Изменения желудочно-кишечного тракта при высокодозной химиотерапии и аутологичной трансплантации костного мозга у пациентов с онкогематологическими заболеваниями

В.О. Саржевский, Е.Г. Смирнова, В.Я. Мельниченко

ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, 105203, ул. Нижняя Первомайская, д. 70, Москва, Российская Федерация

РЕФЕРАТ

Практически у всех больных с онкогематологическими заболеваниями, получающих высокодозную химиотерапию (ВДХТ) с аутологичной трансплантацией костного мозга (периферических гемопоэтических стволовых клеток — аутоТГСК), определяются различной степени выраженности изменения со стороны ЖКТ. Указанные изменения (мукозиты) существенно ухудшают качество жизни пациентов, способствуют развитию инфекционных осложнений и в ряде случаев могут быть причиной летального исхода. Авторы, подчеркивая важность изменений ЖКТ при ВДХТ с аутоТГСК, освещают этиологические и патогенетические факторы мукозитов, дают подробную информацию о клинической оценке, методах исследования, профилактике и лечению данного осложнения трансплантации у пациентов с онкогематологическими заболеваниями.

Ключевые слова: высокодозная химиотерапия, аутологичная трансплантация костного мозга, мукозит.

Принято в печать: 26 мая 2014 г.

В.О. Саржевский — канд. мед. наук, доцент кафедры гематологии и клеточной терапии ИУВ ФГБУ НМХЦ им. Н.И. Пирогова, +7 495 603 7218, vladsar@pochta.ru

Е.Г. Смирнова — врач-гематолог отделения гематологии ФГБУ НМХЦ им. Н.И. Пирогова

В.Я. Мельниченко — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой гематологии и клеточной терапии ИУВ ФГБУ НМХЦ им. Н.И. Пирогова

Для переписки: В.О. Саржевский, 105203, ул. Нижняя Первомайская, д. 70, Москва, Российская Федерация, +7 495 603 7218, vladsar@pochta.ru

Для цитирования: Саржевский В.О., Смирнова Е.Г., Мельниченко В.Я. Изменения желудочно-кишечного тракта при высокодозной химиотерапии и аутологичной трансплантации костного мозга у пациентов с онкогематологическими заболеваниями. Клин. онкогематол. 2014; 7(3): 343–53.

Gastrointestinal Complications after High-Dose Chemotherapy and Autologous Bone Marrow Transplantation in Oncohematological Patients

V.O. Sarzhevskiy, E.G. Smirnova, V.Ya. Mel'nichenko

N.I. Pirogov National Medical and Surgical Centre of RF MH, Nizhnyaya Pervomaiskaya str., 70, Moscow, 105203, Russian Federation

ABSTRACT

Different gastrointestinal disorders with different degrees of severity are diagnosed in almost all oncohematological patients receiving the high-dose chemotherapy (HDC) with autologous bone marrow transplantation (transplantation of peripheral hematopoietic stem cells). The mentioned disorders (mucositis) significantly impair the quality of life, promote the development of infectious complications, and, in some cases, can cause a lethal outcome. Authors emphasize the importance of GIT disorders due to HDC with autologous bone marrow transplantation, present etiological and pathogenetic factors of mucosites and give a detailed description of the clinical evaluation, test methods, prevention and treatment of such transplantation complications in oncohematological patients.

Keywords: high dose chemotherapy, autologous bone marrow transplantation, mucositis.

Accepted: May 26, 2014

V.O. Sarzhevskiy — PhD, Associate Professor, Associate professor of subdepartment of hematology and cytotherapy of the Institute for Advanced Medical Training under N.N.Pirogov National Medico-Surgical Center, +7 495 603 7218, vladsar@pochta.ru

E.G. Smirnova — Hematologist of hematology unit of N.N.Pirogov National Medico-Surgical Center

V.Ya. Mel'nichenko — DSci, Professor, Head of subdepartment of hematology and cytotherapy of the Institute for Advanced Medical Training under N.N.Pirogov National Medico-Surgical Center

Address correspondence to: V.O. Sarzhevskiy, Nizhnyaya Pervomaiskaya str., 70, Moscow, 105203, Russian Federation, +7 495 603 7218, vladsar@pochta.ru

For citation: Sarzhevskiy V.O., Smirnova E.G., Mel'nichenko V.Ya. Gastrointestinal Complications after High-Dose Chemotherapy and Autologous Bone Marrow Transplantation in Oncohematological Patients. *Klin. onkogematol*. 2014; 7(3): 343–53 (In Russ.).

ВВЕДЕНИЕ

Изменения ЖКТ на фоне высокодозной химиотерапии (ВДХТ) с аутологичной трансплантацией костного мозга или периферических гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) являются самым частым осложнением данного метода лечения у пациентов с онкогематологическими заболеваниями. Эти осложнения в большинстве случаев изменяют состояние больных, являются предрасполагающим фактором для развития инфекций за счет нарушения барьеров слизистых, могут служить причиной летальных исходов. В профессиональной среде онкогематологов и онкологов для обозначения изменений ЖКТ на фоне химиотерапии часто используется термин «мукозит слизистых оболочек ЖКТ». В формальном смысле слово «мукозит» обозначает воспаление слизистой, но с точки зрения патогенеза изменений слизистой на фоне химиотерапии подразумевается наличие более широкого спектра патологических состояний. Далее, не обсуждая приемлемость упомянутого термина, необходимо заметить, что клинические проявления мукозита зависят от локализации поражения слизистых в пределах ЖКТ. В этой связи можно выделить мукозит слизистой оболочки полости рта и мукозиты иной локализации. Наиболее изученным является мукозит слизистой оболочки полости рта, самым частым клиническим проявлением которого бывает боль. Общепринятого деления мукозитов других отделов ЖКТ не существует. В литературе встречаются различные термины: «мукозит слизистой пищевода», «эзофагит», «гастроинтестинальный мукозит», «энтероколит», «диарея» (на фоне химиотерапии), «мукозит нижних отделов ЖКТ». Клинические проявления мукозитов других локализаций — боль, нарушение глотания, изменения стула, кровотечения из ЖКТ. Степень тяжести клинических проявлений мукозитов слизистых оболочек ЖКТ (далее — *мукозиты*) может варьировать в широких пределах — от легкой (клинически незначимой) до угрожающей жизни. Принципы оценки тяжести мукозитов приведены в соответствующем разделе.

ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ИЗМЕНЕНИЙ ЖКТ ПРИ ВДХТ И аутоТГСК

Основной причиной изменений ЖКТ у больных, поступающих для проведения ВДХТ и аутоТГСК, являются цитостатические препараты, входящие в *режим кондиционирования* или использующиеся на *этапе мобилизации* периферических гемопоэтических стволовых клеток (ПГСК). Дополнительным отягощающим фактором бывает облучение в составе режима кондиционирования. Также имеют значение возраст, пол пациента и наличие сопутствующей патологии.

Мукозит слизистых оболочек ЖКТ и мобилизация периферических гемопоэтических стволовых клеток

Сбор ПГСК чаще всего осуществляется за несколько месяцев или ранее до выполнения аутоТГСК. В тех редких случаях, когда мобилизация ПГСК с помощью цитостатических препаратов проводится непосредственно перед трансплантацией, мукозит различной степени тяжести может развиваться дважды в течение относительно короткого времени (после химиотерапии этапа мобилизации и после ВДХТ с аутоТГСК). Наиболее часто используемые химиопрепараты для мобилизации ПГСК — циклофосфамид и этопозид. Возможно их сочетание [1] или применение в комбинации с другими цитостатическими препаратами [2]. Клинически значимый мукозит развивается главным образом после введения этопозида. Доза этопозида в монорежиме может колебаться в широких пределах — от 600 (средние дозы) [3] до 2000 мг/м^2 (высокие дозы) [1, 4]. Использование высоких доз этопозида всегда связано с клинически значимой токсичностью ЖКТ, в частности с мукозитом слизистой оболочки полости рта и глотки). Комбинация высоких доз этопозида (2000 мг/м^2) и циклофосфамида (6000 мг/м^2) обладает еще более выраженной токсичностью (летальность, связанная с лечением, составляет 2,5 %) [1]. Известно также, что использование этопозида для мобилизации ПГСК усиливает степень тяжести мукозита после аутоТГСК в сравнении с теми случаями, когда мобилизация осуществлялась только с помощью гранулоцитарных колониестимулирующих факторов [5].

Режим кондиционирования и мукозит слизистых оболочек ЖКТ

Вероятность возникновения фатальных мукозитов наряду с другими токсическими эффектами ВДХТ является фактором, ограничивающим эскалацию доз цитостатических препаратов в режимах кондиционирования при аутологичных трансплантациях костного мозга. Эмпирически подобранные дозы химиопрепаратов в 100 % случаев вызывают повреждение слизистых ЖКТ, но в абсолютном большинстве случаев уже не являются причиной летального исхода.

В настоящее время сложно выделить какой-либо из современных режимов кондиционирования, оказывающих наиболее тяжелое токсическое воздействие на слизистую ЖКТ, ввиду отсутствия рандомизированных исследований по данной теме и единых критериев определения тяжести мукозита.

Высокие дозы мелфалана (200–220 мг/м^2) как наиболее часто использующийся режим кондиционирования при множественной миеломе вызывают тяжелые мукозиты у 21–46 % больных [6, 7]. Добавление бусульфана в дозе 9,6 мг/кг к мелфалану (140 мг/м^2) не приводит к значимому увеличению случаев мукозитов [8].

Режим BEAM (кармустин, этопозид, цитарабин и мелфалан) как «золотой стандарт» кондиционирования при лимфомах может быть причиной тяжелых мукозитов у 42–63 % больных [7, 9]. Замена в этом режиме мелфалана на циклофосфамид (режим кондиционирования BEAC) снижает частоту развития тяжелых мукозитов с 63 до 28 % [9]. Однако BEAC уступает BEAM при сравнении показателей общей и безрецидивной выживаемости [10].

Частота тяжелых осложнений ЖКТ при использовании режима BuCyE (бусульфан, циклофосфамид, этопозид) оказалась сходной с таковой при режиме BEAM [11]. При этом медианы общей и бессобытийной выживаемости также статистически значимо не отличались.

Интересно, что внутривенное введение бусульфана в режиме BuCyE может быть предпочтительным в сравнении с приемом бусульфана внутрь. При внутривенном пути введения бусульфана частота мукозитов ниже, при этом показатели общей, безрецидивной выживаемости и смертности, не связанной с рецидивом, значимо лучше [12].

Использование тотального облучения тела (ТОТ) в сочетании с ВДХТ увеличивает частоту и отягощает течение мукозитов. ТОТ + высокие дозы этопозида и

циклофосфамида вызывают тяжелые мукозиты полости рта у 98 % больных [13]. Сочетание радиоиммунотерапии с ВДХТ позволяет снизить долю тяжелых повреждений слизистой ЖКТ без потерь в противоопухолевом эффекте. Так, при использовании радиоконъюгата ибритумомаба тиуксетана в сочетании с BEAM (режим Z-BEAM) в сравнении с режимом TOT+ высокие дозы этопозида и циклофосфамида выявляется значимо меньшее число мукозитов при сходном показателе безрецидивной выживаемости и более высоком показателе общей выживаемости за счет значимого снижения летальности, не связанной с рецидивом [14].

Патогенез мукозита слизистых оболочек ЖКТ при ВДХТ и аутоТГСК

Изучение патогенеза мукозитов, связанных с противоопухолевым лечением, в настоящее время имеет не только теоретическое, но и практическое значение. За истекшее десятилетие были получены новые данные, изменившие взгляд на патогенез этого осложнения и подходы к его лечению.

Исторически развитие мукозитов связывалось с непосредственным цитотоксическим действием химиопрепаратов или лучевой терапии не только на опухолевые клетки, но и на быстро делящиеся нормальные клетки (в частности, эпителиальные клетки). Патогенетическая цепочка развития мукозита состояла из следующих звеньев: химиопрепарат и/или лучевое воздействие → неспецифическое повреждение ДНК клеток подслизистой основы → прекращение процессов физиологической регенерации эпителия → образование язвы → колонизация бактериальной флоры → вторичная инфекция изъязвленной слизистой. Именно вторичная инфекция была определяющим фактором в развитии мукозита, его длительности и перспектив излечения. В связи с этим мукозит рассматривался как исключительно инфекционный процесс, что предполагало соответствующую лечебную тактику. В настоящее время доказано, что инфекция служит второстепенным фактором в развитии мукозита, а противоинфекционный вектор не считается основным в лечебной тактике.

Современные исследования патогенеза мукозита показали, что еще до развития каких-либо клинических проявлений мукозитов первые морфологические изменения выявляются в подслизистой основе. Повреждение эндотелиальных клеток, апоптоз фибробластов развиваются гораздо раньше гибели эпителиоцитов [15]. Данный факт послужил основанием предположить, что названные выше клетки подслизистой основы оказывают влияние на развитие эпителиальных клеток. В последующем было доказано, что эндотелиоциты продуцируют молекулу, названную фактором роста кератиноцитов (ФРК), которая служит триггером роста и дифференцировки эпителиоцитов [16]. Прямая диффузия ФРК из эндотелиоцитов определяет нормальное развитие эпителиального покрова. Соответственно гибель подслизистых эндотелиоцитов приводит к прекращению поступления физиологических сигналов развития эпителия, к его истончению и образованию язв. Еще одним важным открытием для понимания патогенеза мукозитов стали данные о роли провоспалительных цитокинов в развитии данного осложнения. Уровень провоспалительных цитокинов — фактора некроза опухоли (TNF), интерлейкина-6 (IL-6), интерлейкина-1β (IL-1b) — повышается еще до того, как выявляются морфологические изменения тканей эпителия.

Полученные новые данные позволили выстроить патогенетическую модель развития мукозитов [17]. Данная модель предполагает ряд последовательных стадий (табл. 1).

Влияние инфекции, возраста, пола, генетических особенностей и сопутствующей патологии на развитие осложнений ЖКТ при ВДХТ и аутоТГСК

Присоединение инфекции на фоне повреждения слизистой уже упомянутыми факторами может значительно утяжелить проявления мукозита. Спектр инфекционных

Таблица 1. Стадии патогенеза мукозита

Стадия	Характеристика
Начальная стадия (инициация)	• Прямое действие повреждающего фактора (химиотерапия и/или лучевая терапия) → изменение структуры ДНК • Быстрая клеточная гибель базальных эпителиоцитов, клеток подслизистой основы, эндотелиоцитов (особенность — клоногенная клеточная гибель наблюдается только у небольшого числа поврежденных клеток и не является достаточной, чтобы в последующем определить все клинические проявления мукозита) • Снижение синтеза ФРК • Образование свободных кислородных радикалов → повреждение соединительной ткани, ДНК, клеточных мембран, стимуляция макрофагов
Ответ на первичное повреждение	• Дисрегуляция генов, отвечающих за синтез провоспалительных цитокинов (механизм: повышение на фоне ВДХТ уровня ядерного фактора каппа-В (NFκB) → дисрегуляция генов → повышение уровня цитокинов [TNF, IL-6, IL-1b]) • Активация функции генов семейства BCL-2 (механизм: повышение концентрации NFκB → активация генов семейства BCL-2 → ускорение апоптоза) • Ускорение апоптоза по керамидному пути (механизм: повышение на фоне ВДХТ активности сфингомиелиназы и керамидсинтетазы → ускорение апоптоза)
Передача сигнала	• Реализация каскада событий, запущенных на стадиях инициации и ответа на первичное повреждение • Уже повышенная концентрация провоспалительных цитокинов (в частности, TNF) активирует, в свою очередь, NFκB и сфингомиелиназу и вновь запускает цепь событий, происходящих в стадии ответа на первичное повреждение • Усиление повреждающего действия на ткани, увеличение продолжительности тканевой гибели в течение нескольких дней уже после окончания противоопухолевой терапии
Изъязвление	• Образование язв • Присоединение вторичной инфекции • Стимуляция синтеза провоспалительных цитокинов продуктами бактериальной клеточной стенки → усугубление клинической картины мукозита
Заживление	• Пролиферация и дифференцировка эпителиоцитов • Синтез фибробластами циклооксигеназы-2 → стимуляция ангиогенеза → ускорение восстановления подслизистой основы

возбудителей и клинических особенностей изменений ЖКТ, связанных с инфекцией после аутоТГСК, приведены ниже в разд. «Изменения ЖКТ после ВДХТ и аутоТГСК, связанные с инфекцией».

Возраст пациента, как это ни странно, не является отягощающим фактором в развитии мукозита. Этот факт доказывается в нескольких исследованиях, изучавших особенности мукозита у пациентов, получавших различные режимы кондиционирования [7, 18].

Частота развития мукозита зависит от пола пациента. Так, в одном из исследований, включавшем 148 больных, которые получали в качестве режима кондиционирования высокодозный мелфалан или BEAM с последующей аутоТГСК, мукозит статистически значимо чаще развивался у женщин (86 и 60 % соответственно). Показатели тяжести мукозита и его продолжительности также были выше в женской популяции [19].

Не исключено, что тяжесть мукозита после ВДХТ и аутоТГСК может быть обусловлена генетическими особенностями пациента. В группе больных с полиморфизмом генов *GSTM1* и *GSTT1* (авторы исследовали наличие делеций) тяжелые мукозиты после проведения аутологичной трансплантации развивались статистически значимо чаще (71 %), чем у пациентов без указанных изменений (56 %) [20].

Наличие сопутствующей патологии почек или нарушение почечной функции у пациентов со множественной миеломой усугубляют тяжесть мукозита. У больных множественной миеломой, получавших мелфалан в дозе 140–200 мг/м^2, выявлена статистически значимая прямая корреляция между уровнем креатинина и степенью тяжести мукозита полости рта [21]. Взаимосвязь между снижением клиренса креатинина (< 60 мл/мин) и увеличением тяжести мукозита нижних отделов ЖКТ (энтерит, колит) была доказана еще в одном исследовании [22]. Мукозит протекал также значимо тяжелее у пациентов с площадью поверхности тела менее 2 м^2. Более легкие формы мукозита определялись у больных с более высокими показателями уровня альбумина сыворотки.

КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ИЗМЕНЕНИЙ ЖКТ ПРИ ВДХТ И аутоТГСК

Клиническая оценка симптомов мукозита слизистых ЖКТ

Клинические проявления мукозитов в целом однообразны и 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, боль 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, в т. ч. покрытых фибриновой пленкой. Крайним проявлением мукозита бывает обширный некроз слизистых, как правило заканчивающийся летальным исходом. У пациентов с нейтропенией высок риск развития сепсиса, часто дебютирующего с септического шока.

Для оценки степени тяжести мукозитов предложено множество различных критериев и шкал. Большинство шкал посвящено оценке степени тяжести мукозита слизистой оболочки полости рта.

При определении тяжести *мукозита слизистой оболочки полости рта* используются в основном две шкалы: шкала токсичности NCI CTC (National Cancer Institute — Common Toxicity Criteria) и критерии ВОЗ [23] (табл. 2).

На рис. 1–3 приведены иллюстрации, соответствующие мукозитам различной степени тяжести согласно критериям NCI CTC и ВОЗ.

Рис. 1. Мукозит полости рта I степени (гиперемия слизистой оболочки полости рта)

Таблица 2. Критерии степени тяжести мукозитов полости рта

Степень тяжести	Клинические проявления		
	Шкала NCI CTC		
	Клиническая	Функциональная	Критерии ВОЗ
I	Гиперемия слизистой оболочки	Минимальные симптомы, питание не нарушено; минимальные нарушения дыхания, не ограничивающие физическую активность	Болезненность, гиперемия слизистой
II	Единичные эрозии слизистой оболочки	Есть симптомы, но возможны прием пищи и глотание, требуется изменение диеты; нарушения дыхания, проявляющиеся при физической нагрузке, но не ограничивающие ежедневную активность	Наличие язв, возможность приема твердой пищи
III	Множественные сливающиеся эрозии, легко кровоточащие при минимальной травме	Невозможен адекватный прием пищи и жидкости через рот; нарушения дыхания, ограничивающие ежедневную активность	Возможность приема только жидкой пищи
IV	Некроз тканей; угрожающие жизни спонтанные кровотечения	Симптомы, связанные с опасными для жизни последствиями	Питание невозможно
V	Смерть	Смерть	—

Рис. 2. Мукозит полости рта II степени (единичные эрозии слизистой)

Рис. 3. Мукозит полости рта III степени (множественные эрозии и глубокая язва слизистой в проекции твердого нёба)

Таблица 3. Критерии степени тяжести мукозитов полости рта (Сиэтлские критерии)

	Степень тяжести		
	I	II	III
Характерные признаки	Боль или язвы слизистой, не требующие внутривенного введения наркотических анальгетиков	Боль или язвы слизистой, требующие внутривенного введения наркотических анальгетиков	Обширное образование язв слизистой полости рта, требующее превентивной интубации или вызвавшее развитие аспирационной пневмонии с интубацией либо без таковой

В современном руководстве по трансплантации под редакцией K. Atkinson и соавт. [24] приводится еще одна шкала оценки тяжести стоматита (эквивалент мукозита полости рта) (табл. 3). Согласно этой шкале, выделяют три степени тяжести *мукозита полости рта* (под IV степенью подразумевается летальный исход). На наш взгляд, использование в качестве исходного критерия «необходимость внутривенного введения наркотических анальгетиков» не в полной мере отражает палитру симптомов мукозита полости рта при ВДХТ и аутоТГСК и не учитывает более легкие формы.

В клинической практике также используют критерии, характеризующие степень поражения пищевода, желудка, тонкой и толстой кишки, анального канала. Чаще всего оцениваются симптомы, характеризующие поражение *тонкой и толстой кишки*. Наиболее распространены критерии, изданные Национальным институтом здоровья и Национальным институтом рака США — Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) [25]. Из раздела, посвященного гастроинтестинальным осложнениям, в данном контексте обычно используют критерии в рубрике «диарея» и «энтероколит» (табл. 4). «Энтероколит» эквивалентен понятию «мукозит нижних отделов ЖКТ».

При возникновении конкретных клинических ситуаций, связанных с поражением *пищевода*, *желудка*, *анального канала* (дисфагия, язва, перфорация, кровотечение и др.), обращаются к соответствующим рубрикам [25].

В упомянутом выше руководстве по трансплантации под редакцией K. Atkinson и соавт. [24] гастроинтестинальная токсичность (как эквивалент мукозита, не включающего симптомы поражения слизистой оболочки полости рта) характеризуется по-другому (табл. 5). Выделяют три степени тяжести гастроинтестинальной токсичности (под IV степенью подразумевается летальный исход).

Использование критериев, приведенных в табл. 5, на наш взгляд, больше подходит для случаев после аллогенных трансплантаций, осложнившихся кишечной формой РТПХ (реакцией «трансплантат против хозяина»).

Таблица 4. Критерии степени тяжести мукозита тонкой и толстой кишки

Оцениваемый признак	Степень тяжести				
	I	II	III	IV	V
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
Энтероколит/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

Таблица 5. Критерии степени тяжести гастроинтестинальной токсичности (Сиэтлские критерии)

	Степень тяжести		
	I	II	III
Характерные признаки	Объем жидкого стула > 500 мл, но < 2000 мл в сутки вне связи с инфекцией	Объем жидкого стула > 2000 мл в сутки вне связи с инфекцией; примесь крови в стуле без гемодинамически значимого анемического синдрома вне связи с инфекцией; начальные признаки кишечной непроходимости вне связи с инфекцией	Кишечная непроходимость, требующая установки назогастрального зонда или хирургического вмешательства, вне связи с инфекцией; геморрагический энтероколит с гемодинамически значимым анемическим синдромом, требующим проведения гемотрансфузий

Эндоскопические методы исследования мукозита слизистых ЖКТ

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

ЭГДС — наиболее частое эндоскопическое исследование в период проведения ВДХТ и аутоТГСК. ЭГДС выполняют либо по показаниям (при возникновении симптомов), либо в режиме скрининга (исследуется состояние верхних отделов ЖКТ до и после проведения аутоТГСК). В одном из исследований [26] авторы, проводя плановые ЭГДС до и после аутоТГСК (на 30-й и 120-й дни), выявили изменения ЖКТ, в 51 % случаев потребовавшие дополнений или изменений в плане лечения. Наиболее частыми эндоскопическими находками были эрозии и язвы, причем в ряде случаев эти изменения сохранялись при повторных исследованиях, несмотря на проводимую противоязвенную терапию.

В большинстве случаев показаниями к выполнению ЭГДС в период проведения ВДХТ и аутоТГСК служат признаки кровотечения из ЖКТ (рвота с кровью или мелена), плохо купируемые тошнота и рвота, одинофагия и дисфагия. В исследовании, включавшем 65 больных с лимфомами, которым в режиме кондиционирования вводили кармустин 600 мг/м^2, цисплатин 200 мг/м^2 и этопозид 2400 мг/м^2, ЭГДС выполнялась 48 раз [27]. Наиболее частыми причинами для выполнения исследования были одинофагия (22 исследования), дисфагия (14 исследований) и признаки кровотечения из ЖКТ (12 исследований). Что интересно, в 11 из 12 случаев кровотечений причиной осложнения был тяжелый эзофагит. Возможно, такая высокая частота тяжелых эзофагитов, осложнившихся кровотечением, связана с использованием высоких доз этопозида в режиме кондиционирования. Данных о том, как часто упомянутое осложнение возникает при использовании режима BEAM («золотого стандарта» при лимфомах), в доступной литературе не найдено.

ФКС и *энтероскопия* обычно выполняются после трансплантации при наличии показаний (чаще всего при рецидивирующих кровотечениях из ЖКТ).

Капсульная эндоскопия — метод, обычно не использующийся в рутинной практике отделений, выполняющих ВДХТ и аутоТГСК, но может применяться в научных исследованиях. Так, в исследовании P. Tsirigotis и соавт. [28], включавшем 35 пациентов с онкогематологическими заболеваниями, которым были проведены ВДХТ и аутоТГСК, капсульная эндоскопия выполнялась с целью сравнить тяжесть мукозита в двух подгруппах пациентов, получавших и не получавших ФРК. Результаты капсульной эндоскопии, позволили авторам сделать вывод о том, что использование ФРК значимо снижает тяжесть мукозита тонкой кишки.

Рентгенологические и другие методы исследования мукозита слизистых ЖКТ

Рентгенография и *спиральная компьютерная томография* (КТ) органов брюшной полости не являются методами специфической оценки изменений ЖКТ на фоне ВДХТ и аутоТГСК. Указанные методы используются в основном при развитии осложнений, таких как кишечная непроходимость, перитонит, или при неясной клинической картине для уточнения диагноза (например, при картине острого живота). По этой же причине может выполняться и УЗИ органов брюшной полости.

К «экзотическим» методам исследований изменений ЖКТ при ВДХТ и аутоТГСК можно отнести исследование состава слюны и проницаемости кишечной стенки.

При исследовании состава слюны оценивают ее физико-химические свойства, содержание секреторного IgA, антиоксидантную активность. В случае мукозита полости рта, развивающегося после ВДХТ мелфаланом в дозе 200 мг/м^2, определяются значимые изменения состава слюны: повышение уровня альбумина, карбонильных соединений; снижение концентрации секреторного IgA и антиоксидантной активности [29]. Указанные изменения, по мнению авторов, могут вносить свой вклад в развитие клинических проявлений мукозита, а использование лекарственных средств, повышающих антиоксидантную активность, может оказывать терапевтическое действие.

Проницаемость кишечной стенки может оцениваться как с помощью методов, основанных на использовании сахаридов (лактулоза, L-рамноза, 3-*O*-метилглюкоза, D-ксилоза) [30], так и радиофармпрепаратов (в частности, ^{51}Cr-EDTA) [31]. Растворы указанных веществ пациенты принимают внутрь, а в последующем оценивается их концентрация в моче. По степени экскреции вещества почками косвенно оценивается проницаемость кишечной стенки.

Было доказано, что у пациентов, поступающих для проведения трансплантации, изначально определяются показатели, свидетельствующие о более высокой по сравнению с нормой проницаемости кишечной стенки [30]. Ситуация усугубляется после трансплантации. Авторы выявляли отличия по показателям проницаемости в зависимости от режима кондиционирования. Так, при использовании режимов, не включавших идарубицин (например, BEAM), ухудшение (по сравнению с показателем до трансплантации) определялось на 1 нед. раньше, чем в случаях, когда идарубицин применялся. Однако при использовании режимов с идарубицином повреждение кишечной стенки было более значимым и сохранялось на более поздних сроках после трансплантации.

Бактериологические методы исследования

Бактериологические методы исследования в контексте мукозитов при ВДХТ и аутоТГСК используются в большинстве случаев для уточнения причин диареи. Акцент делают на *патогенную микрофлору, C. difficile* и *вирусы* (цитомегаловирус [ЦМВ], ротавирус, аденовирус). Для идентификации возбудителя применяют культуральный метод, иммуноферментный анализ, молекулярно-генетические методы (в частности, метод полимеразной цепной реакции [ПЦР]), экспресс-методы для выявления токсинов (главным образом, *C. difficile*), электронную и световую микроскопию. Материалом для исследования служат соскобы, полученные из язв, эрозий или других патологически измененных участков слизистой оболочки полости рта; кусочки слизистой или смывы, полученные при эндоскопических исследованиях; стул. Выбор метода исследования зависит от цели исследования, необходимости определения конкретного возбудителя, возможностей лаборатории.

Идентификация патогенной микрофлоры (*Salmonella, Shigella, Campylobacter, Yersinia, C. difficile*, грибы и др.) осуществляется как с помощью культурального метода, так и методик, в основе которых лежит определение генома бактерий с помощью ПЦР. Причем последний метод, обладающий более высокой чувствительностью и специфичностью, получает в настоящее время все большее распространение.

Для идентификации *C. difficile* используется также метод иммуноферментного анализа, позволяющий обнаружить в образцах кала токсины, продуцируемые этим микробом. Определение токсинов типа А и В при наличии диареи превосходит по специфичности культуральный метод. Это объясняется тем, что некоторые штаммы *C. difficile* не вызывают диарею, а могут бессимптомно паразитировать в просвете кишки. Клиническая симптоматика связана именно с токсинами: токсин А действует как энтеротоксин, а токсин В — как цитотоксин.

Идентификация вирусов проводится различными методами: культуральный, электронная микроскопия и ПЦР. Культуральный метод и электронная микроскопия в последнее время вытесняются методом ПЦР, выявляющим фрагменты ДНК или РНК соответствующих вирусов.

Очевидно, что на фоне ВДХТ и аутоТГСК изменяется и состав *нормальной* микрофлоры. Степень этих изменений, взаимосвязь с различными факторами (возраст, пол, тип опухоли, режим кондиционирования и т. д.) в настоящее время не изучены.

ИЗМЕНЕНИЯ ЖКТ ПОСЛЕ ВДХТ И аутоТГСК, СВЯЗАННЫЕ С ИНФЕКЦИЕЙ

Как уже отмечалось, инфекция может вносить определенный вклад в патогенез мукозита при ВДХТ и аутоТГСК, отягощая клиническое течение, и в ряде случаев бывает причиной летального исхода. В настоящее время нет четкого понятия, что же считать инфекцией при мукозитах ЖКТ. *То ли это микрофлора из эрозий или язв слизистой рта?* Однако выявленный тем или иным методом микроорганизм не всегда может определять имеющуюся клиническую картину. *То ли это патогенная микрофлора (бактерии, вирусы или грибы), выявляемые в образцах кала больного с признаками мукозита кишки?* Однако хорошо известно, что в некоторых случаях патогенный микроорганизм (даже штамм *C. difficile*, продуцирующий токсин) не вызывает диарею. С другой стороны, при наличии частого жидкого стула и фебрильной лихорадки при посевах кала, *не выявляющих патогенную микрофлору*, назначение антибактериальной терапии может быстро купировать диарею и нормализовать температуру тела, что ретроспективно может свидетельствовать об инфекционном процессе, в т. ч. и в просвете кишки.

Важно заметить, что в подавляющем большинстве случаев выявить патогенный микроорганизм не удается. Доля микробиологически подтвержденных случаев составляет не более 10 %. Так, в одной из работ, целью которой было выявление патогенов из кишечного содержимого, патогенные микроорганизмы были выделены в образцах стула, полученных лишь при 3 (6 %) из 48 эпизодов острой диареи [32]. В 2 случаях это была *C. difficile*, продуцирующая токсин (токсин+), в 1 случае — криптоспоридии. В той же работе при анализе 178 образцов кала пациентов без диареи (без клинических признаков мукозита кишки) в 13 были найдены различные патогены: ротавирус, аденовирус, эховирус, криптоспоридии, *C. difficile* (токсин+) и сальмонелла. Другое исследование, было посвящено идентификации вирусов в образцах стула пациентов после аутоТГСК. Вирусы были выделены у 6 (8 %) из 75 больных [33]. Чаще всего выявляли аденовирус ($n = 4$), в остальных 2 случаях определяли эховирус и энтеровирус.

Хотя понятие инфекции при мукозитах ЖКТ довольно расплывчатое, все же существует несколько определенных синдромов, которые имеют наибольшее клиническое значение. К таковым можно отнести: 1) нейтропенический колит; 2) колит, после аутоТГСК, вызванный *C. difficile*; 3) поражение ЖКТ после аутоТГСК, вызванное ЦМВ-инфекцией.

Нейтропенический колит — редкое осложнение ВДХТ и аутоТГСК, развивающееся в период постцитостатической цитопении, обычно при уровне нейтрофилов менее $0{,}5 \times 10^9$/л. Основными патогенетическими факторами являются повреждение стенки кишки цитостатическими препаратами и бактериальная инфекция на фоне нейтропении. Развитие инфекции происходит на «благодатной» почве поврежденной ткани кишки. Некрозу могут подвергаться обширные участки слизистой, что приводит к образованию язв и перфорации стенки. Летальность может достигать 50 % [34, 35]. Клинически нейтропенический колит часто проявляется выраженной болью в правой подвздошной области (тифлит), лихорадкой, перитонеальными симптомами, признаками кровотечения из ЖКТ. Обзорная рентгенография брюшной полости может выявить наличие свободного газа в случае перфорации стенки кишки. При КТ определяется утолщение и слоистость стенок толстой кишки, отек клетчатки параколона, свободная жидкость в брюшной полости, наложения фибрина на париетальной и висцеральной брюшине [34]. Нейтропеническому колиту может соответствовать энтероколит/мукозит нижних отделов ЖКТ III–IV степени (см. табл. 4).

Колит, связанный с C. difficile, проявляется диарей (стул обычно чаще, чем 7 раз в сутки) и лихорадкой. Как уже говорилось, клиническая картина определяется токсинами (А и В), вырабатываемыми микроорганизмом. Предрасполагающим фактором является предшествующая

антибактериальная терапия, приводящая к существенному снижению нормальной микрофлоры и колонизации кишечника *C. difficile*. Частота диареи, связанной с *C. difficile*, у пациентов после ВДХТ и аутоТГСК, по данным разных авторов, колеблется от 5 до 15 % [36–38]. Основу диагностики составляет определение токсинов *C. difficile* в образцах стула. К факторам риска осложнений у пациентов с лимфомами и множественной миеломой после ВДХТ и аутоТГСК относятся использование цефалоспоринов и внутривенное введение ванкомицина [36].

Колит, связанный с ЦМВ-инфекцией (ЦМВ-колит), — очень редкое осложнение ВДХТ и аутоТГСК (в отличие от аллогенных трансплантаций). В литературе встречаются лишь редкие сообщения с описанием клинических наблюдений поражения кишки ЦМВ [39, 40]. ЦМВ-колит обычно возникает уже после восстановления показателей крови (через 2–4 нед. после трансплантации) и характеризуется диареей, образованием язв слизистой кишки, тяжелыми кровотечениями (вплоть до развития геморрагического шока). При фиброколоноскопии могут выявляться глубокие язвы слизистой, служащие причиной кровотечений. При гистологическом исследовании кусочков ткани из краев язв или эндоскопически непораженной слизистой кишки выявляют типичные гигантские клетки с внутриядерными включениями ЦМВ.

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ МУКОЗИТА СЛИЗИСТЫХ ЖКТ ПРИ ВДХТ И аутоТГСК

Профилактика мукозита имеет большее клиническое значение, чем его лечение. Профилактические мероприятия в период реализации основных патогенетических событий, приводящих к прямому или уже опосредованному повреждению базальных эпителиоцитов, клеток подслизистой основы и эндотелиоцитов (первые три фазы патогенетической цепочки, упомянутой выше), могут значимо уменьшить образование язв слизистой и, соответственно, снизить тяжесть клинических проявлений мукозита.

Существует множество предложенных ***способов профилактики мукозита***, связанного с ВДХТ и аутоТГСК, но наиболее признанными с позиций доказательной медицины считаются пока только четыре: соблюдение протокола по уходу за полостью рта, использование ФРК-1 (фактор роста кератиноцитов-1), криопрофилактика и лечение коротковолновым лазером [41].

Уход за полостью рта — один из самых важных методов как профилактики, так и лечения мукозита. Строгое соблюдение простых правил протокола, регламентирующего действия по уходу за полостью рта, позволяет значимо снизить тяжесть и частоту мукозита [42]. Так, в исследовании, включавшем 48 пациентов, 24 из которых осуществляли строгий уход за полостью рта с привлечением стоматолога, в группе протокола мукозит развился в 58,3 % случаев, а в контрольной группе — в 91,6 % [42]. Перечень мероприятий по уходу за полостью рта включает чистку зубов мягкой щеткой (или снятие зубного налета с помощью бинта, пропитанного зубной пастой) 2 раза в сутки; использование зубной нити 1 раз в сутки; частое полоскание полости рта физиологическим раствором, содой или водой. Температура используемого раствора может быть различной (на усмотрение пациента).

ФРК-1 (палифермин) является препаратом, оказывающим специфическое профилактическое и лечебное действие в отношении мукозитов у пациентов, получающих химиотерапию. Палифермин увеличивает толщину эпителия за счет изменения функции генов, препятствующих развитию оксидативного стресса, стимулирования синтеза интерлейкина-13, снижения выработки фактора некроза опухолей-α. Эффективность палифермина была доказана в большом рандомизированном исследовании, включавшем 212 пациентов, получивших в качестве режима кондиционирования ТОТ (12 Гр) и ВДХТ с высокими дозами этопозида и циклофосфамида [43]. Палифермин вводили в дозе 60 мкг/кг/сут в течение 3 дней до начала кондиционирования и 3 дня в той же дозе после трансплантации. Частота мукозитов полости рта III–IV степени составила 63 % в группе палифермина и 98 % в группе плацебо (различия были статистически значимыми) [43]. Перспективным представляется использование палифермина для лечения пациентов с множественной миеломой, являющихся кандидатами на трансплантацию. Палифермин позволил исследователям безопасно увеличить дозу мелфалана до 280 мг/м^2 у больных с множественной миеломой и нормальной функцией почек [44]. Таким образом, доза мелфалана была такой же, как при тандемной трансплантации. Имеются также данные о безопасном увеличении дозы мелфалана до 180 мг/м^2 у больных с почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 60 мл/мин) [45]. Насколько эти факты будут значимы в плане улучшения клинической эффективности трансплантации (увеличение показателей общей и безрецидивной выживаемости данной категории больных), возможно, покажут дальнейшие исследования. Примечательно, что использование ФРК снижает тяжесть не только мукозита полости рта, но и гастроинтестинального мукозита [28].

Под *криопрофилактикой* подразумевается использование фактора охлаждения слизистой оболочки полости рта в период болюсного введения стоматотоксичного химиопрепарата с относительно коротким периодом полувыведения. При охлаждении слизистой в ней ухудшается кровообращение за счет спазма сосудов, при этом уменьшается степень проникновения цитостатического агента и, соответственно, его повреждающее действие. Обычно пациент рассасывает кубики льда за некоторое время до введения цитостатика, в период введения и после завершения инфузии. Клинический эффект криопрофилактики наиболее отчетливо проявляется при введении высоких доз мелфалана у пациентов с множественной миеломой. Этот эффект был доказан в нескольких рандомизированных исследованиях [46, 47]. Значимо снижается частота развития мукозита полости рта III–IV степени, реже используются наркотические анальгетики и парентеральное питание. Криопрофилактика уменьшает тяжесть мукозита и при использовании режима кондиционирования BEAM [48], в состав которого входит мелфалан в дозе 140 мг/м^2 (наиболее часто используемая доза мелфалана при множественной миеломе — 200 мг/м^2).

Использование *коротковолнового лазера (КВЛ)* с целью профилактики мукозита полости рта является в какой-то степени непривычным, но тем не менее *эффективным* методом, что было доказано в нескольких рандомизированных исследованиях [49, 50]. Механизм профилактического действия КВЛ не изучен, но известно, что наиболее эффективны КВЛ с длиной волны 650 нм и мощностью 40 мВт [51]. С помощью КВЛ по-

следовательно облучают участки слизистой оболочки полости рта с экспозицией в каждой точке облучения в течение 15–20 с. Профилактика обычно начинается в день начала режима кондиционирования и продолжается до восстановления уровня нейтрофилов. Указанное воздействие приводит к значительному снижению тяжести мукозита полости рта у пациентов, получающих ВДХТ и аутоТГСК [49, 50].

Для профилактики мукозита при ВДХТ и аутоТГСК также используется амифостин. Амифостин — органический тиофосфат, являющийся цитопротектором, защищающий клетки от действия свободных кислородных радикалов. Препарат вводится в различных дозах (500–900 мг/м^2) до начала химиотерапии и в период ее проведения. Амифостин значительно уменьшает тяжесть и частоту мукозитов у больных множественной миеломой, получающих высокие дозы мелфалана [52]. Использование этого цитопротектора также облегчает проявления мукозита полости рта, уменьшает необходимость использования парентерального питания и сокращает время введения наркотических анальгетиков у больных с лимфомами, получавших в качестве режима кондиционирования ТОТ и ВДХТ, включавшую циклофосфамид, этопозид и карбоплатин [53]. В I фазе одного из клинических исследований амифостин вводили в дозе 740 мг/м^2 в дни Д –7 и Д –1, что позволило безопасно повысить дозу мелфалана в режиме кондиционирования BEAM со 140 до 260 мг/м^2 [54].

В клинической практике для профилактики мукозита полости рта используется гипернасыщенный солевой раствор, содержащий ионы кальция и фосфата (раствор для полоскания полости рта готовится непосредственно перед использованием). Зарубежный и российский опыт [55, 56] показал эффективность этого средства для лечения пациентов с онкогематологическими заболеваниями, получающих ВДХТ и аутоТГСК. Однако, по данным польских коллег, гипернасыщенный солевой раствор кальция фосфата может быть эффективен при использовании в качестве режима кондиционирования схемы BEAM, но не мелфалана в дозе 200 мг/м^2 [55].

Холинолитики (в частности, пропантелин) могут рассматриваться как средство профилактики мукозита полости рта при использовании режимов кондиционирования, содержащих высокие дозы этопозида [57]. Этопозид выделяется в достаточно высоких титрах в составе слюны. Соответственно гипосаливация на фоне приема холинолитиков может уменьшать концентрацию этопозида в полости рта. Следует отметить, что суммарная курсовая доза этопозида в цитируемом исследовании составляла 3000 мг/м^2 (высокодозный ICE) [57]. Суммарная же доза этопозида в наиболее часто используемом режиме кондиционирования BEAM составляет 800 мг/м^2. Неясно, насколько оправдано назначение холинолитиков в таких случаях, тем более что холинолитическая ксеростомия может плохо переноситься пациентом.

Ранее предполагалось, что холиномиметики как препараты, вызывающие гиперсаливацию, могут уменьшать явления мукозита. Однако проведенные исследования показали, что, в частности, пилокарпин для приема внутрь не снижает тяжесть и частоту мукозитов полости рта у пациентов после ВДХТ и аутоТГСК [58]. Этот же тезис закреплен в рекомендациях экспертов MASCC/ISOO [41].

Еще один важный момент, касающийся профилактики мукозита, — это адекватный расчет доз цитостатических препаратов в режимах кондиционирования. Не исключено, что традиционные расчеты, проводимые по схеме «доза цитостатика на 1 м^2 площади поверхности тела пациента», в ряде случаев не всегда точно позволяют получить ожидаемый диапазон токсичности. Так, доказано, что если доза мелфалана в режиме кондиционирования BEAM превышает 3,6 мг/кг, то значимо увеличивается вероятность развития мукозита III–IV степени. Пациенты, у которых доза введенного мелфалана, рассчитанного по традиционной системе (140 мг/м^2), в итоге превышала 3,6 мг/кг, страдали от более тяжелых мукозитов, чем больные с введенной дозой мелфалана менее 3,6 мг/кг [59]. При этом показатели безрецидивной и общей выживаемости не различались.

Поражение слизистых (в т. ч. и полости рта) вирусами простого герпеса является серьезным осложнением ВДХТ и аутоТГСК. Профилактическое назначение ацикловира или валцикловира позволяет избежать развития герпетического мукозита практически у всех пациентов в период проведения трансплантации костного мозга [60].

Как это ни странно, местное использование растворов, содержащих антимикробные средства и противогрибковые препараты, не уменьшает ни тяжести, ни частоты мукозита. Традиционно назначаемые для полоскания полости рта растворы хлоргексидина, фурацилина, повидон-йода, полимиксина, амфотерицина В не снижают микробную колонизацию слизистой оболочки полости рта [61] и, соответственно, в настоящее время не рекомендуются для профилактики мукозита [41]. Также признано неэффективным для профилактики мукозита, связанного с ВДХТ и аутоТГСК, полоскание раствором, содержащим гранулоцитарные колониестимулирующие факторы [41].

Важным элементом лечения мукозитов считается адекватное обезболивание. С целью адекватной аналгезии могут назначаться различные медикаменты, включая наркотические средства. Использование нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) может маскировать развитие инфекции в период нейтропении за счет жаропонижающего эффекта и повышать риск геморрагических осложнений (при тромбоцитопении). К тому же в ряде случаев анальгетического потенциала НПВС недостаточно. Для купирования болевого синдрома могут использоваться различные формы и пути введения морфина и фентанила: таблетки, растворы для подкожного, внутримышечного и внутривенного введений, трансдермальные формы [41, 62].

Для лечения диареи, связанной с гастроинтестинальным мукозитом, в случае неэффективности лоперамида рекомендовано введение октреотида (в дозе 100 мкг и более подкожно 2 раза в сутки) [41].

Во многих случаях мукозита оправдано назначение системной антибактериальной терапии. Доказано, что системное использование антибиотиков существенно снижает микробную колонизацию слизистой оболочки полости рта в отличие от антибактериальных растворов, используемых для полоскания полости рта [61]. Назначение системной антибактериальной терапии обязательно при установке диагноза нейтропенического колита. Обычно вводятся антибиотики, рекомендованные для эмпирической терапии нейтропенической лихорадки (меропенем, карбопенем, цефалоспорины IV поколения).

Лечение колита, связанного с *C. difficile*, должно начинаться с приема метронидазола (по 250–500 мг 3 раза в сутки). При невозможности приема таблеток метронидазол вводят внутривенно. В случае резистентности штамма *C. difficile* к метронидазолу назначают ванкомицин внутрь (125–500 мг 4 раза в сутки).

При доказанном ЦМВ-колите проводится терапия ганцикловиром или валганцикловиром.

В тяжелых случаях мукозита при невозможности адекватного приема пищи (III–IV степени согласно критериям ВОЗ и CTCAE) рассматривается вопрос о проведении частичного или полного парентерального питания. Важно отметить, что назначение парентерального питания должно осуществляться высококвалифицированным медицинским персоналом во избежание возникновения побочных эффектов данного метода лечения (гипергликемия, нарушение функции печени и др.). Кроме того, имеются данные о статистически значимом увеличении частоты грамположительной бактериемии у пациентов после ВДХТ и аутоТГСК, получавших полное парентеральное питание [63], что также необходимо учитывать при определении показаний к назначению нутриционной поддержки такого рода.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Успехи в изучении этиологических и патогенетических факторов мукозитов слизистых оболочек на фоне ВДХТ и аутоТГСК позволили значительно снизить частоту и выраженность этого осложнения у пациентов с онкогематологическими заболеваниями. В настоящее время существуют эффективные методы профилактики и лечения мукозитов у этой категории больных. Перспективным в данном направлении представляется дальнейшее изучение особенностей изменений желудка, тонкой и толстой кишки на фоне ВДХТ и аутоТГСК, унификация протоколов для оценки тяжести мукозитов, разработка новых методов профилактики и лечения.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы подтверждают отсутствие скрытых конфликтов интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Damon L., Rugo H., Tolaney S. et al.* Cytoreduction of lymphoid malignancies and mobilization of blood hematopoietic progenitor cells with high doses of cyclophosphamide and etoposide plus filgrastim. Biol. Blood Marrow Transplant. 2006; 12(3): 316–24.

2. *Bishton M.J., Lush R.J., Byrne J.L. et al.* Ifosphamide, etoposide and epirubicin is an effective combined salvage and peripheral blood stem cell mobilisation regimen for transplant-eligible patients with non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin disease. Br. J. Haematol. 2007; 136(5): 752–61.

3. *Milone G., Leotta S., Battiato K. et al.* Intermediate dose etoposide plus G-CSF 16 g/kg is more effective than cyclophosphamide 4 g/m(2) plus G-CSF 10 g/kg in PBSC mobilization of lymphoma patients. Leuk. Lymphoma 2007; 48(10): 1950–60.

4. *Lu H., Li J.Y., Ge Z. et al.* High-dose etoposide with granulocyte colony-stimulating factor for mobilization of autologous peripheral blood stem/progenitor cells in patients with hematologic malignancies. Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi. 2006; 14(2): 397–9.

5. *Bolwell B.J., Kalaycio M., Sobecks R. et al.* A multivariable analysis of factors influencing mucositis after autologous progenitor cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2002; 30(9): 587–91.

6. *Grazziutti M.L., Dong L., Miceli M.H. et al.* Oral mucositis in myeloma patients undergoing melphalan-based autologous stem cell transplantation: incidence, risk factors and a severity predictive model. Bone Marrow Transplant. 2006; 38(7): 501–6.

7. *Blijlevens N., Schwenkglenks M., Bacon P. et al.* Prospective oral mucositis audit: oral mucositis in patients receiving high-dose melphalan or BEAM conditioning chemotherapy—European Blood and Marrow Transplantation Mucositis Advisory Group. J. Clin. Oncol. 2008; 26(9): 1519–25.

8. *Blanes M., Lahuerta J.J., Gonzalez J.D. et al.* Intravenous busulfan and melphalan as a conditioning regimen for autologous stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: a matched comparison to a melphalan-only approach. Biol. Blood Marrow Transplant. 2013; 19(1): 69–74.

9. *Jantunen E., Kuittinen T., Nousiainen T. et al.* BEAC or BEAM for high-dose therapy in patients with non-Hodgkin's lymphoma? A single centre analysis on toxicity and efficacy. Leuk. Lymphoma 2003; 44(7): 1151–8.

10. *Jo J.C., Kang B.W., Jang G. et al.* BEAC or BEAM high-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in non-Hodgkin's lymphoma patients: comparative analysis of efficacy and toxicity. Ann. Hematol. 2008; 87(1): 43–8.

11. *Kim J.E., Lee D.H., Yoo C. et al.* BEAM or BuCyE high-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in non-Hodgkin's lymphoma patients: a single center comparative analysis of efficacy and toxicity. Leuk. Res. 2011; 35(2): 183–7.

12. *Dean R.M., Pohlman B., Sweetenham J.W. et al.* Superior survival after replacing oral with intravenous busulfan in autologous stem cell transplantation for non-Hodgkin lymphoma with busulfan, cyclophosphamide and etoposide. Br. J. Haematol. 2010; 148(2): 226–34.

13. *Spielberger R., Stiff P., Bensinger W. et al.* Palifermin for oral mucositis after intensive therapy for hematologic cancers. N. Engl. J. Med. 2004; 351(25): 2590–8.

14. *Krishnan A., Palmer J.M., Tsai N.C. et al.* Matched-cohort analysis of autologous hematopoietic cell transplantation with radioimmunotherapy versus total body irradiation-based conditioning for poor-risk diffuse large cell lymphoma. Biol. Blood Marrow Transplant. 2012; 18(3): 441–50.

15. *Paris F., Fuks Z., Kang A. et al.* Endothelial apoptosis as the primary lesion initiating intestinal radiation damage in mice. Science 2001; 293: 293–7.

16. *Wearing H.J., Sherratt J.A.* Keratinocyte growth factor signaling: a mathematical model of dermalepidermal interaction in epidermal wound healing. Math. Biosci. 2000; 165: 41–62.

17. *Sonis S.* Pathobiology of oral mucositis: novel insights and opportunities. J. Supp. Oncol. 2007; 5: 3–11.

18. *Wardley A.M., Jayson G.C., Swindell R. et al.* Prospective evaluation of oral mucositis in patients receiving myeloablative conditioning regimens and haemopoietic progenitor rescue. Br. J. Haematol. 2000; 110(2): 292–9.

19. *Vokurka S., Bystricka E., Koza V. et al.* Higher incidence of chemotherapy induced oral mucositis in females: a supplement of multivariate analysis to a randomized multicentre study. Supp. Care Cancer 2006; 14(9): 974–6.

20. *Hahn T., Zhelnova E., Sucheston L. et al.* A deletion polymorphism in glutathione-S-transferase mu (GSTM1) and/or theta (GSTT1) is associated with an increased risk of toxicity after autologous blood and marrow transplantation. Biol. Blood Marrow Transplant. 2010; 16(6): 801–8.

21. *Grazziutti M.L., Dong L., Miceli M.H. et al.* Oral mucositis in myeloma patients undergoing melphalan-based autologous stem cell transplantation: incidence, risk factors and a severity predictive model. Bone Marrow Transplant. 2006; 38(7): 501–6.

22. *Krishna S.G., Zhao W., Grazziutti M.L. et al.* Incidence and risk factors for lower alimentary tract mucositis after 1529 courses of chemotherapy in a homogenous population of oncology patients: clinical and research implications. Cancer 2011; 117(3): 648–55.

23. *Bensinger W., Schubert M., Ang K.K. et al.* NCCN Task Force Report: prevention and management of mucositis in cancer care. J. Natl. Compr. Cancer Netw. 2008; 6(Suppl. 1): S1–21.

24. *Atkinson K., Champlin R., Ritz J. et al. (eds.)* Clinical Bone Marrow and Blood Stem Cell Transplantation, 3rd edn. Cambridge University Press, 2004: 276–7.

25. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE). Published August 9, 2006. Available at: www.ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcaev3.pdf.

26. *Forbes G.M., Rule S.A., Herrmann R.P. et al.* A prospective study of screening upper gastrointestinal (GI) endoscopy prior to and after bone marrow transplantation (BMT). Aust. N. Z. J. Med. 1995; 25(1): 32–6.

27. *Vishny M.L., Blades E.W., Creger R.J. et al.* Role of upper endoscopy in evaluation of upper gastrointestinal symptoms in patients undergoing bone marrow transplantation. Cancer Invest. 1994; 12(4): 384–9.

28. *Tsirigotis P., Triantafyllou K., Girkas K. et al.* Keratinocyte growth factor is effective in the prevention of intestinal mucositis in patients with hematological malignancies treated with high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic SCT: a video-capsule endoscopy study. Bone Marrow Transplant. 2008; 42(5): 337–43.

29. *Avivi I., Avraham S., Koren-Michowitz M. et al.* Oral integrity and salivary profile in myeloma patients undergoing high-dose therapy followed by autologous SCT. Bone Marrow Transplant. 2009; 43(10): 801–6.

30. *Blijlevens N.M., Donnelly J.P., de Pauw B.E.* Prospective evaluation of gut mucosal barrier injury following various myeloablative regimens for haematopoietic stem cell transplant. Bone Marrow Transplant. 2005; 35(7): 707–11.

31. *Johansson J.E., Brune M., Ekman T.* The gut mucosa barrier is preserved during allogeneic, haemopoietic stem cell transplantation with reduced intensity conditioning. Bone Marrow Transplant. 2001; 28(8): 737–42.

32. *van Kraaij M.G., Dekker A.W., Verdonck L.F. et al*. Infectious gastroenteritis: an uncommon cause of diarrhoea in adult allogeneic and autologous stem cell transplant recipients. Bone Marrow Transplant. 2000; 26(3): 299–303.

33. *Chakrabarti S., Collingham K.E., Stevens R.H. et al*. Isolation of viruses from stools in stem cell transplant recipients: a prospective surveillance study. Bone Marrow Transplant. 2000; 25(3): 277–82.

34. *Davila M.L*. Neutropenic enterocolitis. Curr. Opin. Gastroenterol. 2006; 22(1): 44–7.

35. *Ullery B.W., Pieracci F.M., Rodney J.R. et al*. Neutropenic enterocolitis. Surg. Infect. (Larchmt.) 2009; 10(3): 307–14.

36. *Arango J.I., Restrepo A., Schneider D.L. et al*. Incidence of Clostridium difficile-associated diarrhea before and after autologous peripheral blood stem cell transplantation for lymphoma and multiple myeloma. Bone Marrow Transplant. 2006; 37(5): 517–21.

37. *Tomblyn M., Gordon L., Singhal S. et al*. Rarity of toxigenic Clostridium difficile infections after hematopoietic stem cell transplantation: implications for symptomatic management of diarrhea. Bone Marrow Transplant. 2002; 30(8): 517–9.

38. *Avery R., Pohlman B., Adal K. et al*. High prevalence of diarrhea but infrequency of documented Clostridium difficile in autologous peripheral blood progenitor cell transplant recipients. Bone Marrow Transplant. 2000; 25(1): 67–9.

39. *Ramsey D.J., Schey S.A*. Cytomegalovirus colitis after autologous transplantation for multiple myeloma. Br. J. Haematol. 2000; 110(4): 894–6.

40. *Cohen Y., Paltiel O., Amir G. et al*. Unusual cytomegalovirus complications after autologous stem cell transplantation for large B cell lymphoma: massive gastrointestinal hemorrhage followed by a communicating hydrocephalus. Bone Marrow Transplant. 2002; 29(8): 715–6.

41. MASCC/ISOO evidence-based clinical practice guidelines for mucositis secondary to cancer therapy. http://www.mascc.org/assets/GuidelinesTools.

42. *Yamagata K., Arai C., Sasaki H. et al*. The effect of oral management on the severity of oral mucositis during hematopoietic SCT. Bone Marrow Transplant. 2012; 47(5): 725–30. doi: 10.1038/bmt.2011.171.

43. *Stiff P.J., Emmanouilides C., Bensinger W.I. et al*. Palifermin reduces patient-reported mouth and throat soreness and improves patient functioning in the hematopoietic stem-cell transplantation setting. J. Clin. Oncol. 2006; 24(33): 5186–93.

44. *Abidi M.H., Agarwal R., Tageja N. et al*. A phase I dose-escalation trial of high-dose melphalan with palifermin for cytoprotection followed by autologous stem cell transplantation for patients with multiple myeloma with normal renal function. Biol. Blood Marrow Transplant. 2013; 19(1): 56–61.

45. *Abidi M.H., Agarwal R., Ayash L. et al*. Melphalan 180 mg/m2 can be safely administered as conditioning regimen before an autologous stem cell transplantation (ASCT) in multiple myeloma patients with creatinine clearance 60 mL/min/1.73 m2 or lower with use of palifermin for cytoprotection: results of a phase I trial. Biol. Blood Marrow Transplant. 2012; 18(9): 1455–61.

46. *Lilleby K., Garcia P., Gooley T. et al*. A prospective, randomized study of cryotherapy during administration of high-dose melphalan to decrease the severity and duration of oral mucositis in patients with multiple myeloma undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2006; 37(11): 1031–5.

47. *Salvador P., Azusano C., Wang L. et al*. A pilot randomized controlled trial of an oral care intervention to reduce mucositis severity in stem cell transplant patients. J. Pain Sympt. Manage 2012; 44(1): 64–73.

48. *Vokurka S., Bystricka E., Scudlova J. et al*. The risk factors for oral mucositis and the effect of cryotherapy in patients after the BEAM and HD-I-PAM 200 mg/m(2) autologous hematopoietic stem cell transplantation. Eur. J. Oncol. Nurs. 2011; 15(5): 508–12.

49. *Antunes H.S., de Azevedo A.M., da Silva Bouzas L.F. et al*. Low-power laser in the prevention of induced oral mucositis in bone marrow transplantation patients: a randomized trial. Blood 2007; 109(5): 2250–5.

50. *Silva G.B., Mendonca E.F., Bariani C. et al*. The prevention of induced oral mucositis with low-level laser therapy in bone marrow transplantation patients: a randomized clinical trial. Photomed. Laser Surg. 2011; 29(1): 27–31.

51. *Schubert M.M., Eduardo F.P., Guthrie K.A. et al*. A phase III randomized double-blind placebo-controlled clinical trial to determine the efficacy of low level laser therapy for the prevention of oral mucositis in patients undergoing hematopoietic cell transplantation. Supp. Care Cancer 2007; 15(10): 1145–54.

52. *Spencer A., Horvath N., Gibson J. et al*. Prospective randomised trial of amifostine cytoprotection in myeloma patients undergoing high-dose melphalan conditioned autologous stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2005; 35(10): 971–7.

53. *Gabriel D.A., Shea T.C., Serody J.S. et al*. Cytoprotection by amifostine during autologous stem cell transplantation for advanced refractory hematologic malignancies. Biol. Blood Marrow Transplant. 2005; 11(12): 1022–30.

54. *Phillips G.L. 2nd, Bernstein S.H., Liesveld J.L. et al*. A Phase I trial: dose escalation of melphalan in the 'BEAM' regimen using amifostine cytoprotection. Biol. Blood Marrow Transplant. 2011; 17(7): 1033–42.

55. *Wasko-Grabowska A., Rzepecki P., Oborska S. et al*. Efficiency of supersaturated calcium phosphate mouth rinse treatment in patients receiving high-dose melphalan or BEAM prior to autologous blood stem cell transplantation: a single-center experience. Transplant. Proc. 2011; 43(8): 3111–3.

56. *Васильева В.А., Кузьмина Л.А., Клясова Г.А. и др.* Опыт применения фосфата кальция у больных после высокодозной полихимиотерапии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Гематол. и трансфузиол. 2012; 57(3): 11–3.

[*Vasil'eva V.A., Kuz'mina L.A., Klyasova G.A. et al*. An experience in the use of potassium phosphate in patients after the high-dose polychemotherapy and transplantation of hemopetic stem cells. *Gematol. i transfuziol*. 2012; 57(3): 11–3. (In Russ.)]

57. *Oblon D.J., Paul S.R., Oblon M.B. et al*. Propantheline protects the oral mucosa after high-dose ifosfamide, carboplatin, etoposide and autologous stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 1997; 20(11): 961–3.

58. *Lockhart P.B., Brennan M.T., Kent M.L. et al*. Randomized controlled trial of pilocarpine hydrochloride for the moderation of oral mucositis during autologous blood stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2005; 35(7): 713–20.

59. *Costa L.J., Micallef I.N., Inwards D.J. et al*. Effect of the dose per body weight of conditioning chemotherapy on severity of mucositis and risk of relapse after autologous haematopoietic stem cell transplantation in relapsed diffuse large B cell lymphoma. Br. J. Haematol. 2008; 143(2): 268–73.

60. *Eisen D., Essell J., Broun E.R. et al*. Clinical utility of oral valacyclovir compared with oral acyclovir for the prevention of herpes simplex virus mucositis following autologous bone marrow transplantation or stem cell rescue therapy. Bone Marrow Transplant. 2003; 31(1): 51–5.

61. *Lovenich H., Schutt-Gerowitt H., Keulertz C. et al*. Failure of anti-infective mouth rinses and concomitant antibiotic prophylaxis to decrease oral mucosal colonization in autologous stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2005; 35(10): 997–1001.

62. *Strupp C., Sudhoff T., Germing U. et al*. Transdermal fentanyl during high-dose chemotherapy and autologous stem cell support. Oncol. Rep. 2000; 7(3): 659–61.

63. *Pinana J.L., Montesinos P., Martino R. et al*. Incidence, risk factors, and outcome of bacteremia following autologous hematopoietic stem cell transplantation in 720 adult patients. Ann. Hematol. 2014; 93(2): 299–307.