

ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА, КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ, ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ МУКОЗИТОВ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Саржевский В.О., Смирнова Е.Г.

Национальный медико-хирургический Центр им. Н.Н. Пирогова

УДК: 615.28:616-052-006-092-084

Резюме

Представлены современные данные о мукозитах, наиболее часто развивающихся осложнениях химиотерапии у больных, страдающих онкологическими заболеваниями. Претерпевшие в последнее десятилетие изменения представлений о патогенезе данного осложнения, подходах к оценке тяжести поражений слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, профилактике и лечении мукозитов могут быть интересны онкологам, гематологам и врачам других специальностей, принимающих участие в лечении онкологических пациентов.

Ключевые слова: онкология, мукозит, химиотерапия, лучевая терапия.

PATHOGENESIS, CLINICAL MANIFESTATIONS, PREVENTION AND TREATMENT OF MUCOSITIS IN PATIENTS WITH CANCER

Sarzhnevsky VO, Smirnova EG

Modern data on mucositis and most common complications of chemotherapy in patients with cancer are presented. The new perspectives and scope on the pathogenesis of this complication, the approaches to assess severity of lesions of the mucous membrane of the gastrointestinal tract, prevention and treatment of mucositis may be of high interest for oncologists, hematologists and other specialist involved in management of patients with cancer.

Keywords: oncology, mucositis, chemotherapy, radiation therapy.

Мукозиты – воспалительное и/или язвенное повреждение слизистой ротовой и/или слизистой желудочно-кишечного тракта вследствие проведения противоопухолевой терапии [4].

Мукозиты – одно из самых частых осложнений, встречающихся при проведении высокодозной химиотерапии. Частота развития приближается к 100% у пациентов, получающих различные режимы высокодозной химиотерапии перед трансплантацией костного мозга, и у пациентов с впервые выявленным острым лейкозом при проведении первого (индукционного) курса химиотерапии. У пациентов с солидными опухолями, получающих полихимиотерапию, частота встречаемости мукозитов составляет 25–33% [3, 16]. Значение мукозитов может быть недооценено некоторыми клиницистами, в то время как для пациентов, получающих химиотерапию, развитие мукозитов является самым тяжелым и изнуряющим осложнением.

Мукозиты в свою очередь могут привести и к значительным финансовым затратам. Так эксперты ВОЗ установили, что примерно 22% пациентов с солидными опухолями с мукозитами 3–4 степени требуют проведения полного парентерального питания. Наличие повреждения слизистой ротовой полости, колонизация слизистой бактериями, вирусами, грибами, являются факторами риска для генерализации инфекции и развития сепсиса, особенно у пациентов с нейтропенией. Мукозиты 3–4 степени увеличивают в 2 раза риск перевода пациентов в отделения интенсивной терапии и удлиняют сроки госпитализации при проведении очередного курса химиотерапии в среднем на 7 суток [7].

Эффективность любой химиотерапии зависит от строгого соблюдения установленных сроков введения и

доз химиопрепаратов. Развитие мукозитов 3–4 степени приводит к необходимости уменьшения доз цитостатиков и, соответственно, снижает эффективность лечения.

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). В целом, патогенетическая цепочка развития мукозита состояла из ниже перечисленных звеньев. Обусловленное противоопухолевой терапией неспецифическое повреждение ДНК в клетках подслизистого слоя прекращает процессы физиологической регенерации эпителия. При соответствующем угнетении репарационных процессов и гибели клеток эпителиального покрова наступает фаза язвообразования. В последующем происходит колонизация бактериальной флоры, что ведет к вторичной инфекции изъязвленной слизистой. Именно вторичная инфекция являлась определяющим фактором в развитии мукозита, его длительности и перспектив излечения. Соответственно, мукозит рассматривался как исключительно инфекционный процесс, что предполагало соответствующую лечебную тактику. В настоящее же время доказано, что инфекция является второстепенным фактором в развитии мукозита, а противoinфекционный вектор – не основной в лечебной тактике.

В последние 10–12 лет были получены новые данные, изменившие взгляд на патогенез мукозитов и подходы к их лечению. Было доказано, что еще до развития каких-либо клинических проявлений мукозитов первые морфологические изменения выявляются в подслизистом слое. Повреждение, апоптоз фибробластов, эндотелиальных клеток развиваются гораздо раньше гибели эпителио-

цитов [13]. Данный факт натолкнул исследователей на мысль, что вышеназванные клетки подслизистого слоя оказывают влияние на развитие эпителиальных клеток. В последующем было доказано, что эндотелиоциты продуцируют молекулу (названную фактором роста кератиноцитов (ФРК)), которая является триггером роста и дифференцировки эпителиоцитов [25]. Прямая диффузия ФРК из эндотелиоцитов определяет нормальное развитие эпителиального покрова, соответственно гибель подслизистых эндотелиоцитов прекращает поступление физиологических сигналов развития эпителия и приводит к его истончению и язвообразованию. Еще одним важным открытием для понимания патогенеза мукозитов явились данные о роли провоспалительных цитокинов в развитии данного осложнения. Уровни провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли (TNF), интерлейкин – 6 (IL-6), интерлейкин-1 бета (IL-1b)) повышаются еще до того, как выявляются морфологические и клинические изменения тканей эпителия.

Полученные новые данные позволили выстроить патогенетическую модель развития мукозитов [17, 20]. Данная модель предполагает ряд последовательных стадий:

Начальная стадия («инициация»)

На данной стадии после прямого действия повреждающего фактора (химиотерапии или лучевой терапии) происходит изменение структуры ДНК. Это приводит к быстрой клеточной гибели базальных эпителиоцитов и клеток подслизистого слоя, но клоногенная клеточная смерть наблюдается только у небольшого числа поврежденных клеток и не является достаточной, чтобы в последующем определить все клинические проявления мукозита. Важной особенностью этой стадии является образование свободных кислородных радикалов, которые в свою очередь повреждают соединительную ткань, ДНК, клеточные мембраны, стимулируют макрофаги.

Ответ на первичное повреждение

Данная стадия характеризуется дисрегуляцией генов, отвечающих за синтез провоспалительных цитокинов, а также генов, отвечающих за апоптоз. Функции генов изменяются под воздействием так называемых факторов транскрипции. Из наиболее значимых и изученных факторов транскрипции при мукозите является ядерный фактор каппа-B (NF-kB). Концентрация этого фактора повышается после проведения противоопухолевой терапии. NF-kB регулирует экспрессию почти 200 генов, многие из которых могут играть важную роль в развитии мукозитов [18]. Так NF-kB является важным регулятором синтеза провоспалительных цитокинов, таких как TNF, IL-6, IL-1b. Увеличение уровней этих цитокинов в тканях и периферической крови коррелирует с негематологической токсичностью химио- и лучевой терапии. Снижение продукции этих цитокинов приводит к снижению частоты и тяжести мукозитов в экспериментальных условиях.

NF-kB также может изменять функцию генов семейства BCL-2, отвечающих за апоптоз. Изменение (в данном случае – активация) функции указанных генов могут ускорять программируемую клеточную гибель.

Кроме того, повышение под воздействием противоопухолевого лечения активности таких ферментов как сфингомиелиназа и керамид-синтетаза, ускоряет апоптоз по керамидному пути.

Передача сигнала

Особенностью этой стадии является реализация каскада событий, запущенных на первых двух стадиях. Повышение концентрации провоспалительных цитокинов, в частности TNF, в свою очередь может активировать NF-kB [18] и сфингомиелиназу [1] и вновь запускать цепь событий, происходящих во второй стадии. Все это приводит не только к усилению повреждения тканей, но и к увеличению продолжительности тканевой гибели в течение нескольких дней после окончания противоопухолевой терапии.

Изыязвление

Клинически эта стадия наиболее значимая. Язвы при мукозитах, как правило, глубокие, обширные и болезненные. Они обычно покрыты псевдомембраной, состоящей из разрушенных клеток и фибрина. Наличие псевдомембраны является благоприятной средой для присоединения вторичной инфекции и, как следствие, проникновения микроорганизмов в кровеносное русло. В свою очередь продукты бактериальной клеточной стенки являются стимуляторами провоспалительных цитокинов макрофагами, что усугубляет клиническую картину мукозита.

Заживление

В большинстве случаев язвы заживают через 2–3 недели после окончания химиотерапии. Из всех стадий развития мукозита эта стадия наименее изучена. Известно, что циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2), синтезирующаяся фибробластами и эндотелием сосудов, может способствовать восстановлению подслизистого слоя за счет стимуляции ангиогенеза [19]. Примечательно, что даже после полного восстановления эпителия структура подслизистого слоя не идентична структуре, имевшей место до начала химиотерапии.

Важным аспектом предупреждения развития мукозитов является выделение факторов риска. Они могут быть обусловлены как проводимой терапией: вид лечения (химиотерапия, лучевая терапия или сочетание химио-лучевой терапии), дозы химиопрепаратов, способ их введения, вид химиопрепарата (цисплатин, 5-фторурацил, циклофосфан, метотрексат, мелфалан), так и особенностями пациента: пол (чаще у женщин), возраст, наличие сопутствующей патологии, санация ротовой полости. Риск развития мукозитов зависит и от количества курсов химиотерапии, т.к. препараты имеют

кумулятивный эффект. Другим важным фактором риска могут рассматриваться генетические особенности (полиморфизм), которые могут изменять ответ на химиотерапию. Например, метаболизм метотрексата связан с геном MTHFR, который в свою очередь имеет 3 варианта полиморфизма (CC, CT и TT). Ulrich и соавт. в своей работе показали, что при проведении профилактики РТПХ после аллогенной трансплантации костного мозга метотрексатом у 220 пациентов с хроническим миелолейкозом риск развития мукозита значительно выше при наличии варианта TT гена MTHFR [23].

Клинические проявления мукозитов в целом однородны 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, боли в эпигастрии и околопупочной области, вздутие, тяжесть в животе, частый жидкий стул,

симптомы желудочного или кишечного кровотечения, парез кишечника, динамическая кишечная непроходимость. При осмотре полости рта клинические проявления могут варьировать от легкой гиперемии до образования обширных сливающихся язв, оголенных или покрытых фибриновой пленкой (см. рис. 1). Крайним проявлением мукозита является 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 мукозита используются в основном 2 шкалы: шкала токсичности NCI CTC (National Cancer Institute – Common Toxicity Criteria) и критерии ВОЗ (табл. 1).

Лечение мукозитов является не легкой задачей, как для врача, так и больного, хотя успехи в понимании патогенетических механизмов этого осложнения открыли новые терапевтические возможности. Наиболее значимым достижением последних лет в лечении мукозитов явилось клиническое использование фактора роста кератиноцитов-1 (палифермин) [21].



Рис. 1. Мукозит полости рта пациента с неходжкинской лимфомой после высокодозной химиотерапии

Табл. 1. Критерии степени тяжести мукозитов

Степень тяжести	Клинические проявления		
	NCI-CTC		WHO
	клиническая	функциональная	
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 возможен прием пищи и глотание, требуется изменение диеты; нарушения дыхания, проявляющиеся при физической нагрузке, но не ограничивающие ежедневную активность	Наличие язв, но возможно принимать твердую пищу
III	Множественные сливающиеся эрозии, легко кровоточащие при минимальной травме	Невозможен адекватный прием пищи и жидкости через рот; нарушения дыхания, ограничивающие ежедневную активность	Возможно принимать только жидкую пищу
IV	Некроз тканей; жизнеугрожающие спонтанные кровотечения	Симптомы связанные с опасными для жизни последствиями	Питание невозможно
V	смерть	смерть	

Наиболее часто цитируемым в настоящее время практическим руководством по профилактике и лечению мукозитов являются клинические рекомендации, разработанные Mucositis Study Group of the Multinational Association for Supportive Care in Cancer and the International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO) [10]. Большая часть этих рекомендаций посвящено профилактике и лечению мукозитов ротовой полости.

Профилактика и лечение мукозитов ротовой полости включают в себя несколько важных аспектов:

- адекватное питание;
- купирование болевого синдрома;
- деконтаминация флоры ротовой полости;
- профилактика сухости во рту;
- профилактическая криотерапия;
- терапевтическое использование фактора роста кератиноцитов.

Пациентам с мукозитами назначается пища в жидком и полужидком виде. При развитии тяжелых мукозитов иногда требуется профилактическая установка желудочного зонда. Больным, получающим высокодозную химиотерапию с последующей трансплантацией костного мозга, как правило, требуется проведение полного парентерального питания.

Боль является самым важным клиническим симптомом мукозитов. Она значительно нарушает процесс питания, возможность проведения гигиены ротовой полости и, конечно, ухудшает качество жизни пациентов. При наличии легких, неострых болей в ротовой полости лечение начинают с полосканий (физиологический раствор, раствор соды, вода). При их недостаточной эффективности добавляют местные анестетики (например, раствор лидокаина 2%). При наличии обширных болезненных язв к лечению добавляют анальгетики. Согласно рекомендациям MASCC/ISOO рекомендуется с обезболивающей целью назначать морфин пациентам после трансплантации костного мозга (периферических стволовых клеток).

Колонизация микроорганизмами поврежденной слизистой приводит к обострению и усугублению мукозита. Соответственно, деконтаминация микробной флоры является важным элементом лечения мукозитов полости рта. В контексте мукозита под деконтаминацией, главным образом, подразумевается строгое соблюдение гигиенических мероприятий. Многочисленные исследования показали, что гигиена ротовой полости может значительно уменьшить тяжесть мукозитов [6]. Кроме того, деконтаминация ротовой полости за счет уменьшения тяжести мукозитов может снижать риск бактериемии и сепсиса. Эксперты MASCC/ISOO рекомендуют чистку зубов мягкой зубной щеткой 2 раза в день, чистку зубной нитью 1 раз в день и частые полоскания ротовой полости растворами, не содержащими медикаментов: физиологическим раствором, раствором соды. Температура растворов может варьировать по желанию пациентов. Использование растворов хлоргексидина не

показало преимуществ в уменьшении тяжести мукозитов [2], что послужило основанием экспертам MASCC/ISOO не рекомендовать растворы хлоргексидина для профилактики и лечения мукозитов полости рта.

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

Профилактическая криотерапия подразумевает рассасывание кубиков льда во рту во время введения химиопрепарата. Патогенетическое обоснование профилактической криотерапии заключается в меньшем воздействии внутривенно вводимого цитостатика на слизистую полости рта за счет спазма сосудов ротовой полости при ее охлаждении. Эксперты MASCC/ISOO рекомендуют использовать профилактическую криотерапию у пациентов, получающих болюсно химиопрепараты с высоким риском развития мукозитов: высокие дозы мелфалана, болюсное введение 5-ФУ, болюсное введение эдатрексата [12]. Лед следует начинать рассасывать за 5 минут до начала введения химиопрепаратов. Продолжительность криотерапии – обычно не более 30 минут. Метод эффективен лишь при болюсных или коротких введениях цитостатиков.

После введения в клиническую практику фактора роста кератиноцитов лечение мукозитов полости рта перестало носить сугубо паллиативный характер. Фактор роста кератиноцитов-1 (палифермин) в настоящее время рекомендован для профилактики и лечения мукозитов у больных со злокачественными новообразованиями кроветворной системы, получающих высокодозную химиотерапию с трансплантацией стволовых клеток или котного мозга [5, 21]. Этот препарат увеличивает толщину эпителия, стимулирует выработку IL-13, снижает ангиогенез и апоптоз. В настоящее время получены данные об эффективности фактора роста кератиноцитов-1 и при химиотерапии солидных опухолей (рак толстой кишки, саркомы, рак головы и шеи) [9, 11, 24].

Профилактика и лечение гастроинтестинальных мукозитов имеет свои особенности. Основные принципы профилактики и лечения гастроинтестинальных мукозитов следующие:

- адекватные питьевой режим и инфузионная терапия;
- адекватное питание;
- учет возможности развития вторичной лактазной недостаточности;
- вероятность возникновения инфекции, вызванной патогенной микрофлорой;
- использование медикаментов, рекомендованных для профилактики и лечения мукозита.

При развитии клинических признаков интестинального мукозита (частый жидкий стул, боли в околопупочной области) в большинстве случаев следует ограничивать количество выпиваемой жидкости. Восполнение потери жидкости и электролитов следует осуществлять с помощью адекватной инфузионной терапии.

Как и в случае с мукозитом ротовой полости при гастроинтестинальном мукозите обеспечение адекватного питания играет очень важную роль. Ввиду того, что прием пищи (даже жидкой) провоцирует абдоминальный болевой синдром и очередной эпизод жидкого стула, при тяжелых мукозитах (диарея 3–4 степени) довольно часто следует назначать частичное, либо полное парентеральное питание.

Так как гастроинтестинальный мукозит часто сопровождается дисбактериоз кишечника, в совокупности с массивной гибелью энтероцитов значительно снижается синтез лактазы. У ряда пациентов ввиду указанной причины может развиваться непереносимость свежего молока (вторичная лактазная недостаточность), отягощающая течение мукозита. При легких формах мукозитов при сопутствующей лактазной недостаточности и желании пациента не отказываться от молока можно рекомендовать прием в пищу кисломолочных продуктов, содержащих минимальное количество лактозы.

Течение гастроинтестинального мукозита может отягощать инфекция, вызванная патогенной микрофлорой. Наиболее частой и прогностически опасной является инфекция, вызываемая *Clostridium difficile*. В последние годы отмечается рост клостридиальной инфекции у больных, получающих химиотерапию, в частности высокодозную химиотерапию с трансплантацией стволовых клеток [22]. Данный факт, возможно, объясняется рутинным использованием фторхинолонов (ципрофлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин) в качестве деконтаминации кишечника у больных, получающих высокодозную химиотерапию [8, 15]. Основу диагностики колита, вызванного *Clostridium difficile*, составляют качественное или количественное определение клостридиального токсина в кале и микробиологические исследования кала с выделением штамма возбудителя. Для лечения используют метронидазол и ванкомицин внутрь.

В настоящее время известен ряд медикаментов с доказанной эффективностью при проведении профилактики и лечения гастроинтестинального мукозита [14]. Прием внутрь сульфасалазина снижает частоту и тяжесть энтеропатии у пациентов, получающих дистанционную лучевую терапию на органы малого таза. Амифостин (интратректально) эффективен в качестве профилактики постлучевого проктита у больных с раком прямой кишки, получающих стандартные дозы лучевой терапии. Данный препарат, но вводимый внутривенно, уменьшает проявления эзофагита после комбинированной химио- и лучевой терапии больных с немелкоклеточным раком легкого. Ранитидин или омепразол рекомендованы для профилактики эпигастральных болей на фоне полихимиотерапии.

Сукральфат в клизме рекомендован в комплексе лечебных мероприятий хронического постлучевого колита у пациентов с ректальным кровотечением. Октреотид эффективен в лечении диареи при неэффективности лоперамида у больных с мукозитом после стандартной или высокодозной химиотерапии.

Заключение

Ввиду неуклонного роста онкологической заболеваемости и широкого распространения химио- и лучевой терапии проблема мукозитов становится все более актуальной. Достижения последних лет в понимании патогенетических механизмов развития мукозитов и систематизированный опыт по профилактике и лечению данного осложнения противоопухолевой терапии позволили облегчить судьбу многих онкологических больных. Однако остается еще ряд нерешенных вопросов. В настоящее время отсутствуют прогностические модели, которые позволяли бы клиницистам выделять больных с солидными опухолями в группу с высоким риском развития тяжелого мукозита. Не существует общепринятых шкал по оценке тяжести гастроинтестинального мукозита. Набор имеющихся терапевтических возможностей профилактики и лечения мукозитов в целом все-таки остается достаточно скромным. Актуальность вышеперечисленных тем вдохновляет ученых и клиницистов к дальнейшим исследованиям в этом направлении.

Литература

- Andrieu-Abadie N. Sphingomyelin hydrolysis during apoptosis / Andrieu-Abadie N, Levade T. // *BiophysActa* 2002; 1585: 126–134.
- Barasch A. Antimicrobials, mucosal coating agents, anesthetics, analgesics, and nutritional supplements for alimentary tract mucositis. / Barasch A, Elad S, Altman A et al. // *Support Care Cancer* Jun; 2006 14(6): 528–532.
- Bellm LA. Patient reports of complications of bone marrow transplantation. / Bellm LA, Epstein JB, Rose-Ped A et al. // *Support Care Cancer* 2000; 8: 33–39.
- Brown CG. Clinical consequences of oral mucositis. / Brown CG, Wingard J. // *SeminOncolNurs*. 2004 Feb; 20(1):16–21.
- Bultzingslowen I. Growth factors and cytokines in the prevention and treatment of oral and gastrointestinal mucositis. / Bultzingslowen I, Brennan MT, Spijkervet FK, et al. // *Support Care Cancer* Jun; 2006 14 (6): 519–527.
- Cheng KK. Evaluation of an oral care protocol intervention in the prevention of chemotherapy-induced oral mucositis in paediatric cancer patients. / Cheng KK, Molassiotis A, Chang AM et al. // *Eur J Cancer* Nov; 2001 37(16): 2056–2063.
- Elting LS. The burdens of cancer therapy: clinical and economic outcomes of chemotherapy-induced mucositis. / Elting LS, Cooksley C, Chambers M, et al. // *Cancer* 2003; 98: 1531–1539.
- Hagiwara S. Altered gut bacterial flora and organic acids in feces of patients undergoing autologous stem cell transplantation with quinolone-based antibacterial prophylaxis. / Hagiwara S, Hagiwara S, Asahara T et al. // *GanTo Kagaku Ryoho*. 2010 Jun; 37(6): 1075–9.
- Henke M. Palifermin decreases severe oral mucositis of patients undergoing postoperative radiochemotherapy for head and neck cancer: a randomized, placebo-controlled trial. / Henke M, Alfonsi M, Foa P et al. // *JClinOncol*.2011 Jul 10; 29(20): 2815–20. Epub 2011 Jun 13.
- Keefe DM. Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. / Keefe DM, Schubert MM, Elting LS, et al. // *Cancer* Mar 1; 2007 109(5): 820–831.
- Meropol NJ. Randomized phase I trial of recombinant human keratinocyte growth factor plus chemotherapy: potential role as mucosal protectant. / Meropol NJ, Somer RA, Gutheil J et al. // *JClinOncol*.2003 Apr 15; 21(8): 1452–8.
- Migliorati CA. The role of alternative and natural agents, cryotherapy, and/or laser for management of alimentary mucositis. / Migliorati CA, Oberle-Edwards L, Schubert M. // *Support Care Cancer* Jun; 2006 14(6): 533–540.

13. Paris F. Endothelial apoptosis as the primary lesion initiating intestinal radiation damage in mice. / Paris F, Fuks Z, Kang A, et al. // *Science* 2001; 293: 293–297.
14. Peterson D.E. Management of oral and gastrointestinal mucositis: ESMO Clinical Practice Guidelines. / Peterson D.E., Bensadoun R-J, Roila F. // *Annals of Oncology* 21: 261–265, 2010.
15. Ralf-Peter Vonberg. Clostridium difficile: a challenge for hospitals. European Center for Disease Prevention and Control. Institute for Medical Microbiology and Hospital Epidemiology: IHE. Retrieved 27 July 2009.
16. Silverman S. Jr. Diagnosis and management of oral mucositis. *O Support Oncol* 2007; 5 (suppl 1): 13–21.
17. Sonis ST. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: Pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. / Sonis ST, Elting LS, Keefe D. et al. // *Cancer* 2004; 1995–2025.
18. Sonis ST. The biologic role for nuclear factor-kappa B in disease and its potential involvement in mucosal injury associated with anti-neoplastic therapy. *Crit Rev Oral Biol Med* 2002; 13: 380–389.
19. Sonis ST. The relationship between mucosal cyclooxygenase-2 (COX-2) expression and experimental radiation-induced mucositis. / Sonis ST, O'Donnell KE, Popat R, et al. // *Oral Oncol* 2004; 40: 170–176.
20. Sonis ST. Pathobiology of oral mucositis: novel insights and opportunities. *J Support Oncology* 2007; 5: 3–11.
21. Spielberger R. Palifermin for oral mucositis after intensive therapy for hematologic cancers. / Spielberger R, Stiff P, Bensinger W, et al. // *N Engl J Med* Dec 16; 2004 351(25): 2590–2598.
22. Toor AA. Infections during mobilizing chemotherapy and following autologous stem cell transplantation. / Toor AA, van Burik JA, Weisdorf DJ. // *BoneMarrowTransplant*. 2001 Dec; 28(12): 1129–34.
23. Ulrich CM. Pharmacogenetics of methotrexate: toxicity among marrow transplantation patients varies with the methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism. / Ulrich CM, Yasui Y, Storb R, et al. // *Blood* 2001; 98: 231–234.
24. Vadhan-Raj S. Single-dose palifermin prevents severe oral mucositis during multi-cycle chemotherapy in patients with cancer: a randomized trial. / Vadhan-Raj S, Trent J, Patel S et al. // *Ann Intern Med*. 2010 Sep 21; 153(6): 358–67.
25. Wearing HJ. Keratinocyte growth factor signaling: a mathematical model of dermal-epidermal interaction in epidermal wound healing. / Wearing HJ, Sherratt JA. // *Math Biosci* 2000; 165: 41–62.

Контактная информация

Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова
105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70
e-mail: nmhc@mail.ru