Мукозиты слизистой оболочки рта у детей: этиология, патогенез, клинические проявления

О. А. Александрова, Ю. А. Винниченко

Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, г. Москва

Цель обзора: описать современные представления об этиологии и патогенезе мукозита слизистой рта у детей в период химиотерапевтического лечения и дать клиническую характеристику проявлений мукозита на слизистой оболочке рта у детей.
Основные положения. Оральный мукозит является одним из наиболее часто регистрируемых и потенциально опасных осложнений противоопухолевой терапии у детей. Тяжелые проявления орального мукозита характеризуются необходимостью парентерального питания и введения наркотических анальгетиков, что приводит к отсрочке следующего курса химиотерапии или снижению дозы цитостатика и негативно отражается на эффективности лечения, прогнозе онкологического заболевания и качестве жизни пациента.
Заключение. Мукозиты на фоне химиотерапии требуют пристального внимания врачей, так как значимо ухудшают переносимость лечения, могут приводить к изменению схемы терапии основного заболевания.
Ключевые слова: дети, онкология, химиотерапия, мукозит.

Oral Mucositis in Children: Etiology, Pathogenesis and Clinical Manifestations

O. A. Alexandrova, Yu. A. Vinnichenko

Central Research Institute of Dental and Maxillofacial Surgery, Moscow

Objective of the Review: To describe current insights into the etiology and pathogenesis of oral mucositis in children receiving chemotherapy and to take a look at the clinical manifestations of oral mucositis in children.
Key Points: Oral mucositis is one of the most commonly reported and potentially dangerous complications of anti-cancer treatment in children. Severe oral mucositis requires parenteral feeding and the use of narcotic analgesics. This delays the subsequent chemotherapy cycle or requires a reduced dose of a cytostatic agent. Overall, this affects the treatment effectiveness, the tumor prognosis, and the patient's quality of life.
Conclusion: Mucositis associated with chemotherapy significantly affects the tolerance of therapy and may lead to changes in the regimen used to treat the underlying disease. Therefore, this condition requires careful attention from physicians.
Keywords: children, oncology, chemotherapy, mucositis.

Распространенность злокачественных новообразований среди детей и подростков в России высока, при этом она нарастала на протяжении прошлых лет (увеличившись, в частности, с 10,3 на 100 000 детей в 2002 г. до 12,3 в 2012 г.) и имеет тенденцию к дальнейшему росту [8]. Первое место в структуре онкологической заболеваемости у детей в России занимают лейкозы (35,6%), далее следуют опухоли ЦНС (17,0%), лимфомы (11,0%), опухоли почек (7,1%), мягких тканей (5,5%), костей и суставных хрящей (4,6%) [8].

Большинство протоколов лечения злокачественных опухолей у детей наряду с хирургией и лучевым воздействием включают полихимиотерапию [5, 13]. Существенные успехи в лечении онкологических заболеваний у детей в последние десятилетия являются следствием оптимизации химиотерапевтических схем. Совершенствование методов химиотерапии идет по пути повышения эффективности воздействия на опухолевые клетки, однако пропорционально увеличивается повреждающее действие цитостатических препаратов на другие ткани организма. Чрезвычайно чувствительны к губительному воздействию химиопрепаратов быстро делящиеся клетки, к числу которых относится прежде всего эпителий слизистой оболочки ЖКТ и слизистой оболочки рта [2, 10, 31].

Использование умеренных и, в особенности, высоких доз цитостатических препаратов часто сопровождается развитием мукозита [1, 33]. По данным разных авторов, наиболее часто мукозиты развиваются при лучевой терапии опухолей головы и шеи (80–100%), трансплантации гемопоэтических клеток (80–90%), высокодозной химиотерапии (85–100%), конкурентном химиолучевом лечении (80–90%), реже при стандартных режимах химиотерапии (40–50%) [6, 25, 26, 31, 42, 48].

Клинические проявления мукозита в разных отделах ЖКТ различны, что обусловлено специфической структурой и функцией слизистых оболочек [2, 29, 36, 40, 42]. Мукозит слизистой рта, оральный мукозит (ОМ), клинически проявляется эритемой, отеком, воспалением, атрофией и изъязвлением, что сочетается с выраженной болезненностью, кровоточивостью, дисгевзией и нарушением питания [2, 7, 10, 21, 23, 27]. Гиперемия и отек слизистой рта обычно появляются на 4–7-й день от начала химиотерапии. Далее возникают зоны некроза (эрозии и язвы) площадью от 0,5 до 4 см^2. Бессимптомный период совпадает с периодом нормализации показателей периферической крови и длится от нескольких дней до месяца [3, 10, 16, 49]. Боль, дисгевзия, дисфагия — причины, по которым пациенты с ОМ отказываются от приема пищи и питья, что при отсутствии адекватной помощи (зондового или парентерального питания) приводит к обезвоживанию и значительной потере массы тела [23, 30].

Александрова Ольга Анатольевна *— врач-стоматолог детский ФГБУ «ЦНИИС и ЧЛХ» Минздрава России. 119991, г. Москва, ул. Тимура Фрунзе, д. 16/1. E-mail: Olga.alexandrova@rambler.ru*
Винниченко Юрий Алексеевич *— д. м. н., профессор, заведующий отделением профилактики стоматологических заболеваний ФГБУ «ЦНИИС и ЧЛХ» Минздрава России. 119991, г. Москва, ул. Тимура Фрунзе, д. 16/1. E-mail: doctor.ru@mail.ru*

Нарушение целостности слизистой оболочки рта в условиях тромбоцитопении может провоцировать кровотечения и обусловливает необходимость отсрочки следующих сеансов химиотерапии, снижения дозы цитостатика, что негативно отражается на эффективности лечения онкологического заболевания [42]. Отсутствие ухода за полостью рта, общая иммуносупрессия, инфицирование эрозий приводят к увеличению периода заживления слизистой рта [20, 34]. Цитостатики также нарушают дифференцировку эпителия слизистой оболочки, приводя к усиленной микробной колонизации ее изъязвлений грамположительными, грамотрицательными и анаэробными бактериями, грибами рода *Candida*. Эти процессы могут прогрессировать вплоть до развития бактериемии (фунгемии) и сепсиса у пациентов с миелосупрессией [15, 19, 20, 32, 47, 50]. Тяжесть состояния требует дополнительных затрат на продление госпитализации, парентеральное питание, аналгезию, противомикробную и противогрибковую терапию [4, 23, 25].

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ КАРТИНА МУКОЗИТА

Изменения эпителия в тканях на пике тяжелого ОМ описывают как апоптоз, атрофию, дисплазию, паракератоз, гиперплазию [2, 14, 16, 34]. В подслизистом слое происходит усиление проницаемости мелких сосудов, развиваются отек соединительной ткани, деструкция эластических и мышечных волокон сосудистой стенки, апоптоз эндотелиоцитов [14, 28, 45].

Изначально мукозит рассматривался исключительно как местный процесс, результат прямой и непрямой токсичности химиопрепаратов. Считалось, что прямое токсическое воздействие цитостатика на слизистую оболочку вызывает повреждение эпителиоцитов и нарушает процесс непрерывного деления клеток, что приводит к атрофии слизистой с образованием эрозий и язв и делает ее открытой для инфицирования. Косвенная токсичность является результатом воздействия химиопрепаратов на клетки костного мозга с развитием гранулоцитопении [11, 19, 27].

За последнее время детально изучены молекулярные механизмы, лежащие в основе повреждения слизистой оболочки при мукозитах. Накопленные данные существенно расходятся с первоначальной точкой зрения.

S. T. Sonis в 2004 г. предложил схему патогенеза мукозита, состоящую из пяти последовательных фаз, которую сегодня принимают за основу большинство исследователей проблемы [46].

Фаза I. Инициация (1–2 дня). В результате прямого воздействия химиотерапии и лучевой терапии на эпителиоциты происходит высвобождение свободных кислородных радикалов и цитокинов (IL-1, IL-6, TNF-α), которые являются причинами местного повреждения клеток, тканей и кровеносных сосудов. Клиническое состояние слизистой оболочки рта не изменяется [43, 46].

Фаза II. Генерация сигналов (2–3 дня). Начинается на 4–5-й день. Происходит активация в эндотелиоцитах, эпителиоцитах, фибробластах и макрофагах ядерного фактора транскрипции NF-kB. Этот фактор, по-видимому, является ключевой сигнальной молекулой («главной движущей силой») в развитии мукозита: его активация усиливает экспрессию генов, ответственных за апоптоз [46]. Активация NF-kB вызывает усиление экспрессии провоспалительных цитокинов (TNF-α, IL-1, IL-6), которые оказывают прямое токсическое действие, что ведет к атрофии слизистой оболочки и подслизистого слоя и к снижению скорости обновления эпителия. Клинические изменения в этой фазе отсутствуют [22, 43].

Фаза III. Передача сигналов. Повреждение межклеточного матрикса и клеток запускает следующий цикл реакций синтеза провоспалительных цитокинов и ферментов. Каскадное повреждение тканей не останавливается после прекращения введения цитостатиков. Фаза длится от 2 до 10 дней. Основное повреждение происходит в подслизистом слое и какое-то время остается клинически неявным, а к концу фазы проявляется эритемой и чувством жжения [11, 18, 43].

Фаза IV. Изъязвление. Гибель клеток и дефицит факторов роста приводят к истончению слизистой оболочки рта и разрушению связей между эпителием и подслизистым слоем. Целостность эпителия легко нарушается механической микротравмой, обусловленной речью, глотанием, жеванием, давлением дистопированных зубов. Фаза характеризуется выраженными клиническими проявлениями с образованием язв на слизистой оболочке. Происходит бактериальная колонизация язв, часто с участием грамотрицательных микроорганизмов. Синтезируемые микроорганизмами эндотоксины в еще большей степени стимулируют выделение цитокинов из окружающей соединительной ткани, что приводит к дальнейшему повреждению. Эта фаза совпадает с глубокой нейтропенией, при этом возможно развитие бактериемии и сепсиса [39, 41, 43, 46].

Фаза V. Заживление. Эта стадия ОМ остается наименее изученной. Считается, что снижение интенсивности повреждающих реакций и восстановление эпителия управляются регуляторными белками, вырабатываемыми клетками и внеклеточным матриксом. Угнетение пролиферативной активности, приводящее к резкой атрофии эпителия, быстро сменяется ее активацией [22, 44]. Вслед за отменой цитостатиков также возобновляются пролиферация и дифференцировка клеток, что проявляется быстрым нарастанием толщины эпителиального пласта. Происходит восстановление скорости обновления эпителия совместно с нормализацией показателей крови и состава микрофлоры окружающих тканей [10, 16, 21].

Риск возникновения ОМ обусловлен двумя группами факторов: связанными с лечением онкологического заболевания и ассоциированными с пациентом. К факторам, связанным с лечением, относят выраженное токсическое действие отдельных препаратов на слизистую рта, дозировку, режим введения, а также сочетания препаратов и методов лечения. Среди цитостатических препаратов, применяемых в детской онкологии, наиболее выраженное токсическое действие на слизистую рта оказывают: антиметаболиты (метотрексат, меркаптопурин, фторурацил), антрациклины (доксорубицин), алкилирующие агенты (бусульфан, циклофосфамид, тиотепа), винкаалкалоиды (винкристин), комплексные соединения платины (цисплатин, карбоплатин), противоопухолевые антибиотики (блеомицин), ингибиторы топоизомераз ДНК (этопозид, топотекан) [6, 9, 12, 24, 25]. Пациенты, у которых мукозит возник на фоне первого курса химиотерапии, имеют повышенный риск развития данного осложнения при последующих курсах, что объясняют эффектом кумуляции препаратов [15, 26, 38]. Риск возникновения мукозита возрастает также при комбинировании химиотерапии и лучевой терапии [25, 30, 34, 40].

Большое значение имеют факторы риска, ассоциированные с пациентом. К ним относят изначальное состояние микрофлоры и уровень гигиены рта, наличие кариеса и его осложнений. Существенная роль в развитии муко-

зита отводится травмирующим факторам — разрушенным и дистопированным зубам, ортодонтическим конструкциям [14, 19, 26]. Чаще ОМ страдают дети, что связывают с высокими темпами метаболизма в тканях, высокой скоростью митозов клеток эпителия, особенностями онкологической патологии и схемами (протоколами) химиотерапии [3, 17]. Гендерных различий в связи с ОМ в детской практике не отмечают [5, 8, 37, 40].

Существует большое число критериев для оценки выраженности мукозита. ВОЗ выделяет четыре степени тяжести мукозита: I степень — болезненность слизистой оболочки и эритема; II степень — эритема, язвы, пациент может глотать твердую пищу; III степень — эритема и язвы, невозможность глотать твердую пищу; IV степень — язвы, прием любой пищи невозможен [35].

Самой последней и наиболее полной классификацией побочных эффектов лечения является шкала NCI-CTC (англ. National Cancer Institute — Common Toxicity Criteria — Общие критерии токсичности Национального института рака). Шкала разработана с учетом клинических и функциональных изменений в различных органах и тканях, в том числе в полости рта. Для оценки мукозита выделены четыре степени тяжести: I степень — эритема, минимальные симптомы, не влияющие на питание и дыхание; II степень — отдельные очаги изъязвления, возможны самостоятельное питание и проглатывание пищи, измененное, но самостоятельное дыхание; III степень — множественные очаги изъязвления, кровоточивость при минимальной травме, затрудненное глотание, требуется проведение внутривенной инфузионной терапии, значительные респираторные трудности; IV степень — некроз тканей, жизнеугрожающие спонтанные кровотечения, требуются питание через желудочный зонд и парентеральное введение питательных веществ, а также интубация для профилактики аспирации [36].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, оральный мукозит является одним из наиболее часто регистрируемых осложнений противоопухолевой терапии у детей. Поражение слизистой оболочки рта приводит к нарушению функций жевания, глотания, речеобразования, дыхания. Усиление боли требует парентерального введения питательных веществ и наркотических анальгетиков, ведущих к отсрочке курса химиотерапии, уменьшению дозировок цитостатиков, что негативно сказывается на эффективности лечения и прогнозе онкологического заболевания. Кроме того, увеличение периода госпитализации влечет за собой повышение экономических затрат.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Акопян О. Г. Влияние высокодозной химиотерапии на слизистую оболочку полости рта у больных гемобластозами: Автореф. дис. … канд. мед. наук. М., 1997. 27 с.*
2. *Бобров А. П., Ткаченко Т. Б. Изменения слизистой оболочки рта у онкологических больных на фоне проводимой химиотерапии // Стоматология. 2006. № 6. С. 10–11.*
3. *Борис С. П., Попруженко Т. В., Марейко Ю. Е., Гущина Л. М. Оральный мукозит у детей при лечении острого лимфобластного лейкоза методом трансплантации гемопоэтических стволовых клеток // Мед. журн. 2013. № 3. С. 52–55.*
4. *Гилева Н. А., Гвоздева Л. М. Методы лечения химиотерапевтических поражений слизистой оболочки полости рта у детей с острым лейкозом // Рос. стоматол. журн. 2003. № 1. С. 30–32.*
5. *Дурнов Л. А., Голдобенко Г. В., Курмашов В. И. Детская онкология. М.: Литера, 1997. 382 с.*
6. *Иванова О. В. Прогнозирование, профилактика и лечение осложнений в полости рта у больных, получающих цитостатики и лучевую терапию: Автореф. дис. … канд. мед. наук. Астрахань, 2001. 22 с.*
7. *Канаев С. В., Гершанович М. Л. Роль препарата Тантум Верде в профилактике и лечении поражений слизистой оболочки полости рта при цитостатической терапии и облучении у онкологических больных // Вопр. онкологии. 2004. Т. 50. № 5. С. 618–622.*
8. *Мень Т. Х., Валентей Л. В., Поляков В. Г. Эпидемиология злокачественных новообразований у детей // Детская онкология: Национальное руководство / Под ред. М. Д. Алиева, В. Г. Полякова, Г. Л. Менткевича, С. А. Маяковой. М.: РОНЦ, 2012. С. 30–47.*
9. *Попруженко Т. В., Углова Т. А., Борис С. П. Современное состояние химиотерапевтического орального мукозита // Совр. стоматология. 2011. № 2. С. 14–20.*
10. *Телетаева Г. М. Профилактика и лечение желудочно-кишечных осложнений лекарственной терапии (тошнота и рвота, мукозиты, диарея) // Практ. онкология. 2009. Т. 10. № 3. С. 158–167.*
11. *Anthony L., Bowen J., Garden A., Hewson I. et al. New thoughts on the pathobiology of regimen-related mucosal injury // Support Care Cancer. 2006. Vol. 14. N 6. P. 516–518.*
12. *Antonadou D., Pepelassi M., Synodinou M., Puglisi M. et al. Prophylactic use of amifostine to prevent radiochemotherapy-induced mucositis and xerostomia in head-and-neck cancer // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2002. Vol. 52. N 3. P. 739–747.*
13. *Aquerreta I., Aldaz A., Giráldez J., Sierrasesúmaga L. Methotrexate pharmacokinetics and survival in osteosarcoma // Pediatr. Blood Cancer. 2004. Vol. 42. N 1. P. 52–58.*
14. *Balsari A., Rumio C., Morelli D., Sfondrini L. et al. Topical administration of a doxorubicin-specific monoclonal antibody prevents drug-induced mouth apoptosis in mice // Br. J. Cancer. 2001. Vol. 85. N 12. P. 1964–1967.*
15. *Barasch A., Peterson D. E. Risk factors for ulcerative oral mucositis in cancer patients: unanswered questions // Oral Oncol. 2003. Vol. 39. N 2. P. 91–100.*
16. *Bowen J. M., Gibson R. J., Tsykin A., Stringer A. M. et al. Gene expression analysis of multiple gastrointestinal regions reveals activation of common cell regulatory pathways following cytotoxic chemotherapy // Int. J. Cancer. 2007. Vol. 121. N 8. P. 1847–1856.*
17. *Broadfield L., Hamilton J. Best Practice Guidelines for the Management of Oral Complications from Cancer Therapy. Supportive Care Cancer Site Team, Cancer Care Nova Scotia. 2006. P. 4–5.*
18. *Brown C. G., Wingard J. Clinical consequences of oral mucositis // Semin. Oncol. Nurs. 2004. Vol. 20. N 1. P. 16–21.*
19. *Chen C. F., Wang R. H., Cheng S. N., Chang Y. C. Assessment of chemotherapy-induced oral complications in children with cancer // J. Pediatr. Oncol. Nurs. 2004. Vol. 21. N 1. P. 33–39.*
20. *Crawford J., Dale D. C., Lyman G. H. Chemotherapy-induced neutropenia: risks, consequences, and new directions for its management // Cancer. 2004. Vol. 100. N 2. P. 228–237.*
21. *Emidio T. C., Maeda Y. C., Caldo-Teixeira A. S., Puppin-Rontani R. M. Oral manifestations of leukemia and antineoplastic treatment — a literature review (part II) // Braz. J. Health. 2010. N 1. P. 136–149.*
22. *Enoch S., Peake M. A., Wall I., Davies L. et al. 'Young' oral fibroblasts are geno/phenotypically distinct // J. Dent. Res. 2010. Vol. 89. N 12. P. 1407–1413.*
23. *Epstein J. B., Thariat J., Bensadoun R. J., Barasch A. et al. Oral complications of cancer and cancer therapy: from cancer treatment to survivorship // CA Cancer J. Clin. 2012. Vol. 62. N 6. P. 400–422.*
24. *Fadda G., Campus G., Lugliè P. Risk factors for oral mucositis in paediatric oncology patients receiving alkylant chemotherapy // BMC Oral Health. 2006. 6: 13.*
25. *Jansma J., Vissink A., Bouma J., Vermey A. et al. A survey of prevention and treatment regimens for oral sequelae resulting from head and neck radiotherapy used in Dutch radiotherapy institutes // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1992. Vol. 24. N 2. P. 359–367.*

26. *Jemal A., Tiwari R. C., Murray T., Ghafoor A. et al. Cancer statistics, 2004 // CA Cancer J. Clin. 2004. Vol. 54. N 1. P. 8–29.*
27. *Karthaus M., Rosenthal C., Ganser A. Prophylaxis and treatment of chemo- and radiotherapy-induced oral mucositis — are there new strategies? // Bone Marrow Transplant. 1999. Vol. 24. N 10. P. 1095–1108.*
28. *Keefe D. M. Gastrointestinal mucositis: a new biological model // Support Care Cancer. 2004. Vol. 12. N 1. P. 6–9.*
29. *Keefe D. M. Intestinal mucositis: mechanisms and management // Curr. Opin. Onco. 2007. Vol. 19. N 4. P. 323–327.*
30. *Lalla R. V., Brennan M. T., Shubert M. M. Oral complications of cancer therapy // In: J. A. Yagiela, F. J. Dowd, B. S. Johnson et al., eds. Pharmacology and Therapeutics for Dentistry.6th ed. St. Louis, Mo: Mosby Elsevier, 2011. P. 782–798.*
31. *Lalla R. V., Sonis S. T., Peterson D. E. Management of oral mucositis in patients who have cancer // Dent. Clin. North Am. 2008. Vol. 52. N 1. P. 61–77.*
32. *Lockhart P. B., Sonis S. T. Relationship of oral complications to peripheral blood leukocyte and platelet counts in patients receiving cancer chemotherapy // Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. 1979. Vol. 48. N 1. P. 21–28.*
33. *Logan R. M., Stringer A. M., Bowen J. M., Gibson R. J. et al. Is the pathobiology of chemotherapy-induced alimentary tract mucositis influenced by the type of mucotoxic drug administered? // Cancer Chemother. Pharmacol. 2009. Vol. 63. N 2. P. 239–251.*
34. *Mathur V. P., Dhillon J. K., Kalra G. Oral health in children with leukemia // Indian J. Palliat. Care. 2012. Vol. 18. N 1. P. 12–18.*
35. *National Institutes of Health National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 4.03, 2010. U. S. Department of health and human services. June, 2010. 196 p.*
36. *Otmani N., Alami R., Hessissen L., Mokhtari A. et al. Determinants of severe oral mucositis in paediatric cancer patients: a prospective study // Int. J. Paediatr. Dent. 2011. Vol. 21. N 3. P. 210–216.*
37. *Otmani N., Alami R., Soulaymani A., El Mokhtari A. et al. Sex, age and ABO blood groups in chemotherapy-induced oropharyngeal mucositis // Minerva Stomatol. 2008. Vol. 57. N 10. P. 505–509.*
38. *Pilotte A. P., Hohos M. B., Polson K. M., Huftalen T. M. et al. Managing stomatitis in patients treated with Mammalian target of rapamycin inhibitors // Clin. J. Oncol. Nurs. 2011. Vol. 15. N 5. P. E83–89.*
39. *Potten C. S. The cell kinetic mechanism for radiation-induced cellular depletion of epithelial tissue based on hierarchical differences in radiosensitivity // Int. J. Radiat. Biol. Relat. Stud. Phys. Chem. Med. 1981. Vol. 40. N 2. P. 217–225.*
40. *Ps S. K., Balan A., Sankar A., Bose T. Radiation induced oral mucositis // Indian J. Palliat. Care. 2009. Vol. 15. N 2. P. 95–102.*
41. *Rolston K. V., Bodey G. P. Infections in patients with cancer // In: W. K. Hong, R. C. Bast, W. N. Hait et al., eds.: Holland-Frei Cancer Medicine. 8th ed. Shelton, Conn: People's Medical Publishing House — USA, 2010. P. 1921–1940.*
42. *Shubert M. M., Peterson D. E. Oral complications of hematopoietic cell transplantation // In: F. R. Appelbaum, S. J. Forman, R. S. Negrin et al. Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation: Stem Cell Transplantation. 4th ed. Oxford, UK: Wiley-Blackwell, 2009. P. 1589–1607.*
43. *Sonis S. T. Mucositis as a biological process: a new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity // Oral Oncol. 1998. Vol. 34. N 1. P. 39–43.*
44. *Sonis S. T. Mucositis: The impact, biology and therapeutic opportunities of oral mucositis // Oral Oncol. 2009. Vol. 45. N 12. P. 1015–1020.*
45. *Sonis S. T. Pathobiology of oral mucositis: novel insights and opportunities // J. Support. Oncol. 2007. Vol. 5. N 9. Suppl. 4. P. S3–11.*
46. *Sonis S. T., Elting L. S., Keefe D., Peterson D. E. et al. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients // Cancer. 2004. Vol. 100. Suppl. 9. P. S1995–2025.*
47. *Stiff P. Mucositis associated with stem cell transplantation: current status and innovative approaches to management // Bone Marrow Transplant. 2001. Suppl. 27. S3-S11.*
48. *Trotti A., Garden A., Warde P., Symonds P. et al. A multinational, randomized phase III trial of iseganan HCl oral solution for reducing the severity of oral mucositis in patients receiving radiotherapy for head-and-neck malignancy // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2004. Vol. 58. N 3. P. 674–681.*
49. *Vera-Llonch M., Oster G., Ford C. M., Lu J. et al. Oral mucositis and outcomes of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in patients with hematologic malignancies // Support Care Cancer. 2007. Vol. 15. N 5. P. 491–496.*
50. *Zalcberg J., Kerr D., Seymour L., Palmer M. Haematological and non-haematological toxicity after 5-fluorouracil and leucovorin in patients with advancedcolorectal cancer is significantly associated with gender, increasing age and cycle number. Tomudex International Study Group // Eur. J. Cancer. 1998. Vol. 34. N 12. P. 1871–1875.* ■

Библиографическая ссылка:
Александрова О. А., Винниченко Ю. А. Мукозиты слизистой оболочки рта у детей: этиология, патогенез, клинические проявления // Доктор.Ру. Педиатрия. 2015. № 13 (114). С. 64–67.