

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-2-250-259

**Цитирование:** Семиглазова Т.Ю., Беляк Н.П., Владимирова Л.Ю., Корниецкая А.Л., Королева И.А., Нечаева М.Н. и соавт. Практические рекомендации по лечению и профилактике мукозитов. Практические рекомендации RUSSCO, часть 2. Злокачественные опухоли, 2023 (том 13), #3s2, стр. 250–259.

## МУКОЗИТЫ

**Коллектив авторов:** Семиглазова Т.Ю., Беляк Н.П., Владимирова Л.Ю., Корниецкая А.Л., Королева И.А., Нечаева М.Н., Раджабова З.А., Телетаева Г.М., Ткаченко Е.В.

**Ключевые слова:** поддерживающая терапия, мукозит, стоматит, мукозиты онкологических больных

Мукозит — воспалительное и/или язвенное поражение слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта, как правило, развивающееся вследствие проведенной химио- и/или лучевой терапии при лечении онкологических заболеваний.

Мукозит является одним из самых частых побочных эффектов противоопухолевой терапии. Патогенетическая модель развития мукозитов включает в себя несколько стадий:

1. **Стадия инициации** — после воздействия прямого повреждающего фактора (химио- и/или лучевой терапии) происходит изменение структуры ДНК, что приводит к быстрой гибели базальных эпителиоцитов. На данном этапе происходит образование свободных кислородных радикалов, которые оказывают прямое цитотоксическое действие.
2. **Ответ на первичное повреждение.** На этой стадии происходит дисрегуляция генов, отвечающих за синтез провоспалительных цитокинов (ЦК) и генов, отвечающих за апоптоз. В результате происходит повышение факторов транскрипции, а именно фактора каппа-В (NF-κB), который, в свою очередь, является регулятором синтеза провоспалительных цитокинов — TNF, IL-6, IL-1β.
3. **Изъязвление.** Эта стадия имеет самые яркие клинические проявления. Язвы обширные, глубокие, обычно покрыты псевдомембраной из разрушенных клеток и фибрина. Наличие таких псевдомембран является благоприятной средой для присоединения вторичных инфекций.
4. **Заживление.** Эта стадия наименее изучена. Есть сведения о том, что циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2), синтезируемая фибробластами и эндотелием сосудов, способствует восстановлению подслизистого слоя за счет стимуляции ангиогенеза. Как правило, заживление язв происходит через 2–3 недели после окончания курса химиотерапии.

В среднем частота развития мукозита составляет 30–40%, наиболее тяжелые осложнения развиваются у пациентов, получающих высокодозную лучевую терапию по поводу рака головы и шеи (85–100%, а у 25–45% из них — 3–4-й степени), при подготовке к трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (75–100%, у 25–60% — 3–4-й степени), а также при некоторых миелосупрессивных режимах терапии онкогематологических больных (5–40%, у 5–15% из них — 3–4-й степени). Наиболее часто

мукозиты наблюдаются при применении доцетаксела, идарубицина, 5-фторурацила, капецитабина. Потенциально применение любого цитостатика может привести к возникновению мукозита.

Слизистая оболочка полости рта и желудочно-кишечного тракта представляет собой первую линию защиты от различных патогенов.

Вследствие нарушения защитного барьера, обеспечиваемого эпителиальной выстилкой, повышается риск инфицирования. Наиболее часто инфекционные патогены представлены стрептококками, грамотрицательными палочками и грибами рода *Candida*.

## 1. КЛАССИФИКАЦИЯ

Классификация мукозитов в соответствии с критериями токсичности CTCAE v5.0 [NCI CTCAE, v. 5.0, URL: [https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/ctc.htm](https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm)]:

Осложнение	1 степень	2 степень	3 степень	4 степень	5 степень
Оральный мукозит	Бессимптомное или мало-выраженное течение	Умеренная боль или язва, которые не мешают пероральному приему пищи; показана щадящая диета	Сильная боль, мешающая приему пищи	Угрожающее жизни состояние	Смерть
Мукозит нижних отделов ЖКТ	Отсутствие каких-либо симптомов	Боль в животе; слизь или кровь в стуле	Сильная или постоянная боль в животе; лихорадка; кишечная непроходимость; перитонеальные симптомы	Угрожающее жизни состояние (перфорация, кровотечение, ишемия, некроз кишки, токсический мегаколон)	Смерть
Диарея	Увеличение частоты стула на < 4 эпизодов в сутки по сравнению с исходным индивидуальным показателем	Увеличение частоты стула на 4–6 эпизодов в сутки по сравнению с исходным индивидуальным показателем	Увеличение частоты стула на > 7 эпизодов в сутки по сравнению с исходным индивидуальным показателем; недержание кала	Угрожающее жизни состояние	Смерть
Эзофагит	Бессимптомное течение	Нарушение приема пищи/глотания	Выраженное нарушение приема пищи/глотания	Угрожающее жизни состояние	Смерть
Гастрит	Бессимптомное течение	Нарушение функции ЖКТ	Выраженное нарушение приема пищи или функции ЖКТ	Угрожающее жизни состояние	Смерть

## 2. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клинические проявления мукозитов обычно не зависят от вида противоопухолевого лечения ввиду универсальности патогенетических механизмов. Вид и интенсивность противоопухолевого воздействия определяют главным образом тяжесть проявлений мукозита.

К основным клиническим признакам мукозита относятся: боль в полости рта различной интенсивности, сухость во рту, невозможность адекватного приема пищи, боли в эпигастрии и околопупочной области, вздутие, тяжесть в животе, частый жидкий стул, симптомы желудочного или кишечного кровотечения, парез кишечника, динамическая кишечная непроходимость. При осмотре полости рта клинические проявления могут варьировать от легкой гиперемии до образования обширных сливающихся язв, оголенных или покрытых фибриновой пленкой. Крайним проявлением мукозита является обширный некроз слизистых, как правило, заканчивающийся летальным исходом. У пациентов с нейтропенией высок риск развития сепсиса, часто дебютирующего в виде септического шока.

## 3. ДИАГНОСТИКА

Критерии установления диагноза основываются на характерных симптомах состояния, данных физикального осмотра, данных инструментальных обследований, анамнестических данных.

### 3.1. Жалобы и анамнез

Всем пациентам, получающим химио- и/или лучевую терапию, рекомендуется проводить ежедневно сбор жалоб и осмотр полости рта. При сборе жалоб выясняют у пациента наличие следующих симптомов: боль в полости рта разной интенсивности; сухость во рту; боль в эпигастрии; частый жидкий стул; способность принимать твердую и жидкую пищу.

### 3.2. Физикальное обследование

Следует обратить внимание на изменения в полости слизистой рта: сухость слизистой, появление белого налета, эритемы, появление участков изъязвления.

### 3.3. Лабораторные диагностические исследования

Клинический анализ крови с развернутой лейкоцитарной формулой необходим перед и во время проведения противоопухолевого лечения с целью оценки основных показателей крови.

При наличии признаков инфекционного поражения слизистой оболочки полости рта (изъязвление с появлением налетов) необходимо проведение микробиологиче-

ского исследования (посева) для определения патогенного микроорганизма и рассмотреть противовирусную или системную противогрибковую терапию в ожидании результатов посева.

Для уточнения причин диареи может быть выполнено бактериологическое исследование кала на патогенную микрофлору, в частности на *C.difficile* и вирусы (цитомегаловирус, ротавирус, аденовирус).

### 3.4. Инструментальные диагностические исследования

Для эндоскопической оценки тяжести мукозита, связанного с ВДХТ и аутоГГСК, рекомендуется использовать эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС), энтероскопию, фиброколоноскопию (ФКС) и капсульную эндоскопию.

Рентгенография и спиральная компьютерная томография (КТ) органов брюшной полости не являются методами специфической оценки изменений ЖКТ при развитии осложнений, таких как кишечная непроходимость, перитонит, или при неясной клинической картине для уточнения диагноза (например, при картине острого живота), осмотр абдоминальным хирургом по показаниям. По этой же причине может выполняться и УЗИ органов брюшной полости.

## 4. ЛЕЧЕНИЕ

### 4.1. Лечение мукозитов полости рта

Для уменьшения степени стоматитов, вызванных химио- и/или лучевой терапией, предлагается разработка мультидисциплинарных рекомендаций по уходу за полостью рта, ознакомление персонала и больных с этими рекомендациями. Такие рекомендации должны включать в себя механическую чистку (чистка зубов мягкой щеткой, зубная нить), полоскание ротовой полости для уменьшения накопления бактерий (мягкие полоскания), а также увлажнение и смазывание (нанесение увлажняющих средств) на поверхности слизистой оболочки полости рта. При наличии легкой боли в ротовой полости следует начинать лечение с полосканий (натрия хлорид раствор 0,9%, содовый раствор, кипяченая вода). При их недостаточной эффективности добавляют местные анестетики (например, 2% раствор лидокаина). При наличии обширных болезненных язв к лечению добавляют системные анальгетики (см раздел 4.7.).

Везикулярные высыпания чаще всего вызываются инфекциями, вызванными вирусом герпеса. Везикулярные высыпания следует лечить противовирусными препаратами в ожидании посева.

Для лечения кандидоза полости рта можно использовать системные или местные противогрибковые средства. Флуконазол рекомендуется в качестве терапии первой линии терапии. Доза флуконазола может быть увеличена до 800 мг в день при недостаточном ответе (у взрослых с нормальной функцией почек).

Фотобиомодуляция с низкоуровневым лазером может быть использована при лучевой и при химиолучевой терапии опухолей головы и шеи.

## 4.2. Лечение мукозитов ЖКТ

Гигиена кишечника должна подразумевать достижение адекватной гидратации. Также внимание должно уделяться возможному нарушению толерантности к лактозе в присутствии патогенных микроорганизмов. Эти предложения основаны на качественной клинической практике.

Пациентам с мукозитами назначается пища в жидком и полужидком виде. При развитии тяжелых мукозитов иногда требуется профилактическая установка желудочного зонда.

Для лечения диареи на фоне стандартной или высокодозной химиотерапии с трансплантацией стволовых клеток при неэффективности лоперамида возможно назначить октреотид в дозе 100 мкг 3 раза в день подкожно.

Течение гастроинтестинального мукозита может отягощать инфекция, вызванная патогенной микрофлорой. Наиболее частой и прогностически опасной является инфекция, вызываемая *Clostridium difficile*.

Для лечения используют метронидазол и ванкомицин внутрь: ванкомицин 250 мг 4 раза в сутки per os в течение 10–14 дней; метронидазол 500 мг 3 раза в сутки в течение 10 дней.

Гастроинтестинальный мукозит может быть проявлением иммуноопосредованного нежелательного явления при проведении иммунотерапии. Тактика лечения представлена в рекомендациях по управлению иоНЯ <https://rosoncoweb.ru/standarts/suptherapy/2023/>.

## 4.3. Лечение мукозитов, ассоциированных с таргетной терапией

### mTOR ингибиторы

При стоматите 1 степени не требуется никакого вмешательства, за исключением поддержания хорошего уровня гигиены полости рта. Местные стероиды следует рассматривать в качестве первой линии лечения для 2 степени.

Полоскание рта дексаметазоном (0,1 мг/мл) является предпочтительным методом лечения в случае множественных поражений. Для местного применения альтернативой являются высокоэффективные кортикостероиды (гель или крем клобетазол 0,05%). В случаях, когда поражение не проходит, для лечения следует использовать комбинацию внутриочаговых инъекций стероидов (например, триамцинолона) и 0,05% геля или крема клобетазола.

Сочетание низкоуровневой лазерной терапии (длина волны 633–685 или 780–830 нм, выходная мощность от 10 до 150 мВт, плотность энергии 2–3 Дж/см<sup>2</sup> и не более 6 Дж/см<sup>2</sup> на обрабатываемой поверхности ткани) с местными кортикостероидами обеспечивает некоторое немедленное облегчение боли и может способствовать заживлению язв. Эти данные должны быть подтверждены проспективными исследованиями.

При стоматитах (степень  $\geq 3$ ) с сильной и нестерпимой болью или рецидивирующих стоматитах следует рассмотреть возможность снижения дозы или прерывания лечения и применение системных кортикостероидов (высокодозная пульс-терапия 30–60 мг

или 1 мг/кг перорального преднизолона в течение 1 недели с последующим снижением дозы в течение второй недели) при продолжении местных аппликаций. Противогрибковая терапия может назначаться в каждом конкретном случае.

Для умеренного обезболивания могут быть полезны анестетики для полоскания рта (2% раствор лидокаина), местные анальгетики или системные анальгетики. В качестве вариантов лечения могут быть предложены местные нестероидные противовоспалительные препараты или парацетамол в сочетании с пероральным опиоидом немедленного высвобождения или быстродействующим препаратом фентанила.

Дополнительно к использованию местных средств, большинству пациентов с тяжелым мукозитом требуется назначение системных анальгетиков, включая опиоиды, для полного обезболивания.

При ксеростомии следует рекомендовать базовый уход за полостью рта и диетические рекомендации, связанные с искусственными заменителями слюны (увлажняющий спрей, спрей для полости рта на основе глицерина), если симптомы серьезно влияют на качество жизни.

### **EGFR ингибиторы**

Профилактика мукозита, связанного с применением ингибиторов EGFR, зависит от поддержания хорошей гигиены полости рта в результате основных мероприятий по уходу за полостью рта и предварительного устранения источников местного повреждения слизистой.

Как правило, при мукозите 1 или 2 степени, связанном с ингибитором тирозинкиназы EGFR, коррекция дозы не требуется. Для пациентов с мукозитом 3 степени может потребоваться временное прекращение лечения. Лечение ингибитором тирозинкиназы EGFR может быть возобновлено в половине начальной дозы, как только мукозит уменьшится до 2 степени, а затем увеличено до возможного ухудшения симптомов.

Прекращение терапии цетуксимабом рекомендуется пациентам с мукозитом  $\geq 3$  степени, связанным с комбинированным применением цетуксимаба и лучевой терапией опухоли головы и шеи.

### **Ингибиторы VEGF**

Лечение стоматита, вызванного ингибиторами ангиогенеза, в настоящее время основывается на тех же профилактических и лечебных вмешательствах, которые описаны при стоматите, вызванном ингибиторами EGFR.

## **4.5. Лечебное питание при мукозитах**

При возможности употребления пищи через рот пациентам рекомендована щадящая стандартная диета, а также ее модификации при сопутствующих патологиях (щадящая диета без сахара). При полиморбидности патологических процессов рекомендованы персонализированные лечебные диеты, которые, в том числе, должны отвечать следующим требованиям:

- полноценность химического состава и суточной калорийности;
- наличие в рационе блюд с мягкой консистенцией, теплых, прошедших термическую обработку;
- отсутствие раздражающих продуктов (кислые, горькие, соленые продукты и блюда, кислые фрукты и ягоды, цитрусовые), агрессивных механически (леденцы, семечки, сухари, сушки) и термически необработанных продуктов;
- предпочтение тушеных, вареных, протертых блюд, пюреобразных мясных и овощных блюд (мясо на пару, запеканки, суфле, пудинги, супы с минимальным количеством соли и т. д.);
- парентеральное питание используется как единственно возможное при 3 и 4 стадиях поражения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, так и в качестве дополнения к лечебному питанию при 1 и 2 стадиях.

Необходимо мониторингирование питательного статуса у пациентов, которые имеют достоверную потерю массы тела (5% от исходной массы тела за предыдущий месяц или 10% от исходной массы тела за предшествующие 6 месяцев), а также при нарушении функции глотания вследствие болевого синдрома или опухолевого поражения. Таким больным необходимо проведение нутритивной поддержки.

Предпочтительный способ — пероральное питание (сиппинг). При невозможности или неадекватности перорального питания необходима установка назогастрального зонда или наложение временной чрескожной (перкутанной) эндоскопической гастростомы.

При невозможности использования энтерального питания показано проведение парентерального питания. Калорийность рациона должна составлять 25–30 ккал/кг массы тела в сутки, доза белка — 1,0–1,5 г/кг массы тела в сутки. Необходимо восполнение суточной потребности в витаминах и микроэлементах. Предпочтительнее использовать готовые смеси, обогащенные белком и омега-3 жирными кислотами. Их использование достоверно снижает частоту инфекционных осложнений в послеоперационном периоде.

При необходимости назначения и проведения нутритивной поддержки (НП) во всех случаях, когда у больных не нарушено сознание, сохранена глотательная функция и имеется осознанное желание употреблять предлагаемую питательную смесь (ПС), предпочтение следует отдавать естественному (пероральному) доступу их алиментации (сиппинг). При этом следует помнить, что пища, наряду с нутритивными и регуляторными, обладает еще сенсорными и знаковыми свойствами, имеющими также немаловажное значение для активации процессов ее ассимиляции. Именно поэтому в качестве базисного источника питания пациентов при малейшей возможности следует использовать, прежде всего, традиционные лечебные рационы питания (с ориентиром на желание больного с учетом противопоказаний), дополняя из приемов необходимого количества сбалансированных ПС (частичный сиппинг). При проведении сиппинга необходимо соблюдать следующие условия: употребление небольшими глотками, в качестве отдельного приема пищи, температура смеси должна быть не ниже комнатной. При выраженном поражении слизистой оболочки ротовой полости, при выраженном болевом синдроме при употреблении любого вида питания перорально, рекомендована установка назогастрального зонда. При тяжелом поражении слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта,

сопровождающегося прогрессирующими мальабсорбцией и мальдигестией, необходим переход на НП с использованием полного парентерального питания.

Показаниями для профилактической установки назогастрального зонда или наложения ПЭГ являются:

- достоверная значительная потеря массы тела (5% от исходной массы тела за предыдущий месяц или 10% от исходной массы тела за предшествующие 6 месяцев);
- имеющаяся дегидратация, дисфагия, анорексия, болевой синдром, которые ограничивают способность больного достаточно питаться или пить; мукозит 3–4 степеней;
- значимые коморбидные и морбидные состояния, которые могут усугубляться обезвоживанием, гипокалорийным рационом, невозможностью проглатывания необходимых медикаментов;
- аспирационный синдром, особенно у пожилых людей или у пациентов, имеющих сердечно-легочную недостаточность;
- вероятность длительного нарушения глотания, в том числе ожидаемого при проведении облучения. Однако следует учитывать и другие факторы риска нарушения функции глотания.

Для поддержания функции глотания во время и после проведения противоопухолевой терапии при сохраненном акте глотания и отсутствия опасности аспирации показано естественное питание. Следует учитывать, что изменения функции глотания могут появиться в течение всего времени лечения и после его окончания и должны быть отслежены в течение всей жизни пациента.

#### 4.6. Основные принципы зондового питания

- Перед приемом пищи обязательно проверить расположение назогастрального зонда и гастростомической трубки. Необходимо запомнить, какая длина зонда, на какой отметке расположен зонд (отметки указаны на самом зонде). Гастростомическая трубка обычно фиксируется специальными внешними дисками, которые устанавливаются во время ее введения врачами-эндоскопистами.
- Введение пищи через зонд начинать медленно. Если возникнут кашель или неприятные ощущения, то введение следует прекратить.
- Следует подбирать правильную консистенцию пищи для зондового питания.
- Необходимо постепенно наращивать разовый объем введенной пищи в зонд. Начинать со 100–150 мл за прием каждые 2 часа и доводить в течение 2–3 дней до 300–400 мл (это примерно глубокая тарелка) в обычном режиме питания. За сутки должно получиться 2–2,5 л полезной еды вместе с жидкостью для промывания зонда.
- После еды промывать зонд теплой водой (примерно 50 мл).
- Не ложиться после еды примерно 60 минут.
- Следить за состоянием фиксирующей повязки. При намокании повязки ее нужно менять. Как правило, это требуется делать через день.



## 4.7. Тактика противоболевой терапии

Мукозит может сопровождаться болью различной степени тяжести. Эффективная терапия болевого синдрома при мукозитах требует комплексного подхода, в большинстве случаев основанного на фармакотерапии:

- При наличии легкой боли в ротовой полости следует начинать лечение с полосканий, при их недостаточной эффективности добавляют местные анестетики (2% раствор лидокаина).
- Для умеренного обезболивания рекомендуются местные анестетики для полоскания рта и/или системные анальгетики. В качестве вариантов лечения могут быть предложены местные нестероидные противовоспалительные препараты или парацетамол в сочетании с пероральным опиоидом немедленного высвобождения или быстродействующим препаратом фентанила.
- Большинству пациентов с тяжелым мукозитом для полноценного обезбоживания требуется назначение системных опиоидов. Пациентам после трансплантации костного мозга (периферических стволовых клеток) рекомендуется с обезболивающей целью назначать морфин. Коррекцию болевого синдрома при мукозитах, ассоциированных с таргетной терапией см. в разделе 4.3.
- Применение пептидных анальгетиков (тафалгина в дозе 4 мг подкожно 2–3 раза в сутки) возможно у пациентов, с умеренным и выраженным болевым синдромом, которым требуется избежать риска эйфорического действия, риска лекарственного взаимодействия, а также иных опиоид-ассоциированных нежелательных явлений.

Тактика противоболевой терапии подробно изложена в рекомендациях по коррекции болевого синдрома <https://rosoncweb.ru/standarts/suptherapy/2023/>.

## 5. ПРОФИЛАКТИКА

Профилактика мукозитов ротовой полости включает в себя несколько важных аспектов:

- базовый уход за полостью рта;
- деkontаминация флоры ротовой полости;
- профилактика сухости во рту;
- профилактическая криотерапия;
- адекватное питание.

Перед началом противоопухолевого лечения и регулярно в течение всего лечения необходим осмотр стоматолога. В качестве профилактики и лечения стоматитов не рекомендуется использование хлоргексидинового ополаскивателя. Для профилактики стоматитов возможно назначение бензидамина.

В настоящее время известен ряд медикаментов с доказанной эффективностью при проведении профилактики и лечения гастроинтестинального мукозита. Прием внутрь сульфасалазина снижает частоту и тяжесть энтеропатии у пациентов, получающих дистанционную лучевую терапию на органы малого таза. Амифостин (ректально)

эффективен в качестве профилактики постлучевого проктита у больных раком прямой кишки, получающих стандартные дозы лучевой терапии.

Ксеростомия, субъективно проявляющаяся сухостью во рту, и гипосаливация — частые симптомы у онкологических больных, получающих противоопухолевое лечение. Специфического лечения этих симптомов не существует. Больным следует рекомендовать чаще пить кипяченую воду мелкими глотками, полоскать рот раствором соды, использовать жевательную резинку, не содержащую сахар. В ряде случаев может рассматриваться вопрос о введении холиномиметиков.

Пероральная 30-минутная криотерапия может использоваться для предотвращения стоматитов у пациентов, получающих болюсную инфузию 5-фторурацила.

Рекомендовано адекватное питание, принципы которого подробно изложены в практических рекомендациях по нутритивной поддержке <https://rosoncweb.ru/standarts/suptherapy/2023/>