанных с питанием. Пациент, получающий своевременную нутритивную помощь, может сохранять массу тела и продолжать лечение даже при выраженном мукозите. Если же в одной из групп искусственное питание назначается позднее, зарегистрированные различия по массе тела и госпитализациям могут ошибочно интерпретироваться как следствие фотобиомодуляции. Поэтому решения о назначении специализированного питания должны основываться на заранее установленных критериях нутритивной недостаточности [7].

Предполагаемая последовательность наблюдения представлена на рисунке 1.

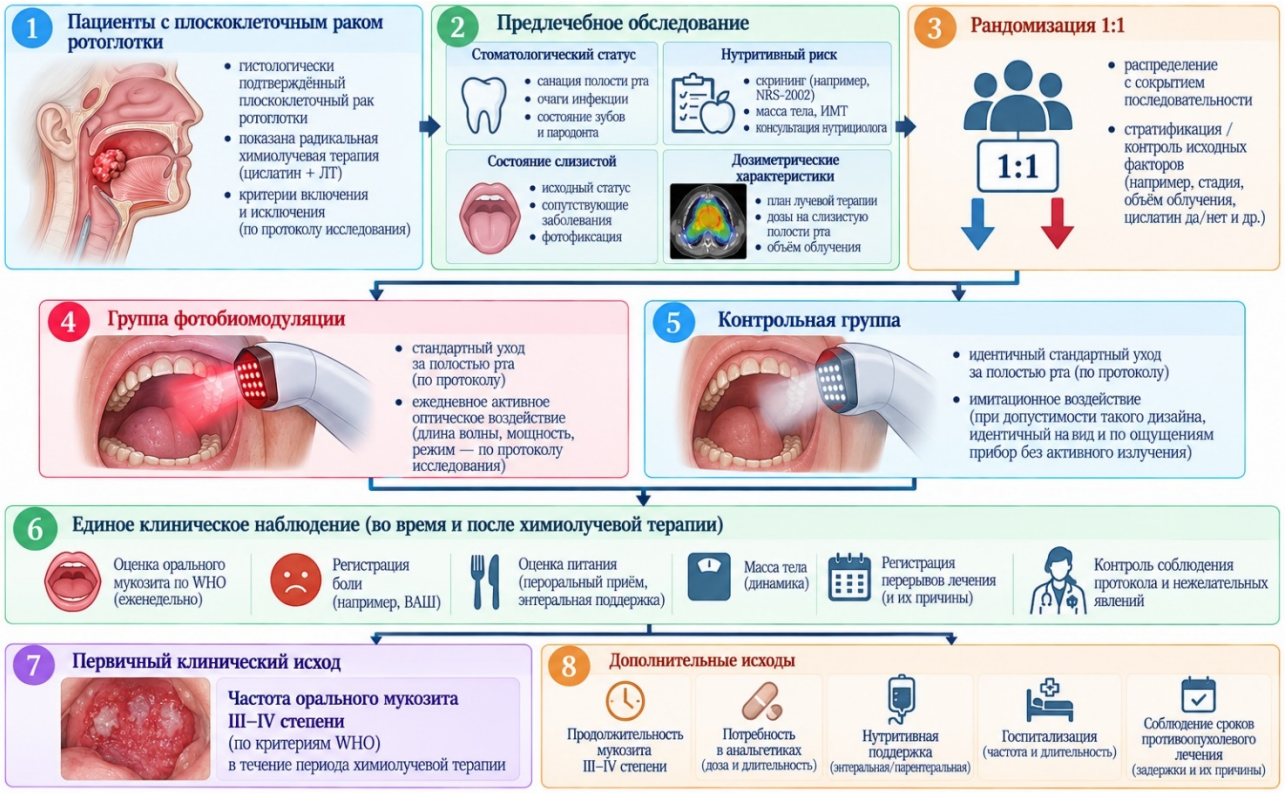


Рисунок 1. Предлагаемая модель проспективного контролируемого исследования профилактической фотобиомодуляции (источник: разработано на основании анализа публикаций)

Для снижения вероятности систематических различий между группами рандомизацию следует проводить после получения окончательного плана лучевой терапии и исходной оценки состояния пациента. Такая последовательность позволяет использовать предлечебные характеристики в качестве факторов стратификации. В первую очередь целесообразно учитывать дозовую нагрузку на слизистую оболочку и наличие значимых исходных факторов риска мукозита. Последовательность распределения должна формироваться независимо от исследователя, оценивающего состояние пациента.

При организации ослеплённого наблюдения специалист, устанавливающий степень орального мукозита, не должен иметь доступа к информации о фактически проведённом световом воздействии. Врач или медицинский работник, выполняющий процедуру, не участвует в независимой оценке первичного исхода. Перед началом исследования необходимо провести

обучение специалистов применению выбранной шкалы и согласовать критерии отнесения клинических проявлений к отдельным степеням тяжести.

Наблюдение должно продолжаться в течение всего курса химиолучевой терапии и первых четырнадцати суток после её завершения. Основанием для такого решения служит возможность сохранения либо нарастания острой воспалительной реакции после последней фракции облучения. Ограничение анализа исключительно датой завершения лучевой терапии привело бы к недоучёту осложнений, достигающих максимальной выраженности в раннем постлучевом периоде.

До начала лечения фиксируется исходное отсутствие орального мукозита. В дальнейшем оценку следует проводить не реже двух раз в неделю, дополняя её ежедневным сбором жалоб на боль, нарушение глотания и затруднение питания. При появлении язвенных изменений проводится внеплановый осмотр. Такой подход обеспечивает более точную регистрацию сроков возникновения тяжёлого мукозита и уменьшает вероятность пропуска кратковременных изменений его степени.

Первичный исход исследования необходимо определять через заранее установленную клиническую шкалу, позволяющую одинаково оценивать степень поражения слизистой в обеих группах. Для предлагаемого протокола выбрана шкала WHO, используемая в современных рандомизированных исследованиях фотобиомодуляции [3, 9].

При отсутствии клинических признаков поражения регистрируется нулевая степень. Первая степень соответствует болезненности и эритеме слизистой оболочки, вторая — развитию язвенных изменений при сохранённой возможности употреблять твёрдую пищу. Третья степень характеризуется необходимостью перехода на жидкое питание вследствие мукозита, четвёртая — невозможностью перорального питания. Практическое применение шкалы требует разграничения нарушений питания, обусловленных именно поражением слизистой оболочки, и дисфагии вследствие опухолевого процесса либо других

осложнений лечения.

Регистрация хотя бы одного эпизода III или IV степени в установленный период наблюдения означает достижение первичного исхода. При многократном возникновении тяжёлого поражения слизистой пациент учитывается в расчёте кумулятивной частоты только один раз. Последующие эпизоды сохраняют значение для оценки продолжительности и динамики осложнения, но не должны повторно увеличивать число пациентов с зарегистрированным первичным событием.

Выбор кумулятивной частоты, а не максимального балла токсичности в отдельную неделю, обусловлен клиническим характером исследовательской задачи. Тяжёлый мукозит может возникнуть в разные сроки. Если сравнивать группы только в заранее выбранный день, часть пациентов с более ранним либо поздним осложнением окажется ошибочно отнесённой к категории благоприятного течения. Учёт события за весь период наблюдения позволяет избежать подобного ограничения.

Особую методологическую сложность представляет оценка продолжительности тяжёлого мукозита. При осмотрах через определённые интервалы точное время перехода между степенями тяжести остаётся неизвестным. В связи с этим дни первого и последнего выявления III–IV степени следует документировать отдельно, а при анализе учитывать интервальный характер клинического наблюдения. Для дополнительной характеристики течения осложнения может определяться количество последовательных оценок, при которых сохранялась тяжёлая степень поражения.

Показатели болевого синдрома требуют отдельной интерпретации. Выраженная боль может сохраняться при относительно небольшой площади изъязвления вследствие вовлечения чувствительных участков слизистой, тогда как значительные морфологические изменения не всегда сопровождаются одинаковой интенсивностью субъективных ощущений. Поэтому использование только шкалы боли для определения тяжести мукозита не обеспечивает

надлежащей клинической точности.

Данные о применении опиоидных анальгетиков должны дополнять оценку боли, а не заменять её. Назначение препаратов зависит от выраженности болевого синдрома, предшествующей анальгетической терапии и сопутствующих состояний. При статистическом анализе необходимо учитывать исходную потребность в обезболивании, наличие опухолевой боли до начала химиолучевого лечения и другие основания для использования опиоидов. В противном случае уменьшение объёма анальгетической терапии может быть ошибочно связано с профилактикой мукозита.

Нутритивные показатели обладают самостоятельной клинической значимостью. Переход на жидкое питание при тяжёлом мукозите сопровождается ограничением пищевого разнообразия и возможным уменьшением поступления необходимых нутриентов. Вместе с тем потребность в искусственном питании может возникнуть до появления тяжёлых воспалительных изменений, особенно при крупных опухолях ротоглотки. Поэтому при анализе частоты установки энтерального доступа следует различать профилактическое формирование гастростомы до начала лечения и необходимость нового вмешательства, возникшую непосредственно в период химиолучевой терапии.

Сходное разграничение необходимо при исследовании госпитализаций. Независимо от тяжести мукозита пациент может нуждаться в стационарном лечении вследствие нефротоксичности цисплатина, инфекционных осложнений, электролитных нарушений или декомпенсации сопутствующих заболеваний. При регистрации исхода следует отдельно фиксировать все незапланированные госпитализации и случаи, в которых поражение слизистой оболочки было непосредственной либо существенной сопутствующей причиной обращения за стационарной помощью.

В отношении перерывов противоопухолевого лечения требуется учитывать не только сам факт пропуска фракции, но и характер обстоятельств,

вызвавших изменение графика. Нарушение расписания оборудования или организационные причины не могут интерпретироваться как следствие тяжёлого мукозита. В исследовательской базе необходимо регистрировать дату пропущенной фракции, число последовательно пропущенных дней и медицинскую причину перерыва. Дополнительно целесообразно фиксировать общую длительность курса лучевой терапии и фактически полученную суммарную дозу.

Значимым результатом теоретического анализа стало обоснование обязательного включения характеристик лучевой нагрузки на слизистую оболочку в систему оценки эффективности фотобиомодуляции. Клинический исход профилактического вмешательства нельзя рассматривать независимо от интенсивности повреждающего воздействия, против которого оно направлено.

Технические возможности современных систем IMRT и VMAT позволяют создавать неоднородные пространственные распределения дозы с повышением конформности облучения опухолевой мишени. Однако часть нормальных тканей неизбежно получает значительную лучевую нагрузку вследствие непосредственного расположения рядом с опухолью или включения в зоны профилактического облучения. Для слизистой оболочки полости рта это обстоятельство особенно важно, поскольку существенная часть её поверхности расположена в пределах ограниченного анатомического пространства и может подвергаться воздействию нескольких полей облучения.

Результаты A. Lozano-Borbalas и соавт. 2025 г. указывают на связь тяжёлого мукозита с распределением дозы в слизистой оболочке, включая показатели облучаемого объёма. Исследование продемонстрировало, что анализ только предписанной дозы на первичную опухоль не позволяет полностью охарактеризовать риск местной токсичности. Авторы выделили связь выраженного орального мукозита с V35 и объёмом слизистой оболочки, находящимся в области промежуточных лучевых нагрузок [6].

Учитывая эти данные, в предлагаемом протоколе предусматривается

отдельное контурирование слизистой оболочки полости рта как органа риска. Анатомические границы указанной структуры должны быть заранее определены и единообразно применяться ко всем пациентам. При подготовке контуров необходимо разграничивать нормальную слизистую оболочку и участки непосредственного опухолевого поражения. Если контур пересекается с планируемым объёмом облучения, пересечение должно отражаться в исследовательской документации, поскольку исключение таких участков без стандартизированного правила приведёт к несопоставимости дозиметрических показателей.

Для количественной характеристики облучения предлагается использовать среднюю дозу на слизистую оболочку, а также относительные объёмы, получающие не менее 30, 35 и 50 Гр. Эти показатели позволяют оценить распространённость низко-, средне- и высокодозного воздействия в пределах исследуемой структуры. Максимальная доза может регистрироваться как дополнительная характеристика, но её использование в качестве единственного предиктора тяжёлого мукозита ограничено чувствительностью к локальным особенностям дозового распределения и способу определения максимума.

Применение нескольких дозиметрических показателей требует осторожности при построении многофакторной модели. Между V30, V35, V50 и средней дозой обычно существуют статистические зависимости, обусловленные общей геометрией дозового распределения. Их одновременное включение в регрессионный анализ при ограниченном числе событий способно привести к нестабильности коэффициентов и затруднить клиническую интерпретацию.

В связи с этим целесообразно заранее определить основной дозиметрический показатель для скорректированного анализа. В предлагаемом исследовании такую роль может выполнять V35, рассматриваемый как непрерывная переменная. Остальные параметры используются для описания распределения дозы и дополнительных исследовательских моделей. Выбор конкретного показателя должен быть окончательно утверждён до начала анализа

клинических исходов.

Следует также учитывать, что доза на слизистую оболочку не является полностью независимой от локализации первичной опухоли. При распространении новообразования вблизи мягкого нёба, корня языка и прилежащих отделов ротоглотки уменьшение лучевой нагрузки на некоторые участки нормальных тканей может быть ограничено необходимостью обеспечения полноценного покрытия опухолевой мишени. Профилактика мукозита не должна становиться основанием для снижения дозы облучения опухоли, если такое изменение противоречит установленным принципам радикального лечения.

Разработка контролируемого исследования требует предварительного определения численности выборки, достаточной для выявления клинически значимого различия по основному исходу. Использование ранее опубликованных оценок позволяет сформировать исходные предположения, однако эти величины необходимо отделять от фактически наблюдаемой частоты осложнений в будущей выборке.

В качестве расчётного сценария может рассматриваться частота тяжёлого мукозита около 55% в контрольной группе и 32% в группе фотобиомодуляции. Такие значения являются предположениями для планирования исследования, а не результатами настоящей работы. При двустороннем уровне статистической значимости 0,05 и мощности 80% для обнаружения указанного различия требуется приблизительно 72 пациента в каждой группе. С учётом возможного выбывания около 10% участников предварительная численность выборки может составить 160 человек, распределённых поровну между группами.

Следует подчеркнуть, что приведённый расчёт характеризует один из возможных сценариев. При меньшей величине истинного профилактического эффекта необходимая численность выборки возрастёт. Поэтому перед утверждением окончательного протокола требуется повторно оценить расчётные предпосылки с учётом частоты тяжёлого мукозита в популяции

конкретного учреждения, предполагаемой доли пациентов, получающих полную программу химиолучевой терапии, и ожидаемой полноты наблюдения.

Для основного анализа предусматривается сравнение кумулятивной частоты мукозита III–IV степени между рандомизированными группами. Относительный риск позволит охарактеризовать пропорциональное изменение вероятности осложнения, тогда как абсолютная разница рисков отразит величину клинической пользы. Представление доверительных интервалов является обязательным, поскольку статистическая значимость различия не позволяет самостоятельно судить о точности полученной оценки.

Дополнительная скорректированная модель должна учитывать заранее установленные исходные характеристики пациентов и дозиметрические показатели. При её построении необходимо избегать включения переменных, возникающих после начала вмешательства, если они могут быть промежуточными последствиями фотобиомодуляции. Например, снижение массы тела в процессе лечения способно отражать тяжесть мукозита и потому не должно автоматически рассматриваться как обычный исходный смешивающий фактор при оценке основного эффекта.

Важное значение имеет принцип сохранения первоначального распределения пациентов. Даже если профилактические процедуры прекращены из-за плохой переносимости лечения, данные наблюдения за такими пациентами следует по возможности включать в основной анализ. Исключение участников, не завершивших курс фотобиомодуляции, способно искусственно увеличить видимую эффективность метода, поскольку наиболее тяжёлые клинические случаи могут одновременно характеризоваться худшей переносимостью процедур.

Дополнительный анализ пациентов, выполнивших предусмотренный протокол, может применяться для оценки устойчивости полученных результатов. Однако его выводы должны рассматриваться отдельно от основного сравнения, поскольку фактическое выполнение полного курса профилактики

связано с состоянием пациента и течением противоопухолевой терапии.

С практической точки зрения профилактическая фотобиомодуляция представляет интерес прежде всего как дополнительное вмешательство, направленное на уменьшение частоты тяжёлого поражения слизистой оболочки, а не как самостоятельная замена базовой сопроводительной терапии. Её потенциальная польза определяется тем, насколько предотвращение мукозита III–IV степени способствует сохранению способности к пероральному питанию и уменьшению необходимости интенсивного обезболивания.

Вместе с тем связь между тяжестью местной токсичности и общими результатами противоопухолевого лечения имеет сложный характер. Даже при снижении частоты мукозита нельзя автоматически предполагать улучшение общей либо безрецидивной выживаемости. Эти исходы зависят от биологических характеристик опухоли, стадии заболевания, полноты лекарственного и лучевого воздействия и множества других обстоятельств. Для обоснования влияния профилактической фотобиомодуляции на отдалённые онкологические результаты необходимы специальные исследования с соответствующими сроками наблюдения.

Другим существенным вопросом является возможность применения метода в повседневной работе радиотерапевтического отделения. Ежедневное выполнение внутриротовых процедур требует выделения времени, наличия подготовленного персонала и оборудования. При стандартном семинедельном курсе облучения профилактическая программа предусматривает многократные контакты пациента с медицинским работником. Следовательно, организационная выполнимость вмешательства должна оцениваться наряду с клинической эффективностью.

В этом отношении результаты F. M. A. de Oliveira и соавт. 2024 г. имеют дополнительное значение. Наблюдавшиеся преимущества ежедневного режима фотобиомодуляции по сравнению с менее частыми процедурами позволяют предположить, что простое сокращение числа сеансов ради уменьшения

организационной нагрузки может сопровождаться снижением профилактической эффективности [10]. Однако небольшая выборка указанного исследования не позволяет установить окончательное соотношение между периодичностью воздействия и достигаемым результатом.

Для отечественной клинической практики внедрение фотобиомодуляции должно учитывать доступность оборудования и возможность поддержания стабильных физических характеристик излучения. Наличие лазерного аппарата само по себе не свидетельствует о готовности медицинской организации выполнять процедуру в соответствии с клиническим протоколом. Необходимы измерение фактических параметров, обучение персонала, соблюдение требований лазерной безопасности и ведение индивидуальных регистрационных форм.

Важным ограничением применения метода остаётся анатомическая доступность участков слизистой оболочки. У пациентов с выраженным ограничением открывания рта, распространёнными опухолями ротоглотки или значительными послеоперационными изменениями одинаковая схема обработки может оказаться технически невыполнимой. Подобные обстоятельства необходимо учитывать при формировании критериев включения и в процессе оценки фактического выполнения профилактического курса.

Научная новизна предлагаемого исследования определяется его направленностью на устранение наиболее существенных причин неоднородности современной доказательной базы. Предусматривается изучение конкретного профилактического режима в группе пациентов со сходными клиническими характеристиками, получающих сопоставимую радикальную химиолучевую терапию. Особое значение имеет включение характеристик лучевой нагрузки на слизистую оболочку, позволяющее оценивать профилактический эффект с учётом интенсивности повреждающего воздействия.

Дополнительную ценность представляет единая система регистрации

клинических исходов. Выбор кумулятивной частоты тяжёлого мукозита в качестве основного показателя обеспечивает определённость статистической гипотезы, тогда как анализ боли, питания и перерывов противоопухолевого лечения позволяет установить, сопровождается ли предполагаемое уменьшение местной токсичности клинически значимыми последствиями.

В совокупности разработанная модель предполагает переход от общего утверждения о положительном влиянии фотобиомодуляции к проверке конкретного профилактического вмешательства в определённых клинических условиях. Такой подход позволяет установить не только наличие статистического различия между группами, но и границы его применимости. Полученные в дальнейшем данные смогут уточнить, при какой дозовой нагрузке на слизистую оболочку профилактика приносит наибольшую пользу и насколько её эффективность зависит от полноты выполнения предусмотренного курса процедур.

Выводы. Оральный мукозит остаётся одним из наиболее значимых острых осложнений радикальной химиолучевой терапии плоскоклеточного рака головы и шеи. Его клинические последствия не ограничиваются воспалительно-язвенным поражением слизистой оболочки полости рта. При тяжёлом течении осложнение сопровождается выраженными нарушениями питания, увеличением потребности в обезболивающих препаратах и специализированной медицинской помощи, а также может создавать условия для вынужденного изменения сроков противоопухолевого лечения.

Анализ научных публикаций 2024–2026 гг. свидетельствует о наличии доказательных оснований для дальнейшего изучения профилактической фотобиомодуляции. Результаты современных рандомизированных исследований и метаанализов указывают на возможность уменьшения частоты тяжёлого орального мукозита при использовании светового воздействия определённых спектральных и энергетических характеристик. Вместе с тем неоднородность исследовательских протоколов, различия в составе клинических

выборок и ограниченная достоверность части доказательств не позволяют признать оптимальным какой-либо универсальный режим фотобиомодуляции.

Для получения клинически интерпретируемых результатов необходимо ограничить исследуемую популяцию пациентами с сопоставимыми характеристиками опухолевого процесса и стандартизированным противоопухолевым лечением. При радикальной химиолучевой терапии рака ротоглотки такое требование предполагает единообразное планирование лучевого воздействия, определённую схему одновременной химиотерапии и обязательную регистрацию фактически выполненной лечебной программы. Использование одинакового базового протокола стоматологической и нутритивной поддержки в обеих группах является необходимым условием установления самостоятельного профилактического эффекта фотобиомодуляции.

Разработанный режим светового воздействия предусматривает полное описание физических характеристик излучения, продолжительности обработки одной точки, анатомического распределения процедур и периодичности их выполнения. Подобная стандартизация позволяет исключить существенную часть методических неопределённостей, связанных с недостаточным описанием оптических параметров в ранее опубликованных исследованиях. При этом предложенная схема требует предварительной технической оценки и последующего подтверждения клинической эффективности.

Основным критерием результативности профилактической фотобиомодуляции целесообразно считать частоту орального мукозита III–IV степени по единой шкале WHO за весь период химиолучевого лечения и раннего постлучевого наблюдения. Дополнительные показатели должны отражать сроки возникновения и продолжительность тяжёлой токсичности, выраженность болевого синдрома, потребность в анальгетической и нутритивной поддержке, частоту госпитализаций и соблюдение запланированных сроков противоопухолевой терапии. Такой состав исходов позволяет оценивать

профилактическое вмешательство с позиций его непосредственной эффективности и клинических последствий.

Учёт дозиметрических характеристик слизистой оболочки полости рта представляет обязательную составляющую предлагаемого исследования. Средняя поглощённая доза и объёмные показатели облучения позволяют оценить интенсивность лучевого воздействия на нормальные ткани и уменьшить вероятность ошибочного отнесения различий в тяжести мукозита исключительно к фотобиомодуляции. Особое значение имеет предварительное определение используемых дозиметрических переменных и соблюдение единых правил контурирования органов риска.

Список литературы

1. Семиглазова Т. Ю., Беляк Н. П., Владимирова Л. Ю., Корниецкая А. Л., Королева И. А., Нечаева М. Н. и др. Мукозиты. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 2 // Злокачественные опухоли. — 2025. — Т. 15, № 3s2. — С. 352–364. — DOI: 10.18027/2224-5057-2025-15-3s2-2-18.

2. Shen B., Zhou Y., Wu D., Liu J. Efficacy of photobiomodulation therapy in the management of oral mucositis in patients with head and neck cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // Head & Neck. — 2024. — Vol. 46, No. 4. — P. 936–950. — DOI: 10.1002/hed.27655.

3. Hu K., Shah P., Nguyen M. C., McCluskey C., Kane A., Ove R. et al. Randomized, double-blind, sham-controlled trial of an intraoral photobiomodulation device for oral mucositis and associated complications due to radiotherapy for head and neck cancer // Supportive Care in Cancer. — 2026. — Vol. 34, No. 7. — Art. 696. — DOI: 10.1007/s00520-026-10904-7.

4. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации «Рак ротоглотки». — 2024. — ID 4. — Электронный ресурс: текст клинических рекомендаций.

5. Pedroso M. N. M., Rech A., Casagrande N., Pissaia J. F., Zardo J. S., Borges V. L. et al. Effects of photobiomodulation on oral mucositis, oral pain, xerostomia, salivary

flow rate, and quality of life in patients with head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis // Supportive Care in Cancer. — 2026. — Vol. 34. — Art. 364. — DOI: 10.1007/s00520-026-10575-4.

6. Lozano-Borbalas A., Jordi-Ollero O., Marruecos J., Farre N., Planas I., Toledo M. D. et al. Impact of clinical and dosimetric factors on severe oral mucositis in head and neck cancer: insights from a phase II clinical trial // Frontiers in Oncology. — 2025. — Vol. 15. — Art. 1679589. — DOI: 10.3389/fonc.2025.1679589.

7. Сытов А. В., Зузов С. А., Кукош М. Ю., Лейдерман И. Н., Обухова О. А., Потапов А. Л., Хотеев А. Ж. Нутритивная поддержка. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 2 // Злокачественные опухоли. — 2025. — Т. 15, № 3s2. — С. 176–185. — DOI: 10.18027/2224-5057-2025-15-3s2-2-09.

8. Camolesi G. C. V., Prado-Pena I. B., Gómez-Caamaño A., Victoria-Fernández C., Blanco-Carrión A., García-García A. et al. Photobiomodulation for the prevention of oral side effects secondary to head and neck cancer therapy: results of a randomised, single-blind clinical trial // Oral Oncology. — 2025. — Vol. 164. — Art. 107266. — DOI: 10.1016/j.oraloncology.2025.107266.

9. Klein I. P., Pinto M. B. R., Só B. B., Gabriel A. F., Mendonça N. F., Santos L. B. C. et al. Intraoral vs. extraoral photobiomodulation therapy for oral mucositis in head and neck cancer patients: a multicenter, randomized, single-blind clinical trial // Supportive Care in Cancer. — 2025. — Vol. 33, No. 10. — Art. 842. — DOI: 10.1007/s00520-025-09877-w.

10. Oliveira F. M. A., Borges M. M. F., Malta C. E. N., Moura J. F., Forte C. P., Barbosa J. V. et al. Comparison of a daily and alternate-day photobiomodulation protocol in the prevention of oral mucositis in patients undergoing radiochemotherapy for oral cancer: a triple-blind, controlled clinical trial // Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal. — 2024. — Vol. 29, No. 3. — P. e430–e440. — DOI: 10.4317/medoral.26436.

11. Paiva D. L., Oliveira V. R., Bagnato V. S., Simões A. Long-term survival of cancer patients after photobiomodulation therapy for prevention and treatment of oral

mucositis // Photodiagnosis and Photodynamic Therapy. — 2024. — Vol. 48. — Art. 104248. — DOI: 10.1016/j.pdpdt.2024.104248.

References

1. Semiglazova T. Yu., Belyak N. P., Vladimirova L. Yu., Kornieczkaya A. L., Koroleva I. A., Nechaeva M. N. i dr. Mukozity`. Klinicheskie rekomendacii RUSSCO, chast` 2 // Zlokachestvenny`e opuxoli. — 2025. — T. 15, № 3s2. — S. 352–364. — DOI: 10.18027/2224-5057-2025-15-3s2-2-18.

2. Shen B., Zhou Y., Wu D., Liu J. Efficacy of photobiomodulation therapy in the management of oral mucositis in patients with head and neck cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // Head & Neck. — 2024. — Vol. 46, No. 4. — P. 936–950. — DOI: 10.1002/hed.27655.

3. Hu K., Shah P., Nguyen M. C., McCluskey C., Kane A., Ove R. et al. Randomized, double-blind, sham-controlled trial of an intraoral photobiomodulation device for oral mucositis and associated complications due to radiotherapy for head and neck cancer // Supportive Care in Cancer. — 2026. — Vol. 34, No. 7. — Art. 696. — DOI: 10.1007/s00520-026-10904-7.

4. Ministerstvo zdravooxraneniya Rossijskoj Federacii. Klinicheskie rekomendacii «Rak rotoglotki». — 2024. — ID 4. — E`lektronny`j resurs: tekst klinicheskix rekomendacij.

5. Pedroso M. N. M., Rech A., Casagrande N., Pissaia J. F., Zardo J. S., Borges V. L. et al. Effects of photobiomodulation on oral mucositis, oral pain, xerostomia, salivary flow rate, and quality of life in patients with head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis // Supportive Care in Cancer. — 2026. — Vol. 34. — Art. 364. — DOI: 10.1007/s00520-026-10575-4.

6. Lozano-Borbalas A., Jordi-Ollero O., Marruecos J., Farre N., Planas I., Toledo M. D. et al. Impact of clinical and dosimetric factors on severe oral mucositis in head and neck cancer: insights from a phase II clinical trial // Frontiers in Oncology. — 2025. — Vol. 15. — Art. 1679589. — DOI: 10.3389/fonc.2025.1679589.

7. Sy`tov A. V., Zuzov S. A., Kukosh M. Yu., Lejderman I. N., Obuxova O. A.,

Potapov A. L., Xoteev A. Zh. Nutritivnaya podderzhka. Klinicheskie rekomendacii RUSSCO, chast` 2 // Zlokachestvenny`e opuxoli. — 2025. — T. 15, № 3s2. — S. 176–185. — DOI: 10.18027/2224-5057-2025-15-3s2-2-09.

8. Camolesi G. C. V., Prado-Pena I. B., Gómez-Caamaño A., Victoria-Fernández C., Blanco-Carrión A., García-García A. et al. Photobiomodulation for the prevention of oral side effects secondary to head and neck cancer therapy: results of a randomised, single-blind clinical trial // Oral Oncology. — 2025. — Vol. 164. — Art. 107266. — DOI: 10.1016/j.oraloncology.2025.107266.

9. Klein I. P., Pinto M. B. R., Só B. B., Gabriel A. F., Mendonça N. F., Santos L. B. C. et al. Intraoral vs. extraoral photobiomodulation therapy for oral mucositis in head and neck cancer patients: a multicenter, randomized, single-blind clinical trial // Supportive Care in Cancer. — 2025. — Vol. 33, No. 10. — Art. 842. — DOI: 10.1007/s00520-025-09877-w.

10. Oliveira F. M. A., Borges M. M. F., Malta C. E. N., Moura J. F., Forte C. P., Barbosa J. V. et al. Comparison of a daily and alternate-day photobiomodulation protocol in the prevention of oral mucositis in patients undergoing radiochemotherapy for oral cancer: a triple-blind, controlled clinical trial // Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal. — 2024. — Vol. 29, No. 3. — P. e430–e440. — DOI: 10.4317/medoral.26436.

11. Paiva D. L., Oliveira V. R., Bagnato V. S., Simões A. Long-term survival of cancer patients after photobiomodulation therapy for prevention and treatment of oral mucositis // Photodiagnosis and Photodynamic Therapy. — 2024. — Vol. 48. — Art. 104248. — DOI: 10.1016/j.pdpdt.2024.104248.

Статья поступила в редакцию 10.07.2026; одобрена после рецензирования 31.08.2026; принята к публикации 23.10.2026.

The article was submitted 10.07.2026; approved after reviewing 31.08.2026; accepted for publication 23.10.2026.