

**ОҒИЗ БЎШЛИҒИ ЎСМАЛАРИГА ҚАРШИ РАДИОТЕРАПИЯ НАТИЖАСИДА ЮЗАГА
КЕЛГАН МУКОЗИТНИ ЮРИТИШДА ДАЛИЛЛАРГА АСОСЛАНГАН ЁНДАШУВЛАР:
MASCC/ISOO ТАВСИЯЛАРИ ТАҲЛИЛИ (адабиётлар шарҳи)**

*Каххаров Алишер Жамолiddинович – д.м.н., Онкология ва тиббий радиология
кафедраси профессори, Тошкент давлат тиббиёт университети*

*Зайнутдинов Нурилла Омонуллаевич – Онкология ва тиббий радиология кафедраси
таянч докторант, Тошкент давлат тиббиёт университети*

*Махкамова Дилором Эргашевна – т.ф.н., Тиббий-биологик фанлар кафедраси доценти,
Тошкент кимё халқаро университети*

Аннотация. Мукозит ўсмага қарши терапиянинг муҳим ножўя таъсирларидан бири бўлиб, кўплаб тизимли асоратлар билан кечади. Ушбу тизимли шарҳнинг мақсади MASCC ва ISOO томонидан ишлаб чиқилган мукозитни даволаш бўйича клиник тавсияларни янгилашдан иборат эди. Ушбу тизимли шарҳнинг мақсади мукозитни даволаш бўйича 2019/2020 йилларда янгиланган, тизимли таҳлилларга асосланган тавсиялар келтирилган ҳамда шифокорларга онкологик беморларда мукозитни даволашнинг илмий асосланган усуллари танлашда ёрдам берувчи амалий клиник ёндашувлар ишлаб чиқилган.

Калит сўзлар: саратон, мукозит, тавсиялар, MASCC/ISOO, оғиз бўшлиғи

Аннотация. Мукозит является одним из значимых побочных эффектов противоопухолевой терапии, сопровождающимся развитием многочисленных системных осложнений. Целью данного систематического обзора является обновление клинических рекомендаций по лечению мукозита, разработанных MASCC и ISOO. В обзоре представлены обновлённые рекомендации 2019/2020 гг., основанные на данных систематических исследований, а также предложены практические клинические подходы, направленные на помощь врачам в выборе научно обоснованных методов лечения мукозита у онкологических пациентов.

Ключевые слова: рак, мукозит, рекомендации, (MASCC/ISOO), ротовая полость

Abstract. Oral mucositis is one of the significant adverse effects of anticancer therapy, accompanied by the development of numerous systemic complications. The aim of this systematic review is to update the clinical guidelines for the management of mucositis developed by MASCC and ISOO. The review presents updated recommendations from 2019/2020 based on systematic research data, as well as practical clinical approaches aimed at assisting physicians in selecting evidence-based methods for the treatment of mucositis in oncology patients.

Keywords: cancer, mucositis, guidelines, MASCC/ISOO, oral cavity.

Мукозит ўсмага қарши даволашнинг энг кўп учрайдиган ва клиник жиҳатдан муҳим асоратларидан бири бўлиб, у радиотерапия, кимё терапия, уларнинг комбинацияси, шунингдек гематопэтик илдиз ҳужайралар трансплантацияси билан боғлиқ ҳолда ривожланади [1, 2]. Энг катта клиник аҳамиятга эга шакли - бу оғиз бўшлиғи мукозити бўлиб, у шиллиқ қаватнинг яллиғланиш ва ярали шикастланишлари билан тавсифланади [1].

Оғиз мукозитининг ривожланиши кучли оғриқ синдроми, овқатланиш ва ютиш бузилишлари, энтерал ёки парентерал озиклантириш зарурати, опиоид аналгетикларга эҳтиёжнинг ортиши ҳамда ўсмага қарши даволашда мажбурий танаффуслар билан кечади [2, 3]. Иммуносупрессия ҳолатидаги беморларда ушбу асорат инфекцион

асоратлар хавфининг ошиши, госпитализация муддатининг узайиши ва клиник прогнознинг ёмонлашуви билан боғлиқ [1–3].

Оғиз мукозитининг профилактикаси ва даволашида далилларга асосланган ёндашувларни тизимлаштириш ва жорий этиш мақсадида MASCC ва ISOO томонидан изчил тизимли адабиётлар таҳлили ўтказилиб, клиник тавсиялар ишлаб чиқилган [4]. Дастлабки тавсиялар 2004 йилда чоп этилган бўлиб, кейинчалик 2009 ва 2014 йилларда янгиланган [4–6]. Ушбу соҳада тадқиқотлар ҳажми ва сифати сезиларли ошгани сабабли тавсияларни яна қайта кўриб чиқиш зарурати туғилди.

MASCC/ISOOnинг 2019–2020 йиллардаги янгиланган тавсиялари рандомизацияланган назоратли ва рандомизацияланмаган клиник тадқиқотларни ўз ичига олган тизимли илмий таҳлил асосида ишлаб чиқилган [6, 7]. Асосий эътибор оғиз мукозитининг оғирлиги ва давомийлиги, шунингдек оғриқ синдромининг ифодаланганлигига таъсир этувчи аралашувлар самарадорлигини баҳолашга қаратилган. Далиллик даражаси умумқабул қилинган методологик мезонлар асосида баҳоланган бўлиб, энг катта аҳамият рандомизацияланган клиник тадқиқотлар натижаларига берилган [8, 9].

Материаллар ва усуллар. Тизимли шарҳ доирасида 2016 йил июлидан 2019 йил июнигача чоп этилган рандомизацияланган клиник тадқиқотлар (РҚТ) таҳлил қилинди. Нашрларни танлаш ва таҳлил қилиш икки мустақил эксперт томонидан амалга оширилди. Маълумотларни ажратиб олиш стандартлаштирилган электрон шакл орқали бажарилди.

Тадқиқотларнинг далиллик даражаси Somerfield ва McCrae мезонларига мувофиқ баҳоланди [8]. Методологик чекловлар Hadorn ва ҳаммуаллифлар томонидан ишлаб чиқилган мезонлар асосида аниқланган [9]. Тадқиқотлар муҳим камчиликлар аниқланмаган тақдирда методологик жиҳатдан тўғри деб баҳоланди. Хулосалар шакллантиришда устуворлик рандомизацияланган клиник тадқиқотларга берилди, рандомизацияланмаган тадқиқотлар эса қўшимча далил сифатида кўриб чиқилди. Битта РҚТ мавжудлиги клиник тавсия ишлаб чиқиш учун етарли асос сифатида баҳоланмади.

Даволаш самарадорлигини баҳолашда ўрганилаётган восита плацебо билан солиштирилган тадқиқотларга асосий эътибор қаратилди. Қуйидаги клиник кўрсаткичлар таҳлил қилинди: мукозит оғирлиги, давомийлиги, оғриқ даражаси ва оғриқ давомийлиги. Бошқа фаол даволаш усуллари билан солиштирилган тадқиқотлар алоҳида таҳлил қилинди.

Олинган натижалар аввалги MASCC/ISOO тавсияларига киритилган маълумотлар билан интеграция қилинди, бу эса мавжуд илмий адабиётларнинг тўлиқ қамраб олинишини таъминлади. Ҳар бир аралашув бўйича далиллар умумлаштирилиб, тавсияларни янгилашда фойдаланилди. Далиллар кучи даражасига қараб хулосалар «тавсия», «таклиф» ёки «тавсия ишлаб чиқиш учун далиллар етарли эмас» (ТИЧДЕЭ) сифатида таснифланди.

Тавсиялар ишлаб чиқишда қуйидаги клиник омиллар инобатга олинди:

- аралашув мақсади (профилактика ёки даволаш);
- ўсмага қарши терапия тури (радиотерапия, кимё терапия, уларнинг комбинацияси);
- даволаш воситасини қўллаш усули.

Таҳлил қилинган тадқиқотлар қуйидаги йўналишларга ажратилди: оғиз бўшлиғи гигиенаси; яллиғланишга қарши воситалар; фотобиомодуляция терапияси; криотерапия; антимикроб воситалар, қопловчи препаратлар, анестетиклар ва аналгетиклар; ўсиш омиллари ва цитокинлар; табиий ва ёрдамчи воситалар.

Натижалар. Адабиётларни қидириш жараёнида 14 690 та мақола аниқланиб, улардан 627 таси чуқур таҳлил учун танлаб олинди. Ушбу маълумотлар аввалги шарҳларга киритилган 570 тадқиқот натижалари билан бирлаштирилди [7]. Натижада умумий далиллар базаси 1 197 та илмий иш асосида шакллантирилди.

Янгиланган ёки ўзгартирилган тавсиялар 1-жадвалда келтирилган. Янги далиллар мавжуд бўлса-да, ўзгармаган тавсиялар ҳам ушбу жадвалга киритилган. 2014 йилги тавсиялар бўйича янги маълумотлар аниқланмаганлари қўшимча жадвалда берилган.

1-жадвал. Оғиз мукозитини даволаш бўйича MASCC ва ISOO томонидан ишлаб чиқилган клиник тавсиялар.

| Бўлим | ДД | Тавсиялар |
|--------------------------------|-----|--|
| Оғиз бўшлиғини умумий парвариш | III | Экспертлар гуруҳи кўп компонентли стоматологик парвариш протоколларини қўллаш ўрта даражадаги ОБМ профилактикасида фойдали деб ҳисоблайди. |
| | III | Бош ва бўйин радиотерапияси вақтида оғиз парвариши протоколлари фойдали. |
| | III | Гематопозетик илдиз хужайралар трансплантацияси вақтида комбинацияланган оғиз парвариши фойдали. |
| | - | Профессионал оғиз парвариши бўйича тавсия ишлаб чиқиш учун далиллар етарли эмас (ТИЧДЕЭ). |
| | - | Эксперт фикри: терапиядан олдин стоматологик текширув тавсия этилади. |
| | III | Беморларни ўқитиш бўйича тавсиялар ишлаб чиқиш учун далиллар етарли эмас. |
| | - | Эксперт фикри: беморларни хабардор қилиш муҳим. |
| | III | Тузли ёки натрий бикарбонат эритмалари бўйича тавсия ишлаб чиқиш мумкин эмас. |
| | - | Эксперт фикри: бу эритмалар хавфсиз ва гигиена учун фойдали. |
| | III | ХГ қўллаш тавсия этилмайди. |
| Яллиғланишга қарши воситалар | I | Бензидамин оғиз чайқагичи (<50 Gy RT) профилактика учун тавсия этилади. |
| | II | RT + KT да бензидамин қўллаш таклиф этилади. |
| Фотобиомодуляция (ФБМ) | I | Паст интенсив лазер терапияси ОБМ профилактикасида (ГПЎҲТ) тавсия этилади. |
| | II | RT олаётган беморларда ФБМ тавсия этилади. |
| | I | RT + KT олаётганларда ФБМ тавсия этилади. |
| | - | Танланган протоколларга амал қилиш зарур. |
| Криотерапия | II | Юқори доза мелфалан билан ГПЎҲТ да оғиз криотерапияси тавсия этилади. |

| Бўлим | ДД | Тавсиялар |
|--|-----|---|
| | II | 5-ФУинфузиясида 30 дақиқалик криотерапия тавсия этилади. |
| Антимикроб воситалар, анестетиклар ва аналгетиклар | III | 0,2% морфин эритмаси оғиз чайиш учун оғриқни камайтиришда тавсия этилади. |
| | II | Сукралфат профилактика учун тавсия этилмайди. |
| | II | Сукралфат даволаш учун ҳам тавсия этилмайди. |
| | II | КТ олаётган беморларда ҳам тавсия этилмайди. |
| Ўсиш омиллари ва цитокинлар | I | КЎО-1 вена ичига юбориш ГПЎХТда профилактика учун тавсия этилади. |
| | II | ГМКСО локал қўллаш тавсия этилмайди. |
| Табиий ва қўшимча воситалар | I | Парентерал глутамин тавсия этилмайди. |
| | II | Перорал глутамин РТ + КТ да таклиф этилади. |
| | - | Эҳтиёткорлик билан қўллаш керак (ГПЎХТда хавф юқори). |

Қисқартмалар: 5-ФУ - 5-фторурацил; Gy - грей; КЎО-1 - кератиноцитлар ўсиш омили 1; РТ - радиотерапия; ГМКСО - гранулоцитар-макрофагал колония стимулловчи омил; ГПЎХТ - гематопэтик ўзак хужайралар трансплантацияси; ДД - далиллар даражаси (клиник тавсияларнинг ишончилиги ва илмий асосланганлик даражасини ифодалайди); КТ - кимё терапия; ОБМ - оғиз бўшлиғи мукозити; ТИЧДЕЭ - тавсия ишлаб чиқиш учун далиллар етарли эмас; ФБМ - фотобиомодуляция; ХГ - хлоргексидин.

Оғиз бўшлиғини парваришлашнинг асосий тамойиллари. Базавий оғиз бўшлиғини парваришлаш - бу микроб юкласини камайтириш, инфекцион асоратларнинг олдини олиш ва оғиз бўшлиғи шиллиқ қаватининг қулай ҳолатини таъминлаш мақсадида бемор ёки парваришловчи шахс томонидан амалга ошириладиган стандарт гигиеник чора-тадбирлар мажмуасидир. Ушбу чора-тадбирларга механик гигиена (тишларни тиш чўткаси ва тиш ипидан фойдаланиб тозалаш), бактерия колонизациясини камайтириш мақсадида юмшоқ оғиз чайқагичлардан фойдаланиш, шунингдек махсус намлантирувчи воситалар ёрдамида шиллиқ қаватни намлаш ва ҳимоя қилиш киради.

MASCC/ISOO тавсияларининг янгиланган версиясида базавий оғиз парвариши (БОП) қуйидаги асосий йўналишлар бўйича тизимлаштирилган [11]:

- *беморларни ўқитиш* - оғиз гигиенаси аҳамиятини тушуниш ва онкологик даволаш даврида тавсия этилган гигиеник тартибларга риоя қилишни шакллантиришга қаратилган таълим дастурлари; мазкур йўналиш илк бор тавсияларга киритилган;
- *комплекс парвариш протоколлари* - бир нечта воситаларни ўз ичига олган стандартлаштирилган схемалар бўлиб, беморлар ва тиббий ходимларнинг хабардорлигини оширишга қаратилган; бундай протоколлар одатда вақт, қўллаш частотаси ва ишлатиладиган воситаларни (оғиз чайқагичлар, тиш чўткалари, тиш иплари) белгилаб беради;
- *професионал оғиз парвариши* - стоматологлар томонидан даволашдан олдин ёки даволаш жараёнида ўтказиладиган профилактик ва даволаш чоралари;

- физиологик эритмалардан фойдаланиш - оғиз чайиш учун ишлатиладиган физиологик эритмаларни бошқа юмшоқ эритмалар ва хлоргексидин билан таққослашга асосланган тадқиқотлар;
- натрий бикарбонат эритмалари - самарадорлиги бошқа эритмалар ва хлоргексидин билан таққосланган оғиз чайқагичлар;
- хлоргексидин билан чайиш - плацебо, инерт эритмалар ва бошқа фаол компонентларга эга воситалар билан солиштирма тадқиқотлар.

Бир нечта дори компонентларини ўз ичига олган комбинацияланган оғиз чайқагичлар бўйича адабиётлар таҳлил қилинган, ammo препарат таркибининг юқори даражадаги гетерогенлиги сабабли улар якуний баҳолашдан чиқариб ташланган.

Қатор клиник ҳолатларда (кимё терапия, бош ва бўйин ўсмалари радиотерапияси, гемопозитик ўзак ҳужайралари трансплантацияси) кўп компонентли оғиз парвариши протоколларини қўллаш бўйича таклифлар ишлаб чиқилган (1-жадвал). Бу протоколларнинг асосий мақсади - аниқ фармакологик воситалар самарадорлигини баҳолаш эмас, балки беморларнинг гигиенага риоя қилиш даражасини оширишдан иборат. Шу сабабли, рандомизация қилинган тадқиқотлар (РҚТ) сони чекланган бўлса-да, ушбу таклифлар ҳар бир клиник гуруҳ учун шакллантирилган. Бу хулосалар кўплаб солиштирма тадқиқотлар натижалари билан ҳам тасдиқланган.

Бош ва бўйин ўсмалари учун радиотерапия олаётган беморларда орал мукозит профилактикаси мақсадида хлоргексидиндан воз кечиш бўйича тавсия долзарблигича қолмоқда (1-жадвал). Таъкидлаш лозимки, бу қоида фақат профилактикага тааллуқли бўлиб, оғиз инфекцияларини даволаш ёки олдини олишда хлоргексидиндан фойдаланишни истисно этмайди. Оғиз бўшлиғида инфекция мавжуд бўлганда уни қўллашга рухсат берилади. Янги РҚТлар бошқа клиник популяцияларда ўтказилган ёки даволашга қаратилган бўлиб, профилактикага эмас [17, 18].

Натрий бикарбонат эритмалари оғиз парваришининг муҳим қисми сифатида қаралишда давом этмоқда. Бироқ, юқори сифатли тадқиқотлар сони чекланган. Шу сабабли тавсияларни нотўғри талқин қилишнинг олдини олиш мақсадида эксперт фикрлари ҳам киритилган. Бу ёндашув 2014 йилги тавсияларда ҳам қўлланилган. Янги версияда далилларга асосланган тавсиялар ва эксперт хулосалари аниқ ажратилган.

Яллиғланишга қарши воситалар. Янгиланган тавсияларда бензидаминни бош ва бўйин ўсмаларида радиотерапия ва кимё-радиотерапия олаётган беморларда орал мукозит профилактикасида қўллаш бўйича янги қоида киритилган (1-жадвал).

Шу билан бирга, целекоксиб, ирсогладин малеат, мизопростол ва ребамипид каби бошқа препаратлар бўйича янги тадқиқотлар таҳлил қилинган. Ammo мавжуд далиллар улар учун аниқ клиник тавсиялар ишлаб чиқишга етарли эмас. Мизопростол бўйича аввалги маълумотлар қайта баҳоланиб, унинг қўлланилиши бўйича на ижобий, на салбий тавсия бериш имкони йўқлиги аниқланган. Шу муносабат билан 2014 йилдаги тавсия қайта кўриб чиқилиб, немедикаментоз ёндашувлар билан алмаштирилган.

Фотобиомодуляция (ФБМ). ФБМ - паст энергияли нурланиш орқали биологик жараёнларни фаоллаштиришга асосланган лазер ва ёруғлик терапиясининг замонавий йўналиши ҳисобланади.

Сўнгги йилларда ушбу усулнинг самарадорлигига бағишланган кўплаб рандомизацияланган ва норасмий клиник тадқиқотлар эълон қилинган [20].

Янгиланган тавсияларни ишлаб чиқишда асосий эътибор юқори сифатли РҚТларга қаратилган бўлса-да, паст даражадаги далилларга эга тадқиқотлар ҳам таҳлил қилиниб, ҳисобга олинган. Бироқ фотобиомодуляция параметрлари қайта такрорланмайдиган тадқиқотлар таҳлилдан чиқарилган.

Мазкур тавсияларнинг янгиланган версиясида қатор янги қоидалар акс эттирилган:

- гематопэтик илдиз хужайралар трансплантациясидан кейинги беморларда орал мукозит профилактикаси учун интраорал фотобиомодуляцияни қўллаш бўйича тавсия тасдиқланди (1 ва 2-жадваллар). Замонавий тизимли таҳлил натижалари нафақат 2014 йилдаги тавсияларни тасдиқлайди, балки фотобиомодуляция параметрларининг қўлланилиши мумкин бўлган диапазонини ҳам кенгайтирди;

- бош ва бўйин ўсмаларида фақат радиотерапия олаётган беморларда орал мукозит профилактикаси учун интраорал ФБМ бўйича тавсия янгиланди (1 ва 2-жадваллар), бу эса ушбу қондан «таклиф» тоифасидан тўлиқ «тавсия» тоифасига ўтказиш имконини берди;

- бош ва бўйин ўсмалари бўйича кимё-радиотерапия олаётган онкологик беморларда орал мукозит профилактикаси учун интраорал фотобиомодуляцияни қўллаш бўйича янги тавсиялар шакллантирилди (1 ва 2-жадваллар), улар сўнгги клиник тадқиқотлар натижаларига асосланган.

2-жадвал. Оғиз мукозитини профилактика қилиш учун тавсия этилган интраорал фотобиомодуляция терапияси протоколлари.

| Саратони даволаш усули | Тўлқин узунлиги, нм | Қувват зичлиги (нурланиш интенсивлиги), мВт/см ² | Бир нуқта учун вақт, с | Энергия зичлиги (флюенс), Дж/см ² | Доғ ўлчам и, см ² | Майдонлар сони | Давомийлиги |
|------------------------|---------------------|---|------------------------|--|------------------------------|----------------|---|
| ГНХТ | 632.8 | 31.25 | 40 | 1.0 | 0,8 | 18 | Даволаш тўхтатилгандан кейинги кундан бошлаб 5 кун давомида |
| | 650 | 1000 б | 2 | 2.0 | 0,04 | 54–70 | Тайёргарликнинг биринчи кундан бошлаб трансплантациядан кейинги +2 кунгача (7–13 кун) |
| РТ | 632.8 | 24 | 125 | 3.0 | 1.00 | 12 | РТнинг тўлиқ курси |
| РТ-КТ | 660 | 417 б | 10 | 4.2 | 0,24 | 72 | РТнинг тўлиқ курси |
| | 660 | 625 б | 10 | 6.2 | 0,04 | 69 | РТнинг тўлиқ курси |

Қисқартмалар: КТ - кимё терапия; ГНХТ - гематопэтик ўзак хужайралар трансплантацияси; РТ - радиотерапия.

Бу ҳолат эҳтимол таъсирнинг термик самараси билан боғлиқ бўлиши мумкин, шу сабабли клиницистларга қўлланилаётган терапия параметрларини қатъий назорат қилиш ва ҳисобга олиш тавсия этилади.

Юқорида келтирилган тавсиялардан ташқари, адабиётларни танқидий таҳлил қилиш натижасида айрим бемор гуруҳларида орал мукозит профилактикасида ФБМ самарадорлигини кўрсатувчи методологик жиҳатдан тўғри тадқиқотлар аниқланди. Тегишли протоколлар 2-жадвалда келтирилган бўлиб, уларда ФБМ параметрларига қатъий риоя қилиш оптимал клиник самарага эришиш учун зарурлиги таъкидланган. Бошқача айтганда, тақдим этилган ҳар бир протокол алоҳида мустақил усул сифатида қаралиши лозим [20]. Айрим ҳолларда параметрларни индивидуал ўзгартириш мумкин, бироқ бу ўзгаришларнинг клиник натижага таъсири ҳозирча аниқ эмас.

Болаларда орал мукозитни даволашга бағишланган бир нечта рандомизацияланган назоратли тадқиқотлар ҳам аниқланган. Улар радиотерапия, кимё-радиотерапия, ТГСК + КТ ёки турли онкологик касалликларда КТ олаётган беморларни қамраб олган. Бироқ умидбахш натижаларга қарамай, мавжуд маълумотлар клиник тавсиялар ишлаб чиқиш учун ҳали етарли эмас.

Айрим муаллифлар фотобиомодуляциянинг узоқ муддатли канцероген таъсири бўлиши мумкинлигини тахмин қилган [12, 18, 20]. Аммо сўнгги кузатув тадқиқотлари ФБМ қўлланган беморларда рецидивлар сони ошмаганини кўрсатди. Шу билан бирга, бу натижаларни талқин қилиш қийинлигича қолмоқда [12, 17]. Ҳайвон моделларида олинган қарама-қарши натижаларни ҳисобга олган ҳолда, клиницистларга беморларни ФБМнинг фойдаси ва эҳтимолий хавфлари ҳақида хабардор қилиш тавсия этилади [11, 15].

Криотерапия юзаки қон томирларни вақтинчалик тортиб, цитотоксик препаратларнинг оғиз шиллиқ қаватига киришини чеклайди ва шикастланиш даражасини камайтиради. Совитиш таъсири қисқа муддатли бўлгани сабабли, ушбу усул асосан қисқа курсли цитотоксик режимларда ёки ярим чиқарилиш даври қисқа бўлган препаратларда самаралидир.

Комиссия икки клиник ҳолат учун ушбу усул самарадорлигини тасдиқловчи далилларни аниқлади (1-жадвал). Янги маълумотлар ТГСК соҳасида далиллар базасини кенгайтди ва 2014 йилги тавсияларни янада мустаҳкамлади [16].

Антимикроб воситалар, қопловчи воситалар, анестетиклар ва аналгетиклар. Қуйидаги воситалар бўйича янги маълумотлар олинди: морфин (маҳаллий), сукралфат (маҳаллий ва тизимли), флуконазол, миконазол, мукоадгезив гел, поливинилпирролидон, докsepин ва трансдермал фентанил [15]. Морфинни маҳаллий қўллаш самарадорлиги тасдиқланди (1-жадвал) [15].

Сукралфат бўйича янги тадқиқотлар 2014 йилги тавсияларга тўғри келмади, шунинг учун уни қўллашга қарши тавсиялар сақланиб қолди. Шу билан бирга, бу тавсия маҳаллий ва систем қўллашга тегишли экани аниқлаштирилди (1-жадвал). КТ билан боғлиқ мукозит профилактикасида сукралфат бўйича аввалги тавсия ТИЧДЕЭ га ўзгартирилди.

Докsepин ва фентанил бўйича аввалги таклифлар ҳам қайта кўриб чиқилиб, ТИЧДЕЭ тоифасига ўтказилди.

Ўсиш омиллари ва цитокинлар. КЎО-1, гранулоцитар колония-стимулловчи фактор (онкологик беморларда нейтропенияни профилактика қилиш ва тузатиш учун қўлланилади), ГМКСО, эпидермал ўсиш омили ва эритропoэтин бўйича янги маълумотлар аниқланди [15]. Бироқ улар тавсияларни ўзгартиришга олиб келмади (1-жадвал) [16].

Табий ва қўшимча воситалар. Глутамин, цинк, витаминлар, селен ва бошқа моддалар бўйича тадқиқотлар таҳлил қилинди.

Парентерал глутаминни ТГСКдан кейин қўллашга қарши тавсия шакллантирилди (1-жадвал) [13]. Далиллар даражаси II дан I гача оширилди [17]. Шу билан бирга, перорал глутамин бўйича янги тавсия берилди ҳамда цинк бўйича аввалги тавсия ТИЧДЕЭга ўзгартирилди [6, 13, 19].

Кальций фосфат эритмалари ва асал бўйича маълумотлар қарама-қарши бўлгани сабабли фақат таклиф даражасида қолди.

Муҳокама. MASCC/ISOO томонидан ишлаб чиқилган оғиз мукозитини бошқариш бўйича тавсиялар мавжуд илмий маълумотларнинг энг яхшиларини мувозанатли ва тизимлаштирилган ҳолда умумлаштириб, амалий клиник шароитга интеграция қилинган шаклини ифодалайди. Мазкур янгиланиш қатъий методологик ёндашувлар

қўлланилган кенг қамровли тизимли шарҳга асосланган бўлиб, бу шакллантирилган хулосаларнинг юқори даражада ишончилигини таъминлайди. Натижада 13 та янги тавсия ишлаб чиқилди, аввал мавжуд бўлган 11 та тавсия янги маълумотлар таҳлили асосида тасдиқланди, шунингдек олдинги версиялардаги яна 13 та тавсия тегишли аралашувлар бўйича янги далиллар мавжуд эмаслиги сабабли ўзгаришсиз қолдирилди.

Мазкур тизимли шарҳга киритилган қатор даволаш усуллари юқори даражада вариабеллик билан тавсифланади, жумладан дори шакллари фарқи (масалан, глутамин), кимёвий бирикмага боғлиқ биокираолиш (масалан, цинк), манба турлари (масалан, асал), шунингдек қўллаш давомийлиги ва режимлари (масалан, криотерапия). Ушбу омиллар клиник самарадорликка сезиларли таъсир кўрсатиши мумкин. Натижаларни таҳлил қилиш ва талқин этишни соддалаштириш мақсадида маълумотлар умумлаштирилди, айти пайтда кўрсатилган фарқлар махсус нашрларда батафсил кўриб чиқилган [10-16, 19].

Шунингдек, айрим даволаш усуллари тизимли мавжудлиги географик хусусиятлар (масалан, айрим фитопрепаратлар) ёки миллий дори назорати органлари томонидан тартибга солиниши (масалан, фотобиомодуляция) билан чекланиши мумкинлигини ҳисобга олиш зарур. Иқтисодий омиллар ҳам муҳим аҳамиятга эга. Шу муносабат билан тавсияларнинг амалиётда қўлланилиши аниқ тиббий муассасанинг имкониятлари ва беморнинг индивидуал афзалликларини ҳисобга олган ҳолда мослаштирилиши лозим.

Оғиз мукозитини даволаш бўйича MASCC/ISOO нинг илк тавсиялари чоп этилганидан буён ўтган 16 йил мобайнида ушбу соҳадаги тадқиқотлар муҳити сезиларли даражада ўзгарди [4]. Терапевтик ёндашувлар сони сезиларли равишда ошди, шунингдек улар самарадорлигини баҳолашга қаратилган клиник тадқиқотлар дизайни сифати яхшиланди. Оғиз мукозитининг патогенези ҳақидаги тасаввурлар ҳам анча кенгайди [20]. Кенг қамровли далиллар таҳлил қилинганига қарамадан, ҳали ҳам аниқ тавсия этилган даволаш усуллари мавжуд бўлмаган клиник ҳолатлар сақланиб қолмоқда. Янги маълумотлар олингунига қадар бундай беморларни бошқаришда асосий ўринни самарали оғриқсизлантириш, нутритив қўллаб-қувватлаш ва иккиламчи инфекцион асоратларнинг профилактикаси эгаллайди.

Ижобий тавсиялар сонининг ошиши муносабати билан улар устуворлик даражаси бўйича тартибланмаганини таъкидлаш муҳим. Муайян клиник ҳолатларда самарали деб топилган барча аралашувлар асосланган деб ҳисобланади. Шу билан бирга, тавсиялар шифокор амалиётида клиник самарадорлиги исботланган бошқа усулларни қўллаш имкониятини чекламайди.

Оғиз мукозитини профилактика қилиш ва даволашнинг самарали стратегияларини ишлаб чиқишда энг катта ютуқлар ФБМ соҳасида қўлга киритилди [12]. Замонавий тавсиялар янада ишончли далилларга асосланган бўлиб, кенгроқ клиник ҳолатларни қамраб олади ва кўпроқ ФБМ протоколларини ўз ичига олади. ФБМ протоколлари параметрларини калибрлаш билан боғлиқ масалалар сақланиб қолганига қарамадан, тавсияларда ҳар бир протоколни яхлит ҳолда қўллаш таклиф этилади. Турли тўлқин узунликлари ва фотобиомодуляция параметрларини солиштириш бўйича келгуси тадқиқотлар янада универсал ва самарали протоколларни ишлаб чиқишга ёрдам бериши мумкин.

Сўнгги йилларда таргет ва иммунотерапия билан боғлиқ янги турдаги оғиз мукозити шакллари тавсифланган. Гарчи ушбу шакллар мукозитнинг умумқабул қилинган таърифига мос келса-да, улар мазкур клиник тавсияларнинг янгиланган версиясига киритилмаган. Шунингдек, яқинда аниқланган давомли асорат - сурункали оғиз мукозити ҳам ушбу ҳужжат доирасида кўриб чиқилмаган [14].

Хулоса: Шу тариха, **MASCC/ISOO** нинг янгиланган клиник тавсиялари онкологик беморларда оғиз мукозитини профилактика қилиш ва даволашни оптималлаштиришга қаратилган, тизимлаштирилган ҳамда далилларга асосланган муҳим инструмент ҳисобланади. Ушбу тавсиялар замонавий клиник тадқиқотлар, хусусан, рандомизация қилинган назоратли тадқиқотлар ва мета-таҳлиллар натижаларига таянади, бу эса уларнинг юқори даражадаги ишончлилигини таъминлайди.

Мазкур тавсиялар оғиз мукозитининг ривожланиш хавфини камайтириш, унинг оғирлигини пасайтириш, беморларнинг ҳаёт сифати ва даволашга риоясини оширишга хизмат қилади. Шу билан бирга, улар симптоматик даволаш, оғриқни назорат қилиш, инфекцияларнинг олдини олиш ва оғиз бўшлиғи гигиенасини тўғри ташкил этиш бўйича аниқ алгоритмларни ўз ичига олади.

Шунингдек, мазкур клиник тавсияларни амалиётга жорий этишда ҳар бир беморнинг индивидуал хусусиятлари, асосий касалликнинг тури ва босқичи, олинаётган даволаш тури (кимё- ёки радиотерапия), шунингдек, тиббий муассасанинг имкониятлари инобатга олиниши муҳим ҳисобланади. Индивидуаллаштирилган ёндашув клиник натижаларни янада яхшилашга ва ножўя асоратларни камайтиришга хизмат қилади.

Натижада, **MASCC/ISOO** тавсияларини амалиётда мақсадли ва тўғри қўллаш онкологик беморларда оғиз мукозитини самарали бошқариш, даволаш жараёнининг узлуксизлигини таъминлаш ва умумий клиник самарадорликни оширишда муҳим аҳамият касб этади.

Фойдаланилган адабиётлар рўйхати:

1. Antunes H.S., Herchenhorn D., Small I.A. ва бошқ. Бош ва бўйин саратони билан оғриган беморларда фотобиомодуляция қўлланилгандан кейин узоқ муддатли яшаш кўрсаткичлари // *Oral Oncology*. – 2017. – Vol. 71. – P. 11–15.
2. Ariyawardana A., Cheng K.K.F., Kandwal A. ва бошқ. Онкологик беморларда оғиз мукозитини даволашда яллиғланишга қарши воситалар бўйича тизимли шарҳ ва клиник тавсиялар // *Supportive Care in Cancer*. – 2019. – Vol. 27. – P. 3985–3995.
3. Bowen J., Al-Dasooqi N., Bossi P. ва бошқ. Мукозит патогенези: янгиланган қарашлар // *Supportive Care in Cancer*. – 2019. – Vol. 27. – P. 4023–4033.
4. Bowen J., Al-Dasooqi N., Bossi P. ва бошқ. Мукозит патогенези: янгиланган қарашлар ва янги терапевтик мақсадлар // *Supportive Care in Cancer*. – 2019. – Vol. 27. – P. 4023–4033.
5. Brandao T.B., Morais-Faria K., Ribeiro A.C.P. ва бошқ. Оғиз саратони бўлган беморларда оғиз мукозитини профилактика қилиш учун фотобиомодуляция // *Supportive Care in Cancer*. – 2018. – Vol. 26. – P. 2417–2423.
6. Correa M.E.P., Cheng K.K.F., Chiang K. ва бошқ. Оғиз мукозитини даволашда оғиз криотерапияси // *Supportive Care in Cancer*. – 2020. – Vol. 28. – P. 2449–2456.
7. de Pauli Paglioni M., Araujo A.L.D., Arboleda L.P.A. ва бошқ. Фотобиомодуляция терапиясининг ўсма хавфсизлиги: тизимли шарҳ // *Oral Oncology*. – 2019. – Vol. 93. – P. 21–28.
8. Diaz-Sanchez R.M., Pachon-Ibanez J., Marin-Conde F. ва бошқ. Кимё-радиотерапия билан чақирилган мукозит профилактикасида биоадгезив хлоргексидин гели // *Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal*. – 2015. – Vol. 20. – P. e378–e385.
9. Elad S., Zadik Y. Бош ва бўйин радиотерапиясидан кейинги сурункали оғиз мукозити // *Supportive Care in Cancer*. – 2016. – Vol. 24. – P. 4825–4830.
10. Elad S., Zadik Y. Бош ва бўйин радиотерапиясидан кейинги сурункали оғиз мукозити: янги қараш // *Supportive Care in Cancer*. – 2016. – Vol. 24. – P. 4825–4830.
11. Elting L.S. ва бошқ. Саратони даволаш юкламаси: кимё терапияга боғлиқ мукозитнинг клиник ва иқтисодий натижалари // *Cancer*. – 2003. – Vol. 98. – P. 1531–1539.

12. Hadorn D.C. va boshq. Klinik tavsiajlar uchun dalillar sifatini baholash // *Journal of Clinical Epidemiology*. – 1996. – Vol. 49. – P. 749–754.
13. Hong C.H.L. va boshq. Onkologik bemorlarda o'giz mukozitini boshqariش uchun bazaviy o'giz parvarishi b'uyicha tizimli sharx va klinik tavsiajlar // *Supportive Care in Cancer*. – 2019. – Vol. 27. – P. 3949–3967.
14. Keefe D.M. va boshq. Mukozit profilaktikasi va davolashi b'uyicha yangilangan klinik tavsiajlar // *Cancer*. – 2007. – Vol. 109. – P. 820–831.
15. Lalla R.V. va boshq. Saratoni davolashga boqlik mukozitni boshqariش b'uyicha MASCC/ISOO klinik tavsiajlari // *Cancer*. – 2014. – Vol. 120. – P. 1453–1461.
16. Logan R.M. va boshq. O'giz mukozitini boshqariشda u'sish omillari va sitokinlar // *Supportive Care in Cancer*. – 2020. – Vol. 28. – P. 2485–2498.
17. Migliorati C. va boshq. O'giz mukozitini davolashda lazer va boshqa e'ruqlik terapiyalari // *Supportive Care in Cancer*. – 2013. – Vol. 21. – P. 333–341.
18. Pytlik R. va boshq. Transplantatsiya qilingan bemorlarda parenteral alanil-glutamin q'ushimchasi // *Bone Marrow Transplantation*. – 2002. – Vol. 30. – P. 953–961.
19. Ranna V. va boshq. MASCC/ISOO mukozit b'uyicha klinik tavsiajarini ishlab chiqish: metodlar sharxi // *Supportive Care in Cancer*. – 2019. – Vol. 27. – P. 3933–3948.
20. Roopashri G. va boshq. O'giz mukozitida benzidamin, xlorgekssidin va povidon-yod samaradorligi // *Contemporary Clinical Dentistry*. – 2011. – Vol. 2. – P. 8–12.
21. Rubenstein E.V. va boshq. Saratoni davolashga boqlik o'giz va oshqozon-ichak mukozitini profilaktika va davolash b'uyicha klinik tavsiajlar // *Cancer*. – 2004. – Vol. 100. – P. 2026–2046.
22. Saunders D.P. va boshq. O'giz mukozitini davolashda antimikroblar, qoplovchi vositalar, anestetiklar va analgetiklar // *Supportive Care in Cancer*. – 2020. – Vol. 28. – P. 2473–2484.
23. Somerfield M.R., McCrae R.R. Stress va uni enqish tadqiqotlari: metodologik muammolar va klinik q'llanilish // *American Psychologist*. – 2000. – Vol. 55. – P. 620–625.
24. Sonis S.T. va boshq. Fotobiomodulyatsiya va uning mukozitni boshqariشdagi u'рни // *Oral Oncology*. – 2016. – Vol. 54. – P. 7–14.
25. Sonis S.T. va boshq. O'giz mukoziti va gematopozitik ildiz xujayralar transplantatsiyasining klinik va iqtisodiy natijalari // *Journal of Clinical Oncology*. – 2001. – Vol. 19. – P. 2201–2205.
26. Uderzo C. va boshq. Ildiz xujayralar transplantatsiyasidan keyin glutaminda boy oziqlanish va mukozit // *Transplantation*. – 2011. – Vol. 91. – P. 1321–1325.
27. Vera-Llonch M. va boshq. Gematologik u'smalarда аллоген ТГСК натиялари ва оғиз мукозити // *Supportive Care in Cancer*. – 2007. – Vol. 15. – P. 491–496.
28. Yagom N. va boshq. Onkologik bemorlarda o'giz mukozitini davolashda tabiiy vositalar b'uyicha tizimli sharx // *Supportive Care in Cancer*. – 2013. – Vol. 21. – P. 3209–3221.
29. Yagom N. va boshq. O'giz mukozitini davolashda tabiiy va boshqa vositalar. 1-qism: vitaminlar va q'ushimchalar // *Supportive Care in Cancer*. – 2019. – Vol. 27. – P. 3997–4010.
30. Yagom N. va boshq. O'giz mukozitini davolashda tabiiy va boshqa vositalar. 2-qism: asal, fitopreparatlar, probiotiklar // *Supportive Care in Cancer*. – 2020. – Vol. 28. – P. 2457–2472.
31. Zadik Y. va boshq. Onkologik bemorlarda o'giz mukozitini boshqariшda fotobiomodulyatsiya: tizimli sharx va klinik tavsiajlar // *Supportive Care in Cancer*. – 2019. – Vol. 27. – P. 3969–3983.