



Газета «Новости медицины и фармации» 12 (588) 2016

Особенности оказания стоматологической помощи пациентам с злокачественными опухолями (обзор литературы)

Авторы: Мочалов Ю.О. - к.м.н., доц., ДВНЗ «Ужгородський національний університет», м. Ужгород, Україна; Станко П., к.м.н., проф., Пруц Г.Ч. - Університет імені А. Коменського, м. Братислава, Словаччина

Рубрики: Онкологія

Раздел: Справочник специалиста



Статья опубликована на с. 18-19 (Мир)

Вступ

Онкологічні захворювання є значно поширеними в людській популяції та відомі здавна. Із розвитком медичної науки і практики злоякісні пухлини поступово стали одними із вагомих причин смерті в структурі смертності населення багатьох країн, незалежно від рівня їх економічного розвитку. Якість і технології лікування онкологічних захворювань відрізняються в багатьох країнах, що залежить від прийнятих національних стандартів лікування і пов'язано із високими собівартістю процесу лікування та технологічністю більшості лікувально-діагностичних маніпуляцій. Поруч із тим сучасні протоколи надання медичної допомоги онкологічним хворим передбачають не лише фізичне знищення атипичних клітин і усунення ускладнень, викликаних основним захворюванням і побічною дією застосованих лікувально-діагностичних технологій, а й максимально можливу реабілітацію пацієнта із поверненням його до активної діяльності. В таких випадках допомога пацієнту надається цілою командою лікарів і середнього медичного персоналу. Тому стоматологічна допомога онкологічним хворим є необхідним різновидом і часто обов'язковим компонентом повної реабілітації пацієнта. Проте технології надання стоматологічної допомоги зазначеному вище контингенту пацієнтів певною мірою відрізняються від прийому соматично здорових пацієнтів із наявними супутніми захворюваннями іншого профілю. Фахова і профільна література найчастіше містить відомості щодо надання стоматологічної допомоги пацієнтам зі злоякісними новоутвореннями голови та шиї, проте пацієнти із наявними пухлинами в інших органах та анатомічних зонах також потребують особливого підходу і зі сторони стоматолога [1–5].

За статистикою, сотні тисяч пацієнтів у світі щорічно отримують протипухлинну хіміотерапію та променеві методи лікування. Майже всі стоматологічні медичні заклади мають серед своїх пацієнтів осіб, які перенесли, переносять або будуть переносити комплексну протипухлинну терапію, що включає і застосування специфічних хіміопрепаратів. Перелік застосовуваних хіміотерапевтичних агентів постійно змінюється внаслідок вдосконалення і розвитку протоколів і стандартів лікування, зростання якості останніх, а також введення в практику інноваційних терапевтичних підходів. Відповідно до вищезгаданих змін еволюціонують і підходи в стоматологічному лікуванні онкологічних хворих [6].

На нашу думку, повноцінна й адекватна стоматологічна медична допомога має важливе значення для пацієнтів, які отримують протипухлинну хіміотерапію, з наступних причин.

1. Пацієнти, які перебувають на хіміотерапії і мають задовільний стан здоров'я порожнини рота, з меншою ймовірністю будуть страждати від ускладнень терапії онкологічних захворювань, ніж пацієнти із незадовільним стоматологічним статусом.
2. Порядок і обсяги надання стоматологічної медичної допомоги перед, під час та після хіміотерапії

відрізняються від загального прийому пацієнтів, що, відповідно, потребує отримання спеціальних знань медичним персоналом.

3. Протипухлинні хіміопрепарати, їх модулятори та препарати симптоматичного лікування можуть спричиняти розвиток окремих захворювань порожнини рота [7, 8].

Мета стоматологічного огляду перед призначенням хіміотерапії — визначити наявні та потенційні вогнища інфекції в порожнині рота і щелепно-лицевій ділянці.

Окремими суперечливими питаннями стоматології в онкології, що можна віднести до специфічних ускладнень, є застосування інгібіторів остеокластів, що можуть викликати некрози кістки щелеп; регулярне використання хлоргексидину біглюконату, що включає дисбіози слизових оболонок; профілактика бактеріального ендокардиту у пацієнтів, які отримують кардіотоксичні препарати чи радіотерапію в зоні грудної клітки та мають стоматогенні джерела хронічної інфекції [9–12].

До початку предметного обговорення доцільно визначити поняття «онкологічно хворого» стоматологічного пацієнта. Такими можна вважати пацієнтів, які перебувають на лікуванні (або проходили курс лікування раніше) з приводу злоякісного новоутворення. Такі особи мають підвищені ризики виникнення розладів здоров'я, пов'язані із порушенням функції окремих органів і систем організму (наприклад, печінки, нирок) у результаті основного захворювання або внаслідок його лікування (хіміотерапія, променева терапія).

Стосовно ускладнень стоматологічного профілю, то внаслідок пригнічення системного і локального імунітету при хіміотерапії у пацієнтів може виникнути наступне:

1) зростає ризик розвитку місцевих інфекційних ускладнень після проведення стоматологічних хірургічних втручань;

2) при супутній променевої терапії в щелепно-лицевій ділянці зростає ризик виникнення променевого некрозу кісток, знижуються репаративні властивості шкіри та інших тканин, що збільшує тривалість ранового процесу;

3) зростає небезпека кровотеч після хіміотерапії внаслідок зниження рівня тромбоцитів в крові;

4) розвиток атипичних реакцій на введення місцевого анестетика для стоматологічного втручання.

Тому з метою уникнення розвитку більшості ускладнень в онкологічних пацієнтів, які перебувають на етапі проведення комплексного протипухлинного лікування, доцільно дотримуватися таких рекомендацій:

1) проводити планові стоматологічні хірургічні втручання лише після попередньої консультації із лікуючим лікарем-онкологом;

2) після застосування променевих методів лікування проводити стоматологічні хірургічні втручання лише із призначенням профілактичного курсу антибактеріальної терапії (макроліди, напівсинтетичні пеніциліни і цефалоспорини);

3) обирати місцевий анестетик із врахуванням анамнезу пацієнта, зокрема попереднього застосування наркотичних і ненаркотичних анальгетиків; як правило, у таких пацієнтів застосовуються вищі дози місцевих анестетиків [13–18].

Вплив протипухлинних хіміопрепаратів на атипичні та нормальні клітини людського організму

Основною метою протипухлинної хіміотерапії є елімінація атипичних (злоякісних) клітин без ураження нормальних і здорових клітин. Проте такий вплив є ідеалізованим, і на практиці антинеопластичні хіміопрепарати також впливають і на здорові клітини організму, які швидко діляться. Переважна кількість хіміопрепаратів, окрім пригнічення росту і циклів поділу злоякісних клітин, одночасно вражають і клітини кісткового мозку, шкіри (особливо волосяних фолікулів), слизової оболонки порожнини рота та інших відділів шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Такі побічні впливи можуть викликати яскраву клінічну симптоматику — нудоту, блювання, діарею і різного виду стоматити, що можуть бути проявами відторгнення слизової оболонки окремих відділів ШКТ [19–21].

Алопеція, дерматити (у тому числі і дерматоміозити), розвиток бульозних дерматитів (багатоформна ексудативна еритема і синдром Стівенса — Джонсона) можуть проявляти себе у випадках побічного ураження шкіри хіміопрепаратами. Пригнічення функції кісткового мозку може проявлятися анеміями і тромбоцитопеніями. Дисфункції печінки можуть себе проявляти у вигляді жовтяниці, кишкової непрохідності, судом і невротатії (у тому числі і фантомний зубний біль). Ураження нирок призводить до гіперурикемії. Пригнічення загального і локального імунітету знижує опірність організму пацієнта до інфекцій різного виду [19, 22, 23].

Вплив протипухлинної хіміотерапії на порожнину рота

Виходячи з досвіду багатьох онкологічних клінік, можна твердити, що переважна більшість протипухлинних хіміопрепаратів є стоматотоксичними, тобто сприяють виникненню виражених клінічних побічних ефектів у порожнині рота. До таких побічних ефектів можна віднести ксеростомію, дисгевзію (порушення смаку), гіперчутливість зубів (аж до фантомного зубного болю), кровоточивість ясен, появу виразок на слизовій оболонці, геморагічні мукозити і герпетичні, бактеріальні та грибові інфекції. Окремі джерела вводять поняття вторинної стоматотоксичності при хіміотерапії, до такого явища відносять виражені порушення в порожнині рота. Поряд із тим сильні болі і дискомфорт у порожнині рота можуть порушувати функцію харчування, порушувати загальний стан пацієнта, аж до підвищення температури тіла. В окремих клінічних випадках інтенсивність запальних процесів у порожнині рота і ротоглотці унеможлиблює прийом пацієнтами їжі взагалі. Такі тяжкі ускладнення можуть виникати при одночасному використанні хіміо- та радіотерапії, наприклад, при лікуванні аденокарцином носоглотки. В окремих і складних випадках такі пацієнти потребують зондового харчування [24, 25].

Незважаючи на те, що всі хіміотерапевтичні протипухлинні препарати можуть викликати мукозити, для

окремих засобів така побічна дія може вважатися специфічною. Відповідно, виражену стоматотоксичну дію мають наступні речовини: актиноміцин D, амсакрин, блеоміцин, хлорамбуцил, цисплатин, цитарабін, дунорубіцин, доцетаксел, доксорубіцин, етопозид, 5-фторурацил, метотрексат, мітоксантрон, плікаміцин, тіогуанін, вінбластин та віндезин [26].

Обов'язковість стоматологічних обстежень перед протипухлинною хіміотерапією

Як показує клінічна практика, розвиток більшості ускладнень в порожнині рота і побічні дії протипухлинної хіміотерапії пов'язані з такими станами, як наявна внутрішньокісткова патологія, неякісно obtуровані кореневі канали депульпованих зубів, наявні хронічні неліковані парадонтопатії і запалення слизової оболонки. Інфекція із нелікованих каріозних зубів і таких, що уражені хронічним періодонтитом, наявність джерел хронічної інфекції в кістковій тканині — запальні кісти та ін. можуть викликати небезпечні для життя септичні стани у пацієнтів на протипухлинній хіміотерапії. Активізація такої інфекції може навіть стати причиною припинення курсу хіміотерапії, зробити компромісними результати лікування злоякісної пухлини. Стоматити при хіміотерапії супроводжуються частковим відшаруванням епітелію слизової оболонки порожнини рота, яка стає вразлива до інфікування наявною в порожнині рота мікрофлорою. В таких зонах часто приєднуються бактеріальна, вірусна і/або грибкова інфекції. Болісні інфіковані генералізовані ураження слизової оболонки порожнини рота можуть стати причиною переривання протокольної протипухлинної хіміотерапії або призвести до хроніосепсису [27].

Тому метою стоматологічного обстеження перед хіміотерапією є виявлення наявних або потенційних вогнищ інфекції в порожнині рота. Саме тому контроль і усунення джерел стоматогенної інфекції має бути проведено до початку хіміотерапії, що значно підвищить сприйнятливості пацієнта до хіміотерапії і дозволить уникнути переривання протоколу лікування. Тоді як неконтрольована інфекція порожнини рота та епізодичні лихоманки невідомого походження під час хіміотерапії можуть спричинити перерви і передчасне припинення хіміотерапії.

Гігієна порожнини рота на етапі протипухлинної хіміотерапії

Враховуючи сказане вище, пацієнти, які переносять протипухлинну хіміотерапію, повинні бути поінформованими про важливість для них дотримання гігієни порожнини рота, такі пацієнти мають бути забезпечені докладними інструкціями щодо індивідуальної гігієни порожнини рота, більш ефективно буде провести для них гігієнічне навчання:

- 1) пацієнти із повними та частковими знімними протезами повинні як мінімум один раз на добу їх знімати, чистити за допомогою зубної щітки і питної соди та залишати їх на 30 хв у розчинах антисептиків;
- 2) не можна залишати протези в порожнині рота під час сну або за наявності подразнень чи запальних змін на слизовій оболонці порожнини рота;
- 3) обережно використовувати зубні флоси без додаткового травмування маргінального пародонта і міжзубних сосочків;
- 4) для чищення зубів використовувати м'які та ультрам'які зубні щітки із зубними пастами без сильнодіючих активних речовин;
- 5) таким пацієнтам доцільно застосовувати фторвмісні ополіскувачі порожнини рота, бажано у вечірній час;
- 6) помірно використовувати ополіскувачі на основі хлоргексидину біглюконату;
- 7) не використовувати зубні еліксири та інші засоби гігієни порожнини рота на спиртовій основі;
- 8) не користуватися зубочистками;
- 9) уникати вживання абразивних і надмірно гострих продуктів харчування [4].

Особливості проведення стоматологічних лікувальних маніпуляцій під час протипухлинної хіміотерапії

Під час проведення протипухлинної хіміотерапії у пацієнтів можуть виникати явища селективного та загального імунодефіциту, тому стоматологічна інфекція або лікування можуть мати серйозні наслідки. Як уже було написано вище, перед будь-яким хірургічним стоматологічним втручанням необхідно консультиватися з онкологом. Як правило, пацієнти із задовільним станом гігієни порожнини рота і ті, які перебувають на спостереженні у лікаря-стоматолога під час хіміотерапевтичного лікування, мають менше ускладнень і побічних ефектів від комплексного лікування.

Проведення стоматологічних маніпуляцій і втручань, яких неможливо уникнути, повинно відповідати наступним вимогам. Заходи лікарської профілактики і лікування пародонтопатій в ідеалі повинні виконуватися до призначення хіміотерапії або після завершення комплексного онкологічного лікування. Для пацієнтів із лейкозами пародонтальна терапія має бути відстрочена до настання стадії ремісії основного захворювання з огляду на високі ризики кровотеч.

Лікування патології періапикальних тканин повинно бути проведено до призначення хіміотерапії, якщо є можливість. Повторні ендодонтичні маніпуляції та депульпування зубів можуть бути проведені і під час хіміотерапії за наступних умов: 1) атрауматичність методики; 2) достатні показники зсідання крові, що дозволяє проводити маніпуляції з тканинами; 3) відоме лейкоцитарне число, і його рівень достатній; 4) відсутні заперечення і застереження лікуючого лікаря-онколога.

Ендодонтичне лікування онкологічно хворого пацієнта на етапі хіміотерапії має наступні особливості:

- 1) коффердам має бути встановлений атрауматично — кламери Клампа не повинні травмувати маргінальний пародонт, тому навіть допускають створення додаткових борозенок на емалі зубів для атрауматичної установки кламерів;
- 2) щадне ендодонтичне лікування — механічна обробка корневих каналів, не доходячи до верхівки;
- 3) за можливості — уникати місцевої анестезії, і безпечно її проведення за потреби;

4) переважно застосовувати девітальні методи лікування пульпів із використанням муміфікуючих засобів. Усі інвазивні стоматологічні маніпуляції бажано завершити до початку протипухлинної хіміотерапії, дефекти твердих тканин зубів повинні бути відновлені за допомогою тимчасових або постійних реставрацій. Повсякденні інвазивні процедури, такі як місцева анестезія, установка кофердаму або кільцевих і контурних матриць, можуть викликати ускладнення у пацієнта, який перебуває на хіміотерапії внаслідок наявного імунodefіциту.

Видалення зубів має бути проведено до початку хіміотерапії. За наявності життєвих показань видалення зубів може проводитися і під час протипухлинної хіміотерапії, проте таке втручання має бути максимально щадним і комірка видаленого зуба повинна бути або ушита наглухо, або перманентно затампована. Звичайно ж перед видаленням зуба необхідно виконати коагулограму, дослідити рівень тромбоцитів крові і час кровотечі. В ряді випадків підготовка до такого видалення може навіть супроводжуватися переливанням тромбоцитарної маси. За наявності показань лікуючий онколог навіть може відійти від протоколу лікування для стабілізації показників гемостазу перед видаленням зубів у такого пацієнта. Поновлення хіміотерапії можливе при позитивній динаміці загоєння післяопераційних ран.

За наявності у пацієнтів ортопедичних конструкцій у порожнині рота такі одиниці потребують особливої підготовки у пацієнтів, яким запланована хіміотерапія. Знімні протези повинні бути відполірованими і звільненими від усіх заглибин і гострих країв, додатково можна виконати очищення таких протезів в ультразвуковій ванночці. Пацієнту доцільно замочувати їх щоночі в розчинах антисептиків. За наявності джерел хронічної інфекції в порожнині рота у пацієнта необхідно узгодити із лікуючим онкологом призначення профілактичної антибіотикотерапії, оскільки у таких пацієнтів наявні вищі ризики суперінфекції [4].

Пристрої судинного доступу

Часто онкологічні пацієнти мають встановлені пристрої постійного венозного доступу — катетери в центральних або периферичних венах для неодноразового введення рідин, медикаментів, компонентів крові, хіміотерапії або парентерального харчування. Місце встановлення такого пристрою є зоною підвищеного ризику для пацієнта в плані інфікування та ін. Тому будь-якому пацієнту з постійним катетером перед інвазивними стоматологічними процедурами необхідно проводити профілактичну антибіотикотерапію. Інвазивні стоматологічні маніпуляції можуть викликати бактеріємію, перед настанням якої мікроорганізми порожнини рота інфікують тканини, що оточують імплантований пристрій або клапани серця, у таких пацієнтів є підвищений ризик розвитку бактеріального ендокардиту [28].

Також не можна забувати про взаємодію протипухлинних хіміопрепаратів із іншими препаратами, наприклад, при спільному застосуванні метотрексату і ацетилсаліцилової кислоти (найпоширеніший нестероїдний протизапальний засіб) токсичні дії метотрексату можуть посилитися. У пацієнтів, які отримують блеоміцин, змінюється функція легень, і, відповідно, у них складно проводити інгаляційний наркоз. Призначення бісфосфонатів (памідронат і золедронові кислота) і кортикостероїдів може викликати у онкологічних хворих системну гіперкальціємію. Окрім порушення мінерального обміну, у таких пацієнтів можуть виникати асептичні некрози щелепних кісток при проведенні стоматологічного лікування. Тому видалення зубів, пародонтологічні операції та дентальна імплантація для пацієнтів, які приймають бісфосфонати, є ризикованими процедурами.

Для пацієнтів на хіміотерапії, які також приймали синтетичні глюкокортикоїди, було доведено вищий ризик виникнення ішемічних некрозів кістки (в тому числі щелеп). Особливо для препаратів паклітаксел і доцетаксел.

Стосовно хлоргексидину біглюконату, то його тривалого використання для полоскання порожнини рота у онкологічних хворих доцільно уникати. Клінічний ефект його є сумнівним, достатньо ефективним може виявитися полоскання розчином питної соди. Також тривале використання хлоргексидину в порожнині рота сприяє колонізації ротоглотки грамнегативною мікрофлорою.

До того ж комерційні композиції хлоргексидинових ополіскувачів порожнини рота часто містять етиловий спирт, який у онкологічних пацієнтів викликає мукозити [29–31].

Висновок

Отже, надання стоматологічної допомоги пацієнтам із супутніми онкологічними захворюваннями є особливим питанням стоматології. Переважна більшість фахівців більше володіють інформацією щодо надання стоматологічної допомоги пацієнтам із пухлинами голови та шиї, проте щодо ведення пацієнтів із іншими локалізаціями пухлин таке питання є недостатньо висвітленим у профільній літературі.

Проведення протипухлинної терапії активно впливає на роботу всіх органів і систем пацієнта, і для уникнення можливих ускладнень до початку хіміотерапії необхідно завершити стоматологічну санацію.

Проведення щоденних стоматологічних маніпуляцій у пацієнтів на протипухлинній хіміотерапії несе ризик розвитку доволі грізних ускладнень і потребує тісної співпраці лікаря-стоматолога і онколога, тобто мультидисциплінарного підходу.

Конфлікт інтересів. Авторський колектив цієї статті засвідчує відсутність конфліктів інтересів, пов'язаних із написанням та оприлюдненням цієї статті в фахових і спеціалізованих виданнях України.

Список літератури

1. Бюлетень Національного канцер-реєстру № 14 «Рак в Україні, 2011–2012». — К.: Національний інститут раку, 2013. — 120 с.
2. Чернова О.В. Уход за онкологическими больными. Серия «Медицина для вас» / О.В. Чернова. — Ростов н/Д: Феникс, 2002. — 224 с.
3. Ковальчук А.Ю. Характеристика соціально-демографічної ситуації та соціально значущих захворювань в Україні / А.Ю. Ковальчук // Укр. мед. часопис. — 2004. — № 1(99). — С. 29-33.
4. Jayachandran A.L. Oral candidiasis among cancer patients attending a tertiary care hospital in chennai, South India: An evaluation of clinicomycological association and antifungal susceptibility pattern / A.L. Jayachandran, R. Katragadda, R. Thyagarajan et al. // *Can. J. Infect. Dis. Med. Microbiol.* — 2016. — e.8758461. — Doi: 10.1155/2016/8758461.
5. Gupta N. Radiation-induced dental caries, prevention and treatment — a systematic review / N. Gupta, M. Pal, S. Rawat et al. // *Natl. J. Maxillofac. Surg.* — 2015. — Vol. 6(2). — P. 160-166.
6. Schellongowski P. Intensive care for cancer patients. An interdisciplinary challenge for cancer specialists and intensive care physicians / P. Schellongowski, M. Kiehl, M. Kochanek et al. // *MEMO — Magazine of European Medical Oncology.* — 2016. — Vol. 9, № 1. — P. 39-44.
7. Gupta A. Dental Awareness among Parents and Oral Health of Paediatric Cancer Patients Receiving Chemotherapy / A. Gupta, M. Marwaha, K. Bansal et al. // *J. Clin. Diagn. Res.* — 2016. — Vol. 10(5). — P. 92-95.
8. Rothstein J.P. Cancer chemotherapy and oral care / J.P. Rothstein // *Dent. Today.* — 2004. — Vol. 23(12). — P. 86-91.
9. Sun Y. Plasticity of Myeloid Cells during Oral Barrier Wound Healing and the Development of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw / Y. Sun, K. Kau, K. Kanayama et al. // *J. Biol. Chem.* — 2016. — № 8. — P. 9-14. — jbc.M116.735795.
10. Senturk M.F. Oncologists awareness about bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws / M.F. Senturk, E. Cimen, A.M. Tuzuner Oncul et al. // *J. Pak. Med. Assoc.* — 2016. — Vol. 66(7). — P. 880-883.
11. Dajani A.S. Prevention of bacterial endocarditis. Recommendations by the American Heart Association / A.S. Dajani, K.A. Taubert, W. Wilson et al. // *Circulation.* — 1997. — Vol. 96. — P. 358-366.
12. Delahaye F. Systematic Search for Present and Potential Portals of Entry for Infective Endocarditis / F. Delahaye, A. M'Hammedi, B. Guerpillon et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2016. — Vol. 67(2). — P. 151-158.
13. Marx R.E. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic / R.E. Marx // *J. Oral Maxillofac. Surg.* — 2003. — Vol. 61. — P. 1115-1117.
14. Marymont J.V. Osteonecrosis of bone associated with combination chemotherapy without corticosteroids / J.V. Marymont, E.E. Kaufman // *Clin. Orthop.* — 1986. — Vol. 204. — P. 150-153.
15. Wang J. Osteonecrosis of the jaws associated with cancer chemotherapy / J. Wang, N.M. Goodger, M.A. Pogrel // *J. Oral Maxillofac. Surg.* — 2003. — Vol. 61. — P. 1104-1107.
16. Gebhard K.L. Relationship between systemic corticosteroids and osteonecrosis / K.L. Gebhard, H.I. Maibach // *Am. J. Clin. Dermatol.* — 2001. — Vol. 2. — P. 377-388.
17. Ruggiero S.L. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases / S.L. Ruggiero, B. Mehrotra, T.J. Rosenberg et al. // *J. Oral Maxillofac. Surg.* — 2004. — Vol. 62. — P. 527-534.
18. Tarassoff P. Avascular necrosis of the jaws: risk factors in metastatic cancer patients / P. Tarassoff, K. Csermak // *J. Oral Maxillofac. Surg.* — 2003. — Vol. 61. — P. 1238-1239.
19. Hashemi A. Mouth-rinses for the prevention of chemotherapy induced oral mucositis in children: a systematic review / A. Hashemi, Z. Bahrololoumi, Y. Khaksar // *Iran J. Ped. Hematol. Oncol.* — 2015. — Vol. 5(2). — P. 106-112.
20. Patil K. Use of Curcumin Mouthrinse in Radio-Chemotherapy Induced Oral Mucositis Patients: A Pilot Study / K. Patil, M.V. Guledgud, P.K. Kulkarn et al. // *J. Clin. Diagn. Res.* — 2015. — Vol. 9(8). — P. 59-62.
21. Diaz-Sanchez R.M. Double-blind, randomized pilot study of bioadhesive chlorhexidine gel in the prevention and treatment of mucositis induced by chemoradiotherapy of head and neck cancer / R.M. Diaz-Sanchez, J. Pachón-Ibáñez, F. Marín-Conde et al. // *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal.* — 2015. — Vol. 20(3). — P. 378-385.
22. Padmini C. Oral and dental considerations in pediatric leukemic patient / C. Padmini, K.Y. Bai // *ISRN Hematol.* — 2014. — e.2014:895721. — Doi: 10.1155/2014/895721.
23. Kostler W.J. Oral mucositis complicating chemotherapy and/or radiotherapy: options for prevention and treatment / W.J. Kostler et al. // *CA Cancer J. Clin.* — 2001. — Vol. 51(5). — P. 290-315.
24. Bulacio L. Oral infections caused by yeasts in patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy. Identification of the yeasts and evaluation of their antifungal susceptibility / L. Bulacio, M. Paz, S. Ramadán et al. // *J. Mycol. Med.* — 2012. — Vol. 22(4). — P. 348-53.
25. Dodd M.J. Randomized clinical trial of the effectiveness of 3 commonly used mouthwashes to treat chemotherapy-induced mucositis / M.J. Dodd, S.L. Dibble, C. Miaskowski et al. // *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* — 2000. — Vol. 90. — P. 39-47.

26. Morrison V.A. Immunosuppression associated with novel chemotherapy agents and monoclonal antibodies / V.A. Morrison // *Clin. Infect. Dis.* — 2014. — Vol. 59(Suppl. 5). — P. 360-364.
 27. Emmanouilides C. Opportunistic infections in oncologic patients / C. Emmanouilides, J. Glaspy // *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* — 1996. — Vol. 10. — P. 841-860.
 28. Longuet P. Venous access port-related bacteremia in patients with acquired immunodeficiency syndrome or cancer: the reservoir as a diagnostic and therapeutic tool / P. Longuet, M.C. Douard, G. Arlet // *Clin. Infect. Dis.* — 2001. — Vol. 32(12). — P. 1776-1783.
 29. Raybould T.P. Emergence of gram-negative bacilli in the mouths of bone marrow transplant recipients using chlorhexidine mouthrinse / T.P. Raybould, A.D. Carpenter, G.A. Ferretti et al. // *Oncol. Nurs. Forum.* — 1994. — Vol. 21. — P. 691-696.
 30. Mutluay Yayla E. Sage tea-thyme-peppermint hydrosol oral rinse reduces chemotherapy-induced oral mucositis: A randomized controlled pilot study / E. Mutluay Yayla, N. Izgu, L. Ozdemir et al. // *Complement Ther. Med.* — 2016. — Vol. 27. — P. 58-64.
 31. Akhavan Karbassi M.H. Randomized double-blind placebo controlled trial of propolis for oral mucositis in patients receiving chemotherapy for head and neck cancer / M.H. Akhavan Karbassi, M.F. Yazdi, H. Ahadian // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* — 2016. — Vol. 17(7). — P. 3611-3614.
-