

Нарушения вкусовой чувствительности у детей, излеченных от гемобластозов: анализ распространенности и возможных причин

А.Ю.Вашура¹, Е.В.Жуковская¹, Т.А.Ковтун¹, Ю.А.Обухов¹, С.С.Лукина¹, А.И.Хавкин^{2,3,4}

¹Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачёва Минздрава России, Москва, Российская Федерация;

²Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области, Москва, Российская Федерация;

³Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. Ю.Е.Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова, Москва, Российская Федерация;

⁴Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Российская Федерация

Цель. Изучить структуру нарушений вкусовой чувствительности и возможные факторы риска их развития у детей с гемобластозами после окончания лечения.

Пациенты и методы. Исследование ретроспективное. Включены данные 54 детей, прошедших реабилитацию в лечебно-реабилитационном научном центре (ЛРНЦ) «Русское поле» Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачёва. Группа сравнения сформирована из 216 пациентов ЛРНЦ общей когорты с гемобластозами. Метод исследования вкусовой чувствительности: ГОСТ ISO 3972-2014 (сладкий, соленый, горький, кислый вкусы). Анализировались данные стоматологического осмотра, консультации невролога, время после окончания основного лечения, тканевый состав тела (жировая и безжировая масса).

Результаты. 64,8% детей имели нутритивные нарушения, 48,1% – избыток жировой массы. 7,5% детей имели тотальную дисгевзию, 24,1% – нарушения ощущения к трем вкусам, 24,1% – к двум, 44,3% – к одному. Больше всего агевзий к горькому (26%), гипергевзий – к кислому (20% детей). Достоверной связи со временем после окончания лечения не получено.

Заключение. Выявлены статистически значимые различия между основной группой и группой сравнения в зависимости от изучаемых факторов риска. Для получения высокодостоверных результатов целесообразно проведение проспективных исследований в группах большей численности.

Ключевые слова: дети, нарушения вкусовой чувствительности, злокачественные новообразования, гемобластозы, нутритивный статус, токсическая нейропатия, стоматологический статус

Для цитирования: Вашура А.Ю., Жуковская Е.В., Ковтун Т.А., Обухов Ю.А., Лукина С.С., Хавкин А.И. Нарушения вкусовой чувствительности у детей, излеченных от гемобластозов: анализ распространенности и возможных причин. Вопросы детской диетологии. 2022; 20(4): 61–69. DOI: 10.20953/1727-5784-2022-4-61-69

Taste disorders in children treated for hemoblastosis: analysis of prevalence and possible causes

A.Yu.Vashura¹, E.V.Zhukovskaya¹, T.A.Kovtun¹, Yu.A.Obukhov¹, S.S.Lukina¹, A.I.Khavkin^{2,3,4}

¹Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation;

²Research Clinical Institute of Childhood, Ministry of Health of the Moscow Region, Moscow, Russian Federation

³Academician Yu.E.Veltishev Research and Clinical Institute for Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation;

⁴Belgorod State National Research University, Belgorod, Russian Federation

Для корреспонденции:

Вашура Андрей Юрьевич, кандидат медицинских наук, заведующий отделом научных основ питания и нутритивно-метаболической терапии Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачёва

Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1
Телефон: (495) 287-6570, доб. 2193
E-mail: avashura@gmail.com
ORCID: 0000-0002-4296-3345

Статья поступила 02.06.2022 г., принята к печати 28.09.2022 г.

© Издательство «Династия», 2022

Тел./факс: +7 (495) 660-6004, e-mail: red@phdynasty.ru, www.phdynasty.ru

For correspondence:

Andrey Yu. Vashura, MD, PhD, Head of the Department of Scientific Basis for Nutrition and Nutritional and Metabolic Therapy, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology

Address: 1 Samora Mashel str., Moscow, 117997, Russian Federation
Phone: (495) 287-6570, ex. 2193
E-mail: avashura@gmail.com
ORCID: 0000-0002-4296-3345

The article was received 02.06.2022, accepted for publication 28.09.2022

Objective. To study the structure of taste disorders and possible risk factors of their development in children after the end of hemoblastosis treatment.

Patients and methods. This retrospective study included data on 54 children who underwent rehabilitation in the Treatment and Rehabilitation Research Center “Russkoe Pole” of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology. A comparison group was formed of 216 patients with hemoblastosis. Taste sensitivity analysis method: GOST (All-Union State Standard) ISO 3972-2014 (sweet, salty, bitter, sour tastes). Results of the dental examination and consultation with a neurologist, time after the end of treatment, and body composition (body fat and lean body mass) were analyzed.

Results. It was found that 64.8% of children had nutritional disorders, 48.1% – excess body fat, 7.5% – severe dysgeusia, 24.1% – impaired sensitivity to three tastes, 24.1% – to two tastes, and 44.3% – to one taste. Ageusia to bitter taste (26%) and hypergeusia to sour taste (20%) were the most common. No significant correlation with the time after the end of treatment was obtained.

Conclusion. Statistically significant differences were found between the study group and the comparison group depending on the investigated risk factors. To obtain highly significant results, it is advisable to conduct prospective studies in larger patient groups.

Key words: children, taste disorders, malignant neoplasms, hemoblastosis, nutritional status, toxic neuropathy, dental status

For citation: Vashura A.Yu., Zhukovskaya E.V., Kovtun T.A., Obukhov Yu.A., Lukina S.S., Khavkin A.I. Taste disorders in children treated for hemoblastosis: analysis of prevalence and possible causes. *Vopr. det. dietol. (Pediatric Nutrition)*. 2022; 20(4): 61–69. (In Russian). DOI: 10.20953/1727-5784-2022-4-61-69

Проведение противоопухолевой терапии сопровождается развитием токсических проявлений, в том числе связанных со стоматогнатической системой, которые способствуют снижению качества жизни пациентов. Наиболее частыми осложнениями в полости рта являются мукозит, дисгевзия, кровоточивость десен, ксеростомия и другие местные осложнения, нарушающие системный гомеостаз [1].

Хемосенсорные чувства вкуса и запаха необходимы для жизни человека. Восприятие вкуса опосредовано рецепторными клетками вкусовых луковиц на дорсальной и заднелатеральной поверхностях языка, а также на эпителиальной поверхности ротоглотки и гортани. Слюна играет ключевую роль в контакте пищевых раздражителей с рецепторными клетками. Именно благодаря им человек способен воспринимать вкус [2]. Важную роль в реализации вкусовых ощущений играет и микробиота полости рта и пищеварительного тракта [3]. Микроорганизмы этих эпителиев участвуют в физиологических и метаболических процессах, включая модуляцию аппетита и регулирование энергетических потоков в организме хозяина. Бактерии и их метаболиты работают согласованно с хемосенсорными сигнальными путями, влияя как на краткосрочное, так и на долгосрочное пищеварение. Ощущение питательных веществ и вкуса специализированными клетками-рецепторами, связанными с G-белками, важно для передачи сигналов от поступающих в организм нутриентов, оптимизации питания, а также для профилактики и лечения ряда заболеваний, в частности ожирения, диабета и ассоциированных с ними метаболических нарушений. Кроме того, метаболиты бактерий взаимодействуют со специализированными рецепторными клетками, экспрессируемыми эпителием кишечника, что приводит к изменениям вкуса и аппетита в ответ на питательные вещества [3, 4]. Сигналы через афферентные нервные волокна достигают ствола мозга. Вкусовые рецепторы обновляются каждые 10 дней [2,5]. Основные модальности вкуса включают сладкий, кислый, соленый, горький и умами (пикантность продуктов, богатых белком), а также, возможно, жирный и металлический вкусы [6].

В настоящее время выделяют следующие разновидности изменения вкусовой чувствительности: агевзия – потеря способности ощущать отдельный вкус (или все основные вкусы – тотальная агевзия); гипогевзия – снижение способ-

ности ощущать вкусы; дисгевзия – нарушение восприятия вкуса при наличии вкусового стимула или при полном его отсутствии. Отдельно выделяют парагевзию (как разновидность дисгевзии) – ошибочное восприятие одного вкусового ощущения вместо другого.

Специфическая терапия гемобластозов (злокачественных опухолей кроветворных тканей) варьирует по составу, режиму и дозам препаратов и облучения – в зависимости от основного протокола лечения, наличия рецидива опухоли, степени риска заболевания. Химиотерапия вызывает дисгевзию посредством цитотоксического повреждения быстро делящихся вкусовых и обонятельных рецепторов [7]. Цитостатики могут вызывать горечь, попадая через жидкость десневой борозды (ротовая жидкость) или диффундируя из капилляров к рецепторным клеткам [8]. Нарушение выработки слюны и слизи с высокой вероятностью влияет на вкус через развитие орального мукозита, сухости во рту и кариеса [9]. Лучевая терапия (ЛТ) может повреждать сенсорные рецепторы в зависимости от области облучения [10]. Функция слюнных желез частично нарушается при ЛТ головы и шеи. Это способно вызвать гипосаливацию и сухость во рту, что может привести к снижению вкуса из-за ограниченной доставки химических стимуляторов к рецепторам [11]. Yamashita et al. [12] было высказано предположение, что минимальная доза облучения, способная вызвать нарушение вкуса, составляет 15–30 Гр. В других исследованиях существенных различий между обычной и гиперфракционированной ЛТ обнаружено не было [13], хотя ЛТ с модулированной интенсивностью, сохраняющей околоушные железы, была связана с улучшением потребления пищи после лечения [14]. По данным продольного исследования Lin et al. [15], зарегистрированная распространенность нарушений вкуса при раке составляет до 70%.

Этиология нарушений вкуса после окончания противоопухолевой терапии до конца не изучена. Было предложено несколько механизмов. К ним относятся механические, например обструкция слюнных желез; неврологические, например нарушения иннервации, и метаболические [6]. Вкусовые ощущения у онкологических больных влияют на качество жизни и ухудшают потребление пищи, что может иметь более широкие последствия, заключающиеся в потере веса и нарушении питания [16].

Хотя клетки рецепторов вкуса и запаха регулярно обновляются, лечение гемобластозов может привести к необратимому повреждению этих клеток из-за изменений в структуре рецепторных клеток, уменьшения их количества, повреждения нервов или повреждения слюнных желез, вызывающего гипосаливацию [17]. Диагностика и лечение нарушений вкуса должны проводиться с учетом результатов комплексного обследования [18].

Преодоление токсических последствий противоопухолевой терапии обеспечивается проведением реабилитации на всех этапах лечения и после ее окончания [19, 20]. Исследований, посвященных нарушению вкусовых ощущений у детей со гемобластозами и злокачественными новообразованиями (ЗНО) в целом, критически мало [21, 22].

На основании данных литературы сформирована гипотеза о повышенном риске развития нарушений вкуса у пациентов с ЗНО после завершения противоопухолевой терапии, имеющих нарушения нутритивного статуса, проявления токсической нейропатии, облучения центральной нервной системы, поражений органов ротовой полости (кариозного процесса), которую мы решили проверить на выборке детей с гемобластозами.

Цель работы: изучить структуру нарушений вкусовой чувствительности и возможные факторы риска их развития у детей с гемобластозами после окончания лечения.

Пациенты и методы

Было проведено одноцентровое наблюдательное ретроспективное исследование. Набор пациентов осуществлен в лечебно-реабилитационном научном центре «Русское поле» (ЛРНЦ РП) Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачёва. В исследуемую группу включены 54 пациента, проходившие реабилитацию с августа 2018 г. по октябрь 2019 г. включительно. Группа сравнения сформирована из 216 пациентов общей когорты с гемобластозами, которые также проходили реабилитационные мероприятия в ЛРНЦ РП ранее (2016–2018 гг.) и которым диагностика вкусовой чувствительности не проводилась.

Критерии включения пациентов были следующими:

- прохождение курса реабилитации в ЛРНЦ РП;
- основной диагноз: острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), неходжкинские лимфомы;
- завершена противоопухолевая терапия (в том числе поддерживающая) к моменту поступления;
- возраст на момент поступления 5 лет и старше;
- ребенку успешно (с получением однозначных данных) проведен анализ вкусовой чувствительности;
- получены данные состава тела методом биоимпедансометрии в ходе госпитализации;
- в течение последних 6 мес. консультирован неврологом;
- в течение последней госпитализации в ЛРНЦ РП осмотрен стоматологом.

Критерии невключения пациентов в исследование: возраст младше 5 лет, неврологический дефицит, ограничивающий контакт с пациентами.

Вышеописанные данные анализировались ретроспективно, они были получены в результате рутинного обследования в ходе госпитализации. Сформирована база данных на основе анамнеза (сведения из истории болезни), анализировалась информация о стоматологическом статусе, неврологических нарушениях и особенности вкусовосприятия. Анализировались результаты рутинного стоматологического обследования: осмотр врача – детского стоматолога предусматривал расчет индекса КПУ (кариес, пломба, удаление) [23].

Учитывая возможное поражение нервной системы под воздействием противоопухолевой терапии с развитием поражений вкусового анализатора [24, 25], проанализированы результаты консультативного осмотра врача-невролога. Неврологические нарушения фиксировались по имеющимся заключениям невролога в интервале 6–12 мес. до обследования, то есть оценивалось возможное влияние терапии на неврологический статус и функционирование вкусового анализатора.

Для исследования вкусовой чувствительности (возможностей восприятия и дифференцировки) использовалась модификация метода исследования вкусовой чувствительности «Межгосударственный стандарт: Метод исследования вкусовой чувствительности ГОСТ ISO 3972-2014». Исследование включало в себя определение возможности дифференцировки (идентификации) четырех основных вкусов (соленого, горького, сладкого и кислого). Использовался раствор в стандартном разведении (табл. 1). Для приготовления растворов использовалась детская вода «ФрутоНяня», которая обладает высокими показателями безопасности и является низкоминерализованной. Перед исследованием все пациенты проходили предварительный опрос на возможность когнитивного распознавания вкусов, дабы исключить ложные результаты оценки.

Для оценки тканевого состава тела использовалась двухкомпонентная модель (жировая и безжировая масса тела) с помощью биоимпедансного анализа, который осуществляли с помощью прибора ABC-02 («Медасс», Москва). Обследование проводили по стандартной схеме при частоте зондирующего тока 50 кГц, в положении пациентов лежа на спине с наложением адгезивных одноразовых измерительных электродов в области правых лучезапястного и голеностопного суставов. В анализ были включены данные жировой массы (ЖМ) тела, безжировой массы (БЖМ) тела.

Таблица 1. Испытательные растворы для идентификации вкусов

Table 1. Solutions for the taste identification test

| Вкусы / Tastes | Эталонное вещество / Reference substance | Регистрационный номер CAS / CAS registry number | Концентрация в стандартном разведении, г/дм ³ / Standard dilution concentration, g/dm ³ |
|------------------|--|---|---|
| Кислый / Sour | Лимонная кислота / Citric acid | 77-92-9 | 0,28 |
| Горький / Bitter | Кофеин / Caffeine | 58-08-2 | 0,195 |
| Соленый / Salty | Хлорид натрия / Sodium chloride | 7647-14-5 | 1,19 |
| Сладкий / Sweet | Сахароза / Sucrose | 57-50-1 | 5,76 |

Таблица 2. Сводная характеристика полученной выборки детей

Table 2. Summary characteristics of the obtained patient cohort

| Показатель / Parameter | Значение / Value |
|---|--|
| Пол, n (%) / Sex, n (%) | |
| Девочки / Female | 22 (40,7) |
| Мальчики / Male | 32 (59,3) |
| Возраст, лет / Age, years | |
| Медиана (min–max) / Median (min–max) | 10 лет 6 мес. (6 лет 1 мес. – 16 лет 8 мес.) / 10 years 6 months (6 years 1 month – 16 years 8 months) |
| Время ремиссии, лет / Remission, years | |
| Медиана (min–max) / Median (min–max) | 4,6 (1–11,4) |
| Дети с ранее подтвержденными неврологическими диагнозами ¹ , n (%) / Children with previously confirmed neurological diagnoses ¹ , n (%) | 21 (38,9) |
| Нутритивный статус ² , n (%) / Nutritional status ² , n (%) | |
| Норма / Normal | 19 (35,2) |
| Избыток жировой массы / Excess body fat | 26 (48,1) |
| Дефицит безжировой массы / Reduced lean body mass | 9 (16,7) |
| Стоматологический осмотр (осмотр, индекс КПУ) / Dental examination (examination, DMFT index) | 54 (100%) |
| ¹ диагнозы зафиксированы в истории болезни / diagnoses are recorded in the medical history; | |
| ² нутритивный статус оценивался по двухкомпонентной модели состава тела / nutritional status was assessed using a two-component model of body composition. | |

Данные заполнялись и представлялись в табличном формате Microsoft Office Excel, использовались назначенные критериальные качественные признаки и количественные значения исследуемых показателей. Для статистической обработки использовались методы χ^2 , точный критерий Фишера (для сравнения частоты качественных признаков) и U-критерий Манна–Уитни (для сравнения распределения признаков в подгруппах).

Результаты исследования и их обсуждение

По критериям включения в исследуемую группу вошли 54 ребенка с гемобластозами (из них с ОЛЛ – 46, с лимфо-

мами – 8). Дети с ОЛЛ получали терапию по протоколам МБ (Москва-Берлин; Российская исследовательская группа по лечению ОЛЛ) и БФМ (BFM, Берлин-Франкфурт-Мюнстер; немецкая исследовательская группа по изучению ОЛЛ), с лимфомами – по протоколу БФМ. Характеристика полученной выборки представлена в табл. 2.

По данным первоначального дескриптивного анализа выявлено, что нормальный нутритивный статус по тканевому соотношению имели лишь 35,2% обследованных детей (табл. 2). 35 (64,8%) детей имели нутритивные нарушения: 48,1% – избыток ЖМ, 16,7% – дефицит БЖМ. В группе сравнения 103 (47,1%) ребенка имели нутритивные нарушения (избыток ЖМ – 41%, дефицит БЖМ – 6,1%). Частота нутритивных нарушений в целом между группами значимо отличалась, $p < 0,05$.

Проанализированы результаты чувствительности к четырем основным вкусам среди сформированной выборки детей. У 4 (7,5%) пациентов отмечалось нарушение ощущения всех определяемых вкусов, 13 (24,1%) детей имели нарушения ощущения к 3 вкусам, еще 13 (24,1%) – к 2 вкусам, 19 (44,3%) пациентов – к одному вкусу. То есть пациенты имели нарушения вкусовой чувствительности в различной комбинации. Самая большая доля агевзий (табл. 3) отмечалась на горький вкус: 26% детей просто не чувствовали его, а еще 6% имели пониженную чувствительность (гипогевзию). Агевзий к сладкому не выявлено (у 7% отмечалась гипогевзия). Снижение и потеря чувствительности к кислому и соленому была примерно одинаковой по частоте: 11% детей с гипогевзией к кислому и 17% – к соленому, 4% с агевзией к кислому и 2% – к соленому. Повышенная вкусовая чувствительность также отмечалась: самая частая – к кислому (у 20% детей), самая меньшая частота – к горькому вкусу (9%). Гипергевзия к соленому и сладкому выявлялась у 13 и 15% детей соответственно.

Отдельный интерес представила такая вкусовая инверсия, как парагевзия. Самая большая частота парагевзий отмечалась к горькому вкусу (18,5%), самая меньшая – к сладкому (6%). Парагевзия к кислому и соленому отмечалась у 17 и 15% детей соответственно. Таким образом, можно сказать, что самая большая частота нарушений приходится на инверсию именно к горькому вкусу, а самая меньшая – к сладкому. Интересно, что у 71% детей не вы-

Таблица 3. Анализ чувствительности к четырем основным вкусам

Table 3. Sensitivity analysis for the four basic tastes

| Результаты / Results | Кислый / Sour, n (%) | Горький / Bitter, n (%) | Соленый / Salty, n (%) | Сладкий / Sweet, n (%) |
|--|--|--|---|--|
| Нет нарушений / No disorders | 26 (48,1) | 22 (40,7) | 29 (53,7) | 39 (71,2) |
| Гипергевзия / Hypergeusia | 11 (20,4) | 5 (9,3) | 7 (12,9) | 8 (14,8) |
| Гипогевзия / Hypogeusia | 6 (11,1) | 3 (5,6) | 9 (16,7) | 4 (7,4) |
| Агевзия / Ageusia | 2 (3,7) | 14 (25,9) | 1 (1,9) | 0 (0,0) |
| Парагевзия, структура* / Parageusia structure* | 9 (16,7) | 10 (18,5) | 8 (14,8) | 3 (5,6) |
| | как соленый 2 / salty-like 2 непонятный 4 / unclear 4 | как кислый 5 / sour-like 5 непонятный 2 / unclear 2 | как кислый 3 / sour-like 3 как сладкий 4 / sweet-like 4 как горький 1 / bitter-like 1 непонятный 2 / unclear 2 | как соленый 1 / salty-like 1 как кислый 2 / sour-like 2 |

*описана структура парагевзий, т.е. какой вкус дети описывали при приеме указанного раствора.

*the structure of parageusia is defined, i.e., what taste the children described when taking the indicated solution.

явлено инверсий к этому вкусу. Также интересным оказалось, что дети путали вкусы (например, сладкий как кислый или соленый, кислый как соленый или горький, горький как кислый и соленый и т.д.). При этом некоторые дети ясно чувствовали вкус, но не могли его идентифицировать – более того, чаще описывали как «непонятный». Некоторые это связывали с другими ощущениями: «металлический», «травяной», «резиновый» и т.д. В табл. 3 эти парагевзии приводятся как «непонятный» вкус.

Учитывая риск развития дисгевзии у пациентов с отклонениями в соотношении компонентов тела [26, 27], проведено

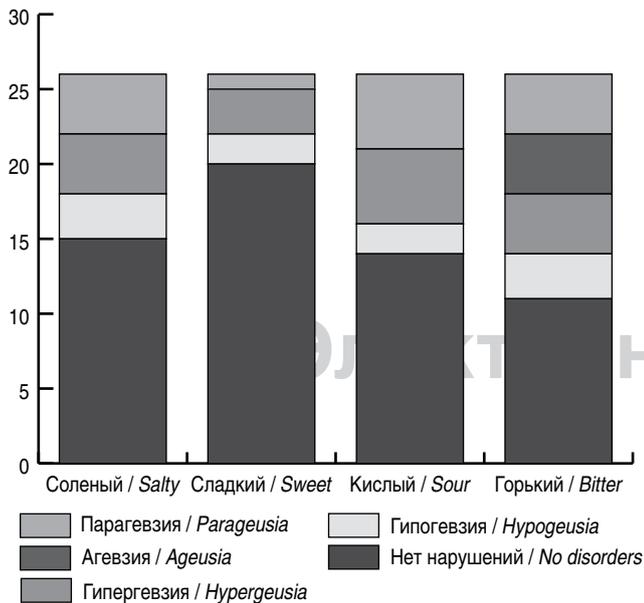


Рис. 1. Структура вкусовой чувствительности у пациентов с избытком ЖМ.
 Fig. 1. Structure of taste sensitivity in patients with excess body fat.

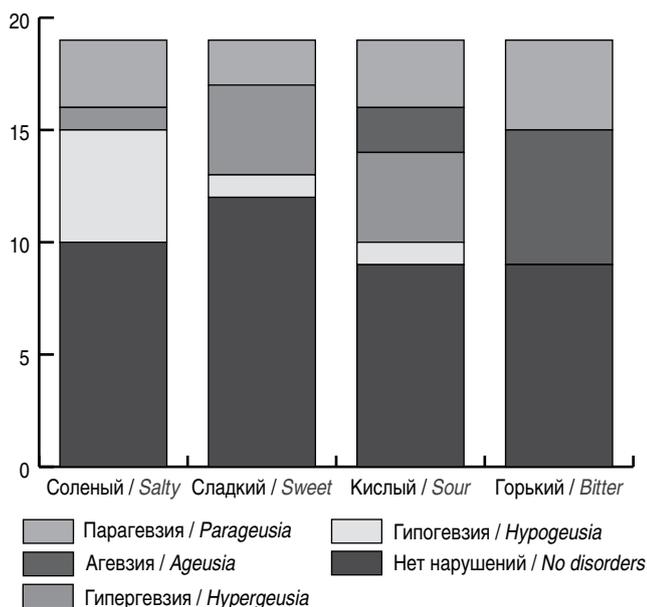


Рис. 2. Структура вкусовой чувствительности у пациентов с нормальным тканевым соотношением.
 Fig. 2. Structure of taste sensitivity in patients with normal body composition.

сравнение структуры вкусовой чувствительности у детей с избытком ЖМ (рис. 1) и нормальным (рис. 2) тканевым составом тела. Дети с дефицитом БЖМ не включались, поскольку их было мало в полученной выборке (табл. 1). Сравнение не выявило существенной разницы во вкусовых инверсиях у этих групп детей – по крайней мере, у детей с нормальным тканевым соотношением также присутствуют дисгевзии. Кроме того, большее число детей с ожирением не имели нарушений ощущения сладкого вкуса и в целом имели несколько меньше дисгевзий. С другой стороны, заметна большая частота гипергевзий у этих детей ко всем исследуемым вкусам. Однако достоверных и существенных отличий в измеряемых вкусовых нарушениях у детей с ожирением и нормальными значениями ЖМ и БЖМ не выявлено, $p > 0,05$.

Был проведен анализ частоты выявленных вкусовых инверсий у детей исследуемой группы в зависимости от наличия симптомов поражения нервной системы. По данным историй болезни у 21 (38,9%) ребенка с момента постановки ремиссии основного заболевания были диагностированы следующие состояния: F42.1, G62.0, G90.0, M54.1 и другие неврологические проблемы. В табл. 4 приведено сравнение выявленных вкусовых нарушений и детей с имеющимися нейропатиями («НП есть») и без («НП нет»). Как видно, существенная разница есть только в гипергевзии к сладкому и кислому вкусам, причем оказалось, что среди детей без нейропатий имели гипергевзию к сладкому большее количество. Частота гипергевзии к кислому была больше у детей в группе «НП есть». В остальном те или иные нарушения вкуса распределялись по группам равномерно.

В группе сравнения неврологическая патология была диагностирована у 48 (22,2%) детей, что достоверно реже, чем в исследуемой группе, $p < 0,05$.

Важно было также оценить влияние времени после установления ремиссии на имеющиеся вкусовые нарушения, тем более что в нашу выборку попали дети с весьма широким интервалом длительности ремиссии (табл. 2). Оценивали влияние длительности ремиссии двумя способами. Во-первых, сравнили группы детей с нарушениями вкусовой чувствительности и без по величине длительности ремиссии в месяцах. Уровень p превышал во всех случаях (для всех вкусов) 0,05. Во-вторых, сформировали две группы детей по величине длительности ремиссии. В 1-ю группу вошли дети с длительностью ремиссии до 5 лет ($n = 29$), во 2-ю – дети с длительностью ремиссии более 5 лет ($n = 25$). Результат сравнения частоты вкусовых нарушений в этих группах также подтвердил отсутствие статистически значимого различия между группами по величине длительности ремиссии. Другими словами, среди детей полученной выборки длительность ремиссии не влияла достоверно на характер вкусовых нарушений.

Интересно было также оценить возможное влияние краевого облучения, которым подвергалась часть детей ($n = 15$) в процессе противоопухолевого лечения, на вкусовое ощущение у наших пациентов. При сравнении этой части детей с теми, кто ЛТ не получал ($n = 39$), также не было выявлено достоверной разницы в наличии дисгевзии, $p > 0,05$.

Проанализировали возможную связь имеющихся нарушений вкусовой чувствительности со стоматологическими про-

Таблица 4. Нарушения вкусоощущения и нейропатии
Table 4. Taste disorders and neuropathies

| | Гипергевзия / Hypergeusia, n (%) | | Гипогевзия / Hypogeusia, n (%) | | Агевзия / Ageusia, n (%) | | Парагевзия / Parageusia, n (%) | |
|------------------|----------------------------------|----------------------|--------------------------------|----------------------|--------------------------|----------------------|--------------------------------|----------------------|
| | НП нет / No NP | НП есть / NP present | НП нет / No NP | НП есть / NP present | НП нет / No NP | НП есть / NP present | НП нет / No NP | НП есть / NP present |
| Сладкий / Sweet | 7 (21,2) | 1 (4,8) | 3 (9,1) | 1 (4,8) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 3 (9,1) | 0 (0,0) |
| Кислый / Sour | 5 (15,2) | 6 (28,6) | 3 (9,1) | 3 (14,3) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 5 (15,2) | 4 (19,1) |
| Горький / Bitter | 3 (9,1) | 2 (9,5) | 1 (3,0) | 2 (9,5) | 9 (27,3) | 5 (23,8) | 5 (15,2) | 5 (23,8) |
| Соленый / Salty | 4 (12,1) | 3 (14,3) | 6 (18,2) | 3 (14,3) | 1 (3,0) | 0 (0,0) | 5 (15,2) | 3 (14,3) |

«НП нет» – группа детей с отсутствием зафиксированных нейропатий, n = 33; «НП есть» – группа детей с зафиксированными нейропатиями, n = 21; % – отображен процент детей в каждой вышеописанной группе.
“No NP” – a group of children with no recorded neuropathies, n = 33; “NP present” – a group of children with recorded neuropathies, n = 21; % – percentage of children in each group described above.

блемами. Как известно, патология полости рта может напрямую влиять на вкусовые инверсии у детей [26–28]. Стоматологическая патология была выявлена у 43 детей (79,8% основной выборки). Основные диагнозы: K00.21, K00.29, K02.0, K00.9. У 38 (70,3%) пациентов с кариозным процессом имело место нарушение вкуса. Из-за незначительного числа пациентов и различающихся стоматологических патологий мы не смогли провести статистический анализ среди пациентов основной выборки. Аналогичная стоматологическая патология была диагностирована у 96 (44,4%) пациентов группы сравнения, различия в группах по частоте этой патологии достоверны ($p < 0,001$).

Учитывая особенности кариозных процессов, патологии полости рта в зависимости от поражения молочных или постоянных зубов, для объективизации результатов выделена группа детей с постоянным прикусом. Тяжесть кариозного процесса, величина КПУ варьировала от 4 до 22, корреляции с выраженностью нарушений вкуса не найдено (табл. 5).

Нарушение вкусовой чувствительности у наших пациентов подтверждает данные литературы о высокой частоте такого рода последствий химиотерапии, в частности токсических эффектов цитостатиков в клинике и в эксперименте [29, 30]. Все наши пациенты с гемобластомами получали практически один и тот же перечень цитостатиков, ассоциированных с риском развития нейропатии: глюкокортикостероиды, винкристин, метотрексат. Кумулятивные дозы химиопрепаратов в различных протоколах существенно не различаются, за исключением противорецидивных курсов терапии, полученных единичными пациентами. Вероятно, при

увеличении численности обследуемой группы, в том числе за счет включения пациентов с другими ЗНО, будет целесообразно оценить вкусовую чувствительность в зависимости от кумулятивных доз цитостатиков. Повышенной частоты нарушений вкуса у пациентов, получивших курс краниального облучения, не выявлено, хотя такие эффекты ЛТ многократно описаны [11, 31].

Стоматологические проблемы в исследуемой группе выявились у 79,8% пациентов с нарушением вкуса, в то время как в группе сравнения из числа пациентов общей когорты – у 44,7%, различия статистически значимы ($p < 0,001$). Отсутствие зависимости частоты дисгевзии от тяжести поражения кариесом указывает на возможное существенное значение ксеростомии, которая не оценивалась в настоящем исследовании [32].

Статистическая значимость большей частоты дисгевзии в зависимости от наличия ранее диагностированной неврологической патологии подтверждает возможную роль токсической нейропатии в генезе нарушений вкусовой чувствительности. Лицевой (VII), языкоглоточный (IX) и блуждающий (X) нервы – это три черепных нерва, ответственных за восприятие вкуса, поэтому важно учитывать их состояние при оценке неврологического статуса у пациентов с ЗНО. Однако при анализе данных анамнеза (сведений о развитии токсической нейропатии во время лечения) и клинических признаков складывается впечатление о существенной гиподиагностике неврологической симптоматики. Неврологи амбулаторного звена редко связывают поражение периферической и центральной нервной систем с возможным токсическим воздействием противоопухолевой терапии. По этой причине, вероятно, большинство случаев токсической нейропатии не выявляются. Таким образом, наличие нарушений вкуса у пациентов является основанием для проведения мероприятий, направленных на диагностику периферической нейропатии.

Многие дети и подростки, успешно закончившие противоопухолевое лечение, имеют нутритивные нарушения. В нашем случае избыток ЖМ имели 26 (48%) детей, дефицит БЖМ – 9 (16,7%), таким образом, 35 (64,8%) пациентов имеют отклонения от среднепопуляционных параметров физического развития. По данным одного из последних крупных обзоров литературы, пациенты с истощением имеют нарушения вкуса чаще, чем пациенты с избытком массы

Таблица 5. Распределение пациентов в зависимости от значения КПУ и от количества не идентифицированных вкусовых ощущений

Table 5. Distribution of patients according to the DMFT index and the number of unidentified taste sensations

| КПУ, индекс / DMFT, index | 1–5 | 5–10 | 10–15 | 15–20 | 20–22 | Всего чел. / Total number of patients |
|--|-----|------|-------|-------|-------|---------------------------------------|
| КПУ, чел. / DMFT, number of patients (n = 28) | 9 | 9 | 7 | 2 | 1 | 28 |
| Нарушение вкуса, чел. / Taste disorders, number of patients (n = 24) | 9 | 9 | 5 | 0 | 1 | 24 |

тела [33]. В нашем исследовании, при наличии небольшого количества детей с истощением, мы проводили сравнение детей с избытком ЖМ с детьми с нормальным содержанием ЖМ и БЖМ. Значимой разницы по наличию вкусовых нарушений и их качественной разницы у пациентов с ожирением не выявилось.

Данные литературы о высокой частоте развития нарушений вкуса у пациентов во время проведения интенсивной терапии гемобластозов, трансплантации костного мозга приводятся отечественными и зарубежными авторами [5, 21, 34]. В рамках проведенного поперечного исследования изучаемой группы нами не было выявлено наличия зависимости нарушений вкусовой чувствительности от продолжительности периода после окончания лечения. Это соотносится с результатами исследований о широком варьировании сроков обратимости нарушений вкуса у пациентов, находящихся в длительной ремиссии [35, 36]. Для получения достоверных данных о выраженности дисгевзии на различных сроках ремиссии целесообразно проведение проспективных исследований в сформированных когортах.

Заключение

Полученные результаты демонстрируют вариабельность проявлений дисгевзии у пациентов с гемобластозами на 2-м и 3-м этапах реабилитационного лечения. Результаты позволяют считать подтвержденной сформулированную гипотезу о значении возможных факторов риска развития нарушений вкусовой чувствительности у пациентов, закончивших противоопухолевое лечение. Учитывая значимое превышение частоты распространения таких патологических состояний, как отклонения в нутритивном статусе, патология твердых тканей зубов, нейропатии, часть из которых может иметь токсическое происхождение, необходимо проведение проспективных достаточных по численности исследований для выявления роли мультифакторного воздействия на формирование нарушений вкуса у пациентов с ЗНО. Не исключается существование пока не исследованного фактора, значительного по мощности, не обсуждаемого в рамках сформулированной нами гипотезы.

Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

Financial support

No financial support has been provided for this work.

Конфликт интересов

Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

Autors declare no conflict of interest.

Информированное согласие

При проведении исследования было получено информированное согласие пациентов или их родителей либо законных представителей.

Informed consent

In carrying out the study, written informed consent was obtained from all patients or their parents or legal representatives.

Литература

1. Wani V, Kulkarni A, Pustake B, Takate V, Wani P, Sondhi JS. Prevalence, complications and dental management of the oral cancer in the pediatric patients. *J Cancer Res Ther.* 2018;14(6):1407-1411. DOI: 10.4103/jcrt.JCRT_1251_16
2. Ковтун ТА, Вашура АЮ. Вкусовая чувствительность: физиология, формирование и причины, влияющие на ее изменение в клинике. *Вопросы детской диетологии.* 2020;18(3):75-81. DOI: 10.20953/1727-5784-2020-3-75-81
3. Новикова ВП, Хавкин АИ. Дефицит цинка и микробиота кишечника. *Вопросы практической педиатрии.* 2021;16(3):92-98. DOI: 10.20953/1817-7646-2021-3-92-98
4. Хавкин АИ, Новикова ВП, Евдокимова НВ. Питание как способ контроля хронического воспаления низкой интенсивности через коррекцию кишечной микробиоты. *Вопросы детской диетологии.* 2022;20(1):32-41. DOI: 10.20953/1727-5784-2022-1-32-41
5. Loves R, Tomlinson D, Baggott C, Dix D, Gibson P, Hyslop S, et al. Taste changes in children with cancer and hematopoietic stem cell transplant recipients. *Support Care Cancer.* 2019;27(6):2247-2254. DOI: 10.1007/s00520-018-4509-2
6. Epstein JB, Barasch A. Taste disorders in cancer patients: pathogenesis, and approach to assessment and management. *Oral Oncol.* 2010;46:77-81. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2009.11.008
7. Spotten LE, Corish CA, Lorton CM, Ui Dhuibhir PM, O'Donoghue NC, O'Connor B, et al. Subjective and objective taste and smell changes in cancer. *Ann Oncol.* 2017;28(5):969-984. DOI: 10.1093/annonc/mdx018
8. Hong JH, Omur-Ozbek P, Stanek BT, Dietrich AM, Duncan SE, Lee YW, et al. Taste and odor abnormalities in cancer patients. *J Support Oncol.* 2009;7(2):58-65.
9. Sevryugin O, Kasvis P, Vigano M, Vigano A. Taste and smell disturbances in cancer patients: a scoping review of available treatments. *Support Care Cancer.* 2021;29(1):49-66. DOI: 10.1007/s00520-020-05609-4
10. Berger AM, Shuster JL, Von Roenn JH, eds. Principles and practice of palliative care and supportive oncology (4th edition). Lippincott Williams & Wilkins; 2012. 960 p.
11. Hölscher T, Seibt A, Appold S, Dörr W, Herrmann T, Hüttenbrink KB, et al. Effects of radiotherapy on olfactory function. *Radiother Oncol.* 2005 Nov;77(2):157-63. DOI: 10.1016/j.radonc.2005.09.015
12. Yamashita H, Nakagawa K, Tago M, Nakamura N, Shiraishi K, Eda M, et al. Taste dysfunction in patients receiving radiotherapy. *Head Neck.* 2006 Jun;28(6):508-16. DOI: 10.1002/hed.20347
13. Ripamonti C, Zecca E, Brunelli C, Fulfaro F, Villa S, Balzarini A, et al. A randomized, controlled clinical trial to evaluate the effects of zinc sulfate on cancer patients with taste alterations caused by head and neck irradiation. *Cancer.* 1998;82(10):1938-45. DOI: 10.1002/(sici)1097-0142(19980515)82:10<1938:aid-cncr18>3.0.co;2-u
14. Sandow PL, Hejrat-Yazdi M, Heft MW. Taste loss and recovery following radiation therapy. *J Dent Res.* 2006;85(7):608-11. DOI: 10.1177/154405910608500705
15. Lin A, Kim HM, Terrell JE, Dawson LA, Ship JA, Eisbruch A. Quality of life after parotid-sparing IMRT for head-and-neck cancer: a prospective longitudinal study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;57(1):61-70. DOI: 10.1016/s0360-3016(03)00361-4
16. Epstein JB, Phillips N, Parry J, Epstein MS, Nevill T, Stevenson-Moore P. Quality of life, taste, olfactory and oral function following high-dose chemotherapy and allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2002;30(11):785-92. DOI: 10.1038/sj.bmt.1703716
17. McLaughlin L, Mahon SM. Understanding taste dysfunction in patients with cancer. *Clin J Oncol Nurs.* 2012;16(2):171-8. DOI: 10.1188/12.CJON.171-178
18. Van den Brink M, Ijpma I, van Belkom B, Fiocco M, Havermans RC, Tissing WJE. Smell and taste function in childhood cancer patients: a feasibility study. *Support Care Cancer.* 2021;29(3):1619-1628. DOI: 10.1007/s00520-020-05650-3

19. Stone DS, Ganz PA, Pavlish C, Robbins WA. Young adult cancer survivors and work: a systematic review. *J Cancer Surviv.* 2017;11(6):765-781. DOI: 10.1007/s11764-017-0614-3
20. Киреева ГН, Сулов ОК, Галимзянова АШ, Суворова ИБ, Спичак ИИ. Опыт работы Челябинской областной детской клинической больницы по реабилитации детей и подростков. *Педиатрический вестник Южного Урала.* 2018;1:7-15.
21. Вашура АЮ, Ковтун ТА, Лукина СС. Нарушения вкусоощущения у детей с гемобластозами и злокачественными опухолями центральной нервной системы, закончивших лечение. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2021;66(4):74-80.
22. Bilsin E, Bal Yilmaz H. Development and validation of the taste alteration scale for children receiving chemotherapy. *J Res Nurs.* 2018;23(7):568-580. DOI: 10.1177/1744987118784987
23. Флейшер ГМ. Индексная оценка поражений твердых тканей зубов: Руководство для врачей. Изд: Издательские решения. 2019, 298 с.
24. Hino S, Yamada M, Iijima Y, Fujita Y, Sano M, Kaneko T, et al. Cancer Chemotherapy-Induced Oral Adverse Events: Oral Dysesthesia and Toothache – A Retrospective Study. *Ann Maxillofac Surg.* 2021;11(1):86-90. DOI: 10.4103/ams.ams_136_20
25. Epstein JB, de Andrade E Silva SM, Epstein GL, Leal JHS, Barasch A, Smutzer G. Taste disorders following cancer treatment: report of a case series. *Support Care Cancer.* 2019;27(12):4587-4595. DOI: 10.1007/s00520-019-04758-5
26. Rohde K, Schamarek I, Blüher M. Consequences of Obesity on the Sense of Taste: Taste Buds as Treatment Targets? *Diabetes Metab J.* 2020 Aug;44(4):509-528. DOI: 10.4093/dmj.2020.0058
27. Wysocka-Słowik A, Gil L, Ślebioda Z, Dorocka-Bobkowska B. Oral complaints in patients with acute myeloid leukemia treated with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2021 Sep 1;26(5):e642-e650. DOI: 10.4317/medoral.24647
28. Ferreira MH, Mello Bezinelli L, de Paula Eduardo F, Lopes RM, Pereira AZ, Hamerschlack N, et al. Association of oral toxicity and taste changes during hematopoietic stem cell transplantation: a preliminary study. *Support Care Cancer.* 2020 Mar;28(3):1277-1287. DOI: 10.1007/s00520-019-04922-x
29. Mazzeo MA, Linares JA, López MM, Gallarà RV, Bachmeier E, Wietz FM, et al. Functional impairment in submandibular gland of rats induced by 5-fluorouracil and calcium leucovorin. *Acta Odontol Latinoam.* 2012;25(3):262-8.
30. Epstein JB, Smutzer G, Doty RL. Understanding the impact of taste changes in oncology care. *Support Care Cancer.* 2016;24(4):1917-31. DOI: 10.1007/s00520-016-3083-8
31. Silva IMV, Donaduzzi LC, Perini CC, Couto SAB, Werneck RI, de Araújo MR, et al. Association of xerostomia and taste alterations of patients receiving antineoplastic chemotherapy: A cause for nutritional concern. *Clin Nutr ESPEN.* 2021;43:532-535. DOI: 10.1016/j.clnesp.2021.03.006
32. Bressan V, Stevanin S, Bianchi M, Aleo G, Bagnasco A, Sasso L. The effects of swallowing disorders, dysgeusia, oral mucositis and xerostomia on nutritional status, oral intake and weight loss in head and neck cancer patients: A systematic review. *Cancer Treat Rev.* 2016;45:105-19. DOI: 10.1016/j.ctrv.2016.03.006
33. Dellafiore F, Bascapè B, Caruso R, Conte G, Udugampolage NS, Carezzi L, et al. What is the relations between dysgeusia and alterations of the nutritional status? A metanarrative analysis of integrative review. *Acta Biomed.* 2021;92(S2):e2021023. DOI: 10.23750/abm.v92iS2.11015
34. Meier JK, Wolff D, Pavletic S, Greinix H, Gosau M, Bertz H, et al. Oral chronic graft-versus-host disease: report from the International Consensus Conference on clinical practice in cGVHD. *Clin Oral Invest.* 2011;15:127-139. DOI: 10.1007/s00784-010-0450-6
35. Scordo M, Shah GL, Peled JU, Preston EV, Buchan ML, Epstein JB, et al. Unlocking the Complex Flavors of Dysgeusia after Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018 Mar;24(3):425-432. DOI: 10.1016/j.bbmt.2017.10.022
36. Boer CC, Correa MEP, Miranda ECM, de Souza CA. Taste disorders and oral evaluation in patients undergoing allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant.* 2010;45(4):705-711. DOI: 10.1038/bmt.2009.237

References

1. Wani V, Kulkarni A, Pustake B, Takate V, Wani P, Sondhi JS. Prevalence, complications and dental management of the oral cancer in the pediatric patients. *J Cancer Res Ther.* 2018;14(6):1407-1411. DOI: 10.4103/jcrt.JCRT_1251_16
2. Kovtun TA, Vashura AYU. Taste sensitivity: physiology, formation and causes affecting its change in the clinic. *Vopr. det. dietol. (Pediatric Nutrition).* 2020;18(3):75-81. DOI: 10.20953/1727-5784-2020-3-85-81 (In Russian).
3. Novikova VP, Khavkin AI. Zinc deficiency and intestinal microbiota. *Vopr. prakt. pediatri. (Clinical Practice in Pediatrics).* 2021;16(3):92-98. DOI: 10.20953/1817-7646-2021-3-92-98 (In Russian).
4. Khavkin AI, Novikova VP, Evdokimova NV. Dietary control of low-grade chronic inflammation by correcting gut microbiota. *Vopr. det. dietol. (Pediatric Nutrition).* 2022;20(1):32-41. DOI: 10.20953/1727-5784-2022-1-32-41 (In Russian).
5. Loves R, Tomlinson D, Baggott C, Dix D, Gibson P, Hyslop S, et al. Taste changes in children with cancer and hematopoietic stem cell transplant recipients. *Support Care Cancer.* 2019;27(6):2247-2254. DOI: 10.1007/s00520-018-4509-2
6. Epstein JB, Barasch A. Taste disorders in cancer patients: pathogenesis, and approach to assessment and management. *Oral Oncol.* 2010;46:77-81. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2009.11.008
7. Spotten LE, Corish CA, Lorton CM, Ui Dhuibhir PM, O'Donoghue NC, O'Connor B, et al. Subjective and objective taste and smell changes in cancer. *Ann Oncol.* 2017;28(5):969-984. DOI: 10.1093/annonc/mdx018
8. Hong JH, Omur-Ozbek P, Stanek BT, Dietrich AM, Duncan SE, Lee YW, et al. Taste and odor abnormalities in cancer patients. *J Support Oncol.* 2009;7(2):58-65.
9. Sevryugin O, Kasvis P, Vigano M, Vigano A. Taste and smell disturbances in cancer patients: a scoping review of available treatments. *Support Care Cancer.* 2021;29(1):49-66. DOI: 10.1007/s00520-020-05609-4
10. Berger AM, Shuster JL, Von Roenn JH, eds. Principles and practice of palliative care and supportive oncology (4th edition). Lippincott Williams & Wilkins; 2012. 960 p.
11. Hölscher T, Seibt A, Appold S, Dörr W, Herrmann T, Hüttenbrink KB, et al. Effects of radiotherapy on olfactory function. *Radiother Oncol.* 2005 Nov;77(2):157-63. DOI: 10.1016/j.radonc.2005.09.015
12. Yamashita H, Nakagawa K, Tago M, Nakamura N, Shiraishi K, Eda M, et al. Taste dysfunction in patients receiving radiotherapy. *Head Neck.* 2006 Jun;28(6):508-16. DOI: 10.1002/hed.20347
13. Ripamonti C, Zecca E, Brunelli C, Fulfaro F, Villa S, Balzarini A, et al. A randomized, controlled clinical trial to evaluate the effects of zinc sulfate on cancer patients with taste alterations caused by head and neck irradiation. *Cancer.* 1998;82(10):1938-45. DOI: 10.1002/(sici)1097-0142(19980515)82:10<1938:aid-cncr18>3.0.co;2-u
14. Sandow PL, Hejrat-Yazdi M, Heft MW. Taste loss and recovery following radiation therapy. *J Dent Res.* 2006;85(7):608-11. DOI: 10.1177/154405910608500705
15. Lin A, Kim HM, Terrell JE, Dawson LA, Ship JA, Eisbruch A. Quality of life after parotid-sparing IMRT for head-and-neck cancer: a prospective longitudinal study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;57(1):61-70. DOI: 10.1016/s0360-3016(03)00361-4
16. Epstein JB, Phillips N, Parry J, Epstein MS, Nevill T, Stevenson-Moore P. Quality of life, taste, olfactory and oral function following high-dose chemotherapy and allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2002;30(11):785-92. DOI: 10.1038/sj.bmt.1703716

17. McLaughlin L, Mahon SM. Understanding taste dysfunction in patients with cancer. *Clin J Oncol Nurs*. 2012;16(2):171-8. DOI: 10.1188/12.CJON.171-178
18. Van den Brink M, Ijpmma I, van Belkom B, Fiocco M, Havermans RC, Tissing WJE. Smell and taste function in childhood cancer patients: a feasibility study. *Support Care Cancer*. 2021;29(3):1619-1628. DOI: 10.1007/s00520-020-05650-3
19. Stone DS, Ganz PA, Pavlish C, Robbins WA. Young adult cancer survivors and work: a systematic review. *J Cancer Surviv*. 2017;11(6):765-781. DOI: 10.1007/s11764-017-0614-3
20. Kireeva GN, Suslov OK, Galimzyanova AS, Suvorova IB, Spichak II. Experience of Chelyabinsk regional children's clinical hospital for rehabilitation of children and adolescents. *Pediatric Bulletin of the South Ural*. 2018;1:7-15. (In Russian).
21. Vashura AY, Kovtun TA, Lukina SS. Taste disorders in children with hemoblastosis and malignant CNS tumors after treatment. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)*. 2021;66(4):74-80. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-4-74-80 (In Russian).
22. Bilsin E, Bal Yilmaz H. Development and validation of the taste alteration scale for children receiving chemotherapy. *J Res Nurs*. 2018;23(7):568-580. DOI: 10.1177/1744987118784987
23. Fleisher GM. Index assessment of lesions of hard tissues of teeth: Guide for physicians. Publ. house: Publishing solutions; 2019, 298 p. (In Russian).
24. Hino S, Yamada M, Iijima Y, Fujita Y, Sano M, Kaneko T, et al. Cancer Chemotherapy-Induced Oral Adverse Events: Oral Dysesthesia and Toothache – A Retrospective Study. *Ann Maxillofac Surg*. 2021;11(1):86-90. DOI: 10.4103/ams.ams_136_20
25. Epstein JB, de Andrade E Silva SM, Epstein GL, Leal JHS, Barasch A, Smutzer G. Taste disorders following cancer treatment: report of a case series. *Support Care Cancer*. 2019;27(12):4587-4595. DOI: 10.1007/s00520-019-04758-5
26. Rohde K, Schamarek I, Blüher M. Consequences of Obesity on the Sense of Taste: Taste Buds as Treatment Targets? *Diabetes Metab J*. 2020 Aug;44(4):509-528. DOI: 10.4093/dmj.2020.0058
27. Wysocka-Słowik A, Gil L, Ślebioda Z, Dorocka-Bobkowska B. Oral complaints in patients with acute myeloid leukemia treated with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2021 Sep 1;26(5):e642-e650. DOI: 10.4317/medoral.24647
28. Ferreira MH, Mello Bezinelli L, de Paula Eduardo F, Lopes RM, Pereira AZ, Hamerschlack N, et al. Association of oral toxicity and taste changes during hematopoietic stem cell transplantation: a preliminary study. *Support Care Cancer*. 2020 Mar;28(3):1277-1287. DOI: 10.1007/s00520-019-04922-x
29. Mazzeo MA, Linares JA, López MM, Gallarà RV, Bachmeier E, Wietz FM, et al. Functional impairment in submandibular gland of rats induced by 5-fluorouracil and calcium leucovorin. *Acta Odontol Latinoam*. 2012;25(3):262-8.
30. Epstein JB, Smutzer G, Doty RL. Understanding the impact of taste changes in oncology care. *Support Care Cancer*. 2016;24(4):1917-31. DOI: 10.1007/s00520-016-3083-8
31. Silva IMV, Donaduzzi LC, Perini CC, Couto SAB, Werneck RI, de Araújo MR, et al. Association of xerostomia and taste alterations of patients receiving antineoplastic chemotherapy: A cause for nutritional concern. *Clin Nutr ESPEN*. 2021;43:532-535. DOI: 10.1016/j.clnesp.2021.03.006
32. Bressan V, Stevanin S, Bianchi M, Aleo G, Bagnasco A, Sasso L. The effects of swallowing disorders, dysgeusia, oral mucositis and xerostomia on nutritional status, oral intake and weight loss in head and neck cancer patients: A systematic review. *Cancer Treat Rev*. 2016;45:105-19. DOI: 10.1016/j.ctrv.2016.03.006
33. Dellafiore F, Bascapè B, Caruso R, Conte G, Udugampolage NS, Carezzi L, et al. What is the relations between dysgeusia and alterations of the nutritional status? A metanarrative analysis of integrative review. *Acta Biomed*. 2021;92(S2):e2021023. DOI: 10.23750/abm.v92iS2.11015
34. Meier JK, Wolff D, Pavletic S, Greinix H, Gosau M, Bertz H, et al. Oral chronic graft-versus-host disease: report from the International Consensus Conference on clinical practice in cGVHD. *Clin Oral Invest*. 2011;15:127-139. DOI: 10.1007/s00784-010-0450-6
35. Scordo M, Shah GL, Peled JU, Preston EV, Buchan ML, Epstein JB, et al. Unlocking the Complex Flavors of Dysgeusia after Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018 Mar;24(3):425-432. DOI: 10.1016/j.bbmt.2017.10.022
36. Boer CC, Correa MEP, Miranda ECM, de Souza CA. Taste disorders and oral evaluation in patients undergoing allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2010;45(4):705-711. DOI: 10.1038/bmt.2009.237

Информация о соавторах:

Жуковская Елена Вячеславовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделом изучения поздних эффектов противоопухолевой терапии Лечебно-реабилитационного научного центра «Русское поле» Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачёва Минздрава России
ORCID: 0000-0002-6899-7105

Ковтун Татьяна Анатольевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела научных основ питания и нутритивно-метаболической терапии Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачёва Минздрава России
ORCID: 0000-0002-0303-6899

Обухов Юрий Алексеевич, врач-детский стоматолог Лечебно-реабилитационного научного центра «Русское поле» Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачёва Минздрава России
ORCID 0000-0002-3606-8491

Лукина Светлана Сергеевна, лаборант-исследователь отдела научных основ питания и нутритивно-метаболической терапии Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачёва Минздрава России
ORCID: 0000-0002-8927-4221

Хавкин Анатолий Ильич, доктор медицинских наук, профессор, руководитель Московского областного центра детской гастроэнтерологии, гепатологии Научно-исследовательского клинического института детства Министерства здравоохранения Московской области; главный научный сотрудник отдела гастроэнтерологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. Ю.Е.Вельтищева Министерства здравоохранения Российской Федерации; профессор кафедры педиатрии с курсом детских хирургических болезней Медицинского института Белгородского государственного национального исследовательского университета
ORCID: 0000-0001-7308-7280

Information about co-authors:

Elena V. Zhukovskaya, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Studying the Long-Term Effects of Anticancer Therapy, Treatment and Rehabilitation Research Center "Russkoe Pole", Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of the Russian Federation
ORCID: 0000-0002-6899-7105

Tatiana A. Kovtun, MD, PhD, Senior Researcher, Department of Scientific Basis for Nutrition and Nutritional and Metabolic Therapy, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology
ORCID: 0000-0002-0303-6899

Yury A. Obukhov, Pediatric Dentist, Treatment and Rehabilitation Research Center "Russkoe Pole", Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of the Russian Federation
ORCID 0000-0002-3606-8491

Svetlana S. Lukina, Laboratory Researcher, Department of Scientific Basis for Nutrition and Nutritional and Metabolic Therapy, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology Ministry of Health of the Russian Federation
ORCID: 0000-0002-8927-4221

Anatoly I. Khavkin, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Moscow Regional Center of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Abdominal Surgery, Research Clinical Institute of Childhood, Ministry of Health of the Moscow Region; Chief Researcher of the Department of Gastroenterology, Academician Yu.E.Veltischev Research and Clinical Institute of Pediatrics at the Pirogov Russian National Research Medical University; Professor, Department of Pediatrics with a Course in Pediatric Surgical Diseases, Medical Institute, Belgorod National Research University
ORCID: 0000-0001-7308-7280