УДК: 616.321-002

МУКОЗИТЫ ГЛОТКИ ПОСЛЕ ХИМИОТЕРАПИИ ТЕРАПИИ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ, КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЯХ И ПОДХОДАХ К ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ

Махкамова Нигора Эргашевна *- д.м.н., профессор кафедры оториноларингологии Ташкентского государственного медицинского университета.*
Азимова Шахзода Алишер кизи *- ассистент кафедры оториноларингологии Ташкентского государственного медицинского университета.*
Махкамова Дилором Эргашевна *- к.м.н., доцент кафедры медико-биологических наук Ташкентского международного университета Кимё, Узбекистан.*

Аннотация. Мукозит является одним из наиболее значимых осложнений противоопухолевой терапии. Повреждение слизистой оболочки может развиваться после химиотерапии, лучевой терапии или их сочетания и затрагивать полость рта, глотку, гортань и пищевод. Наиболее выраженные изменения наблюдаются у пациентов, получающих лучевую терапию по поводу опухолей головы и шеи, особенно при сочетанном химиолучевом лечении. Мукозит сопровождается гиперемией, отёком, болезненностью, эрозивно-язвенными изменениями слизистой, дисфагией и одинофагией. Тяжёлое течение может приводить к снижению питания и потребления жидкости, необходимости обезболивания, нутритивной поддержки и изменению сроков проведения противоопухолевого лечения. В настоящее время патогенез мукозита рассматривается как многоэтапный процесс, включающий прямое повреждение клеток слизистой, окислительный стресс, активацию воспалительных медиаторов, повреждение тканей и последующую регенерацию. Современные подходы направлены прежде всего на профилактику, поддержание гигиены полости рта и глотки, контроль боли, нутритивную поддержку и применение методов с доказанной эффективностью. Целью настоящего обзора является анализ современных представлений о патогенезе, клинической картине, диагностике и лечении мукозитов глотки после химиотерапии и/или лучевой терапии.

Ключевые слова: мукозит, глотка, химиотерапия, лучевая терапия, химиолучевая терапия, рак головы и шеи, дисфагия, одинофагия, слизистая оболочка, поддерживающая терапия.

Аннотация. Мукозит ўсмага қарши даволашнинг энг муҳим асоратларидан бири ҳисобланади. Шиллиқ қаватнинг шикастланиши кимётерапия, нур терапияси ёки уларнинг биргаликда қўлланилишидан кейин ривожланиб, оғиз бўшлиғи, ҳалқум, ҳиқилдоқ ва қизилўнгачни қамраб олиши мумкин. Энг яққол ўзгаришлар бош ва бўйин соҳаси ўсмалари сабабли нур терапияси, айниқса, биргаликдаги кимё-нур терапиясини олаётган беморларда кузатилади. Мукозит шиллиқ қаватнинг қизариши, шиши, оғриши, эрозив-ярали ўзгаришлар, дисфагия ва одинофагия билан намоён бўлади. Оғир кечиш овқатланиш ва суюқлик истеъмолининг камайишига, оғриқсизлантириш ва нутритив қўллаб-қувватлаш заруратига, шунингдек, ўсмага қарши даволаш муддатларининг ўзгаришига олиб келиши мумкин. Ҳозирги вақтда мукозит патогенези шиллиқ қават ҳужайраларининг бевосита шикастланиши, оксидловчи стресс, яллиғланиш медиаторларининг фаоллашуви, тўқималарнинг зарарланиши ва кейинги регенерацияни қамраб олувчи кўп босқичли жараён сифатида қаралади. Замонавий ёндашувлар, аввало, профилактика, оғиз бўшлиғи ва ҳалқум гигиенасини сақлаш, оғриқни назорат қилиш, нутритив қўллаб-қувватлаш ҳамда самарадорлиги исботланган

усулларни қўллашга қаратилган. Ушбу шарҳнинг мақсади - кимётерапия ва/ёки нур терапиясидан кейинги ҳалқум мукозитларининг патогенези, клиник манзараси, диагностикаси ва даволаши ҳақидаги замонавий қарашларни таҳлил қилиш.

Калит сўзлар: мукозит, ҳалқум, кимётерапия, нур терапияси, кимё-нур терапияси, бош ва бўйин саратони, дисфагия, одинофагия, шиллиқ қават, қўллаб-қувватловчи терапия.

Abstract. Mucositis is one of the most clinically significant complications of anticancer treatment. Mucosal injury may develop following chemotherapy, radiotherapy, or their combination and may affect the oral cavity, pharynx, larynx, and esophagus. The most pronounced changes are observed in patients receiving radiotherapy for head and neck tumors, particularly those undergoing concurrent chemoradiotherapy. Mucositis is associated with erythema, edema, pain, erosive and ulcerative mucosal lesions, dysphagia, and odynophagia. Severe disease may reduce food and fluid intake, necessitate analgesia and nutritional support, and lead to changes in the timing of anticancer treatment. Mucositis pathogenesis is currently understood as a multistage process involving direct injury to mucosal cells, oxidative stress, activation of inflammatory mediators, tissue damage, and subsequent regeneration. Current approaches focus primarily on prevention, maintaining oral and pharyngeal hygiene, pain control, nutritional support, and the use of interventions supported by evidence of efficacy. This review aims to analyze current concepts of the pathogenesis, clinical presentation, diagnosis, prevention, and treatment of pharyngeal mucositis following chemotherapy and/or radiotherapy.

Keywords: mucositis, pharynx, chemotherapy, radiotherapy, chemoradiotherapy, head and neck cancer, dysphagia, odynophagia, mucous membrane, supportive care.

Введение. Мукозит представляет собой воспалительное и язвенное поражение слизистых оболочек, возникающее как осложнение противоопухолевого лечения. Наиболее часто данное состояние рассматривается в отношении слизистой оболочки полости рта, однако патологический процесс может распространяться на ротоглотку, гортаноглотку и пищевод. Особенно актуальна проблема для пациентов с опухолями головы и шеи, которым проводится лучевая или химиолучевая терапия.

Согласно современным представлениям, мукозит является не просто результатом прямого повреждения эпителия цитостатическими препаратами или ионизирующим излучением. В его развитии принимают участие окислительный стресс, повреждение ДНК, активация транскрипционных факторов, высвобождение провоспалительных цитокинов, нарушение взаимодействия эпителия с микробиотой и последующее формирование язвенных дефектов. Таким образом, мукозит является многофакторным патологическим процессом [1].

Клиническое значение мукозита определяется не только выраженностью локальных изменений. Боль и нарушение глотания могут существенно ограничивать приём пищи и жидкости, приводить к обезвоживанию и недостаточному питанию. При тяжёлом течении может потребоваться изменение или временное прерывание противоопухолевой терапии. MASCC/ISOO рассматривает мукозит как значимую токсичность лечения, требующую системного и доказательного подхода к профилактике и лечению [2].

Цель исследования **-** провести анализ современных литературных данных о механизмах развития, клинических проявлениях, диагностике, профилактике и лечении мукозитов глотки, возникающих после химиотерапии и/или лучевой терапии.

Материалы и методы. Проведён обзор современной научной литературы, посвящённой мукозитам, связанным с противоопухолевой терапией. При подготовке

обзора использовались публикации из международных медицинских баз данных, включая PubMed, а также рекомендации Multinational Association of Supportive Care in Cancer и International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO) и материалы National Cancer Institute (NCI).

Основное внимание уделялось публикациям, посвящённым мукозиту при лучевой терапии опухолей головы и шеи, химиолучевой терапии, механизмам развития воспалительного поражения слизистой, дисфагии и современным методам профилактики и лечения.

Результаты. Патогенез мукозита. Современная концепция патогенеза мукозита предполагает наличие нескольких взаимосвязанных фаз.

Первоначальным звеном является прямое повреждение клеток слизистой оболочки в результате воздействия цитостатических препаратов или ионизирующего излучения.

Повреждение клеток сопровождается образованием активных форм кислорода и развитием окислительного стресса. Далее активируются внутриклеточные сигнальные пути, которые способствуют продукции провоспалительных медиаторов. Возникает каскад воспалительных реакций, приводящий к повреждению эпителиальных и подлежащих тканей.

В последующей фазе происходит усиление воспалительного ответа с участием цитокинов и других медиаторов. На поверхности слизистой формируются участки эрозии и язвенные дефекты. Нарушение целостности эпителиального барьера создаёт условия для взаимодействия повреждённой ткани с микроорганизмами и продуктами их жизнедеятельности.

Завершающей фазой является восстановление слизистой оболочки. При благоприятном течении происходит пролиферация эпителиальных клеток, восстановление барьерной функции и уменьшение воспаления. Однако при продолжающемся воздействии лучевой терапии или повторных курсах химиотерапии процесс регенерации может быть недостаточным.

В современных исследованиях подчёркивается многофакторный характер мукозита, включающий прямое повреждение тканей, окислительный стресс, иммуновоспалительные механизмы и изменения микробиоты [5].

Мукозит после химиотерапии. Химиотерапевтические препараты воздействуют преимущественно на быстро делящиеся клетки. Поскольку эпителий слизистой оболочки характеризуется высокой скоростью обновления, он является одной из тканей-мишеней для цитостатического воздействия.

Клинические проявления могут включать гиперемию, сухость, жжение, болезненность, эрозии и язвенные дефекты. При поражении ротоглотки и глотки пациенты могут предъявлять жалобы на боль при глотании, ощущение инородного тела, жжение и затруднение при употреблении твёрдой пищи.

Выраженность проявлений зависит от конкретного противоопухолевого препарата, его дозировки, режима введения, состояния пациента и наличия сопутствующих факторов риска.

По данным NCI, мукозит, связанный с химиотерапией, обычно имеет ограниченное течение и при отсутствии осложнений может постепенно разрешаться в течение нескольких недель. Однако при выраженном повреждении слизистой повышается риск инфекции, обезвоживания и недостаточного питания. (Клиника Рака (https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/side-effects/mouth-throat/oral-complications-pdq)

Мукозит после лучевой терапии. Лучевая терапия области головы и шеи представляет особый риск развития воспалительного повреждения слизистой оболочки.

В отличие от системной химиотерапии, лучевое воздействие преимущественно повреждает ткани, находящиеся непосредственно в зоне облучения.

При облучении ротоглотки и глотки возможно развитие гиперемии и отёка слизистой с последующим формированием эрозивно-язвенных изменений. Пациенты могут испытывать выраженную боль, одинофагию и дисфагию.

Лучевая терапия может также приводить к сухости слизистых вследствие воздействия на слюнные железы. Снижение слюноотделения дополнительно ухудшает состояние слизистой и может способствовать развитию инфекционных осложнений и нарушению питания. NCI отмечает, что лучевая терапия области головы и шеи способна вызывать повреждение тканей в зоне облучения, а также изменения слюнных желез. (Клиника Рака (https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/side-effects/mouth-throat/oral-complications-pdq)

Современный обзор доказательств по радиационно-индуцированному мукозиту подчёркивает необходимость комплексного ведения пациентов, включающего оценку состояния слизистой, базовый уход за полостью рта, контроль боли и нутритивную поддержку [7].

Мукозит при химиолучевой терапии. Сочетание химиотерапии и лучевой терапии может приводить к более выраженному повреждению слизистой по сравнению с использованием отдельных методов лечения. Это особенно важно при лечении злокачественных новообразований головы и шеи.

При выраженном мукозите пациент испытывает значительные трудности при приёме пищи и жидкости. Боль при глотании может приводить к постепенному ограничению питания, снижению массы тела и ухудшению общего состояния.

Кроме того, мукозит и дисфагия могут иметь взаимное влияние. Повреждение слизистой усиливает болевые ощущения при глотании, а ограничение функции глотания способствует снижению потребления пищи и жидкости. В литературе подчёркивается, что мукозит и дисфагия являются одними из наиболее значимых токсических эффектов химиолучевой терапии у пациентов с опухолями головы и шеи [3].

Клиническая картина. Основными клиническими проявлениями мукозита глотки являются:

- гиперемия слизистой оболочки;
- отёк;
- сухость;
- жжение и болезненность;
- эрозии;
- язвенные дефекты;
- боль при глотании;
- дисфагия;
- одинофагия;
- нарушение приёма пищи и жидкости;
- снижение качества жизни.

При тяжёлом поражении пациент может испытывать значительные трудности даже при употреблении жидкости. Это повышает риск обезвоживания и нутритивной недостаточности.

Особое значение имеет своевременная оценка функции глотания. Дисфагия после лучевой терапии может сохраняться и после завершения основного курса лечения, что требует дальнейшего наблюдения и реабилитации. Современные обзоры рассматривают реабилитацию глотания как важную составляющую комплексного ведения пациентов с опухолями головы и шеи. [6]

Диагностика. Диагностика мукозита основывается прежде всего на клинической оценке состояния слизистой оболочки и выраженности симптомов.

При обследовании пациента необходимо учитывать:

1. локализацию патологического процесса;
2. степень гиперемии и отёка;
3. наличие эрозий и язв;
4. интенсивность боли;
5. возможность самостоятельного питания;
6. способность принимать жидкость;
7. выраженность дисфагии и одинофагии;
8. наличие признаков вторичной инфекции;
9. изменения массы тела;
10. проводимую противоопухолевую терапию и её дозировку.

В зависимости от клинической ситуации могут применяться эндоскопические методы обследования глотки и гортани, позволяющие оценить состояние слизистой оболочки и распространённость патологических изменений.

При выраженной дисфагии необходимо дополнительно оценивать безопасность и эффективность глотания, поскольку нарушение этой функции может повышать риск аспирационных осложнений.

Профилактика. Профилактика мукозита должна начинаться ещё до проведения противоопухолевого лечения. Важным компонентом является санация полости рта и устранение потенциальных очагов инфекции.

MASCC/ISOO разработала доказательные рекомендации по профилактике и лечению мукозита. В них особое место занимает базовый уход за полостью рта и использование методов, эффективность которых подтверждена для конкретного режима противоопухолевого лечения [4].

Пациенту рекомендуется поддерживать гигиену полости рта, избегать травмирования слизистой, контролировать сухость и своевременно сообщать врачу о появлении боли или язвенных изменений.

Важное значение имеет достаточное потребление жидкости и полноценное питание. При невозможности адекватного питания через рот необходимо своевременно рассматривать вопрос о нутритивной поддержке.

Исследования последних лет также изучают роль пробиотиков, натуральных соединений, местных средств и фотобиомодуляции. Однако доказательная база для различных методов неоднородна, поэтому конкретный метод профилактики должен подбираться с учётом типа противоопухолевого лечения.[8]

Современные подходы к лечению. Лечение мукозита имеет преимущественно поддерживающий и симптоматический характер. Основными направлениями являются уход за слизистой оболочкой, обезболивание, профилактика инфекции, поддержание водного баланса и нутритивная поддержка.

Контроль боли является одним из важнейших компонентов терапии. При выраженной боли может потребоваться применение системных или местных анальгетиков в соответствии с тяжестью состояния.

Большое значение имеет регулярный уход за полостью рта. При этом необходимо избегать дополнительных травм слизистой и раздражающих средств.

Современные рекомендации MASCC/ISOO подчёркивают, что выбор профилактических и лечебных вмешательств должен зависеть от конкретной клинической ситуации и типа противоопухолевой терапии [10].

В последние годы активно исследуется фотобиомодуляция.

Также изучаются различные местные препараты, натуральные вещества и средства, направленные на уменьшение воспаления и ускорение восстановления слизистой. Однако не все методы имеют достаточный уровень доказательности для универсального применения [9].

Отдельного внимания заслуживает нутритивная поддержка. При выраженной одинофагии и дисфагии необходимо предотвращать снижение массы тела и обезвоживание. Пациентам с нарушением глотания может потребоваться консультация специалиста по питанию и специалиста по реабилитации глотания.

Значение мультидисциплинарного подхода. Пациенты с мукозитом после химиотерапии и/или лучевой терапии нуждаются в комплексном наблюдении. В диагностике и лечении могут принимать участие онколог, радиотерапевт, оториноларинголог, стоматолог, специалист по питанию и специалист по нарушению глотания.

Такой подход позволяет одновременно контролировать состояние слизистой оболочки, болевой синдром, питание и функцию глотания.

Особенно важна роль оториноларинголога при поражении глотки. Эндоскопическое обследование позволяет оценить распространённость процесса и выявить изменения, которые невозможно полноценно оценить только при осмотре полости рта.

Обсуждение. Анализ современной литературы показывает, что мукозит является сложным многофакторным осложнением противоопухолевого лечения. Несмотря на значительный прогресс в области лучевой терапии и онкологической фармакотерапии, проблема повреждения слизистых оболочек остаётся клинически значимой.

В настоящее время особый интерес представляет раннее выявление пациентов с высоким риском тяжёлого мукозита. Перспективным направлением являются исследования факторов риска, позволяющих прогнозировать выраженность поражения слизистой и нарушения глотания.

Отдельное значение имеет стандартизация оценки состояния слизистой оболочки глотки. Использование объективных эндоскопических критериев совместно с оценкой субъективных симптомов может повысить точность диагностики и обеспечить возможность динамического наблюдения.

Важным направлением дальнейших исследований является поиск методов персонализированной профилактики и лечения. Современные работы изучают влияние микробиома, воспалительных медиаторов, окислительного стресса и индивидуальных особенностей пациента на развитие мукозита. [9]

Заключение. Мукозит глотки после химиотерапии и/или лучевой терапии является значимым осложнением лечения пациентов с онкологическими заболеваниями, особенно при опухолях головы и шеи. Патологический процесс характеризуется воспалением и повреждением слизистой оболочки, развитием эрозивно-язвенных изменений, болевого синдрома и нарушением глотания.

Выраженный мукозит может отрицательно влиять на питание, гидратацию и качество жизни пациента, а также осложнять проведение основного противоопухолевого лечения.

Современная стратегия ведения пациентов должна основываться на раннем выявлении патологических изменений, профилактическом уходе за слизистой оболочкой, адекватном обезболивании, профилактике инфекционных осложнений и поддержании полноценного питания.

Перспективным направлением является разработка комплексной системы диагностики и прогнозирования тяжести мукозита глотки с использованием клинических и эндоскопических критериев. Для этого необходимы дальнейшие

клинические исследования с использованием стандартизированных методов оценки и динамического наблюдения пациентов.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Beuren AG, Paim ED, Flores NS, Martins VB, Macagnan FE. Preventive measures for the progression of dysphagia in patients with cancer of head and neck subjected to radiotherapy: a systematic review with meta-analysis. CoDAS. 2023;35(2):e20210246. (PubMed (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37132697)
2. Dipalma G, et al. The Effectiveness of Curcumin in Treating Oral Mucositis Related to Radiation and Chemotherapy: A Systematic Review. Antioxidants. 2024. doi:10.3390/antiox13101160. (PubMed (https://pubmed.ncbi. nlm.nih.gov/39456414)
3. Elad S, Cheng KKF, Lalla RV, et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. Cancer. 2020;126(19):4423–4431. doi:10.1002/cncr.33100. (PubMed Central (PMC (https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7540329/)
4. Govender R, et al. Post-Radiotherapy Dysphagia in Head and Neck Cancer: Current Management by Speech-Language Pathologists. 2024. (PubMed (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38691257)
5. National Cancer Institute. Oral Complications of Cancer Therapies. PDQ Cancer Information Summaries. Updated evidence-based clinical resource. (Клиника Рака (https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/side-effects/mouth -throat/oral-complications-pdq)
6. Nicol AJ, Ching JCF, Tam VCW, et al. Predictive Factors for Chemoradiation-Induced Oral Mucositis and Dysphagia in Head and Neck Cancer: A Scoping Review. Cancers (Basel). 2023;15(23):5705. doi:10.3390/cancers15235705. (PubMed (https://pubmed.ncbi.nlm.nih. gov/38067408)
7. Otakhoigbogie U, Onyia NE, Uzodufa SA. Chemotherapy and Radiotherapy-Induced Oral Mucositis: The Potentials of Metabolomics in the Management. 2024. (PubMed (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40392875/.com)
8. Sangavi R., Pandiyan I. Unveiling the Multifaceted Management of Oral Mucositis in Cancer Patients: A Narrative Review. Cureus. 2024;16(2):e55213. doi:10.7759/cureus.55213. (PubMed (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov /38558646/.com))
9. Yang B, Li W, Shi J. Preventive effect of probiotics on oral mucositis induced by anticancer therapy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. BMC Oral Health. 2024;24:1159. doi:10.1186/s12903-024-04955-7. (PubMed (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39343876)
10. Zhang Z, Tian L, Liu J, Jiang H, Wang P. Evidence summary on managing radiotherapy-induced oral mucositis in patients with head and neck cancer. Asia Pac J Oncol Nurs. 2024;11(3):100386. doi:10.1016/j.apjon.2024.100386. (PubMed (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38440157)