



**Медицински университет - Варна  
„Проф. Д-р Параскев Стоянов”**

---

**Факултет „Дентална медицина“  
Катедра „Детска дентална медицина“**

**ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД**

за присъждане на образователна и научна степен „доктор”,

НА ТЕМА:

**ОЦЕНКА НА ОРАЛНИЯ СТАТУС ПРИ ДЕЦА СЪС  
ЗЛОКАЧЕСТВЕНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ, ПОДЛОЖЕНИ НА  
ХИМИОТЕРАПИЯ**

Д-р Гергана Трифонова

Научен ръководител:

Доц. Д-р Радосвета Андреева - Борисова, д.м.н.

**Варна, 2022 г.**

## СЪДЪРЖАНИЕ

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ	6
ВЪВЕДЕНИЕ	7
ПЪРВА ГЛАВА. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР	9
1.1. Социална епидемиология на злокачествените заболявания в детската възраст	9
1.1.1. Социална епидемиология на някои солидни тумори в детската възраст	9
1.1.2. Социална епидемиология на левкемията в детската възраст	10
1.2. Клинична характеристика на злокачествените заболявания в детската възраст	14
1.2.1. Клинична характеристика на някои солидни тумори в детската възраст	14
1.2.2. Клинична характеристика на левкемията при децата	14
1.3. Клинична характеристика на оралните промени при децата с левкемия	17
1.4. Клинична характеристика на денталните промени при децата със злокачествени заболявания	18
1.4.1. Клинична характеристика на денталните промени при децата с някои солидни тумори	18
1.4.2. Клинична характеристика на денталните промени при децата с левкемия	19
1.5. Клинична характеристика на промените в гингивата и пародонта при децата с левкемия	21
1.6. Съвременна диагностика на оралните заболявания при децата със злокачествени заболявания	23
1.6.1. Съвременна диагностика на заболяванията на оралната лигавица при децата с левкемия	23
1.6.2. Съвременна диагностика на заболяванията на зъбите при децата със солидни тумори и с левкемия	24

1.7. Клинична оценка на оралните промени при децата със злокачествени заболявания, подложени на химиотерапия	25
1.7.1. Клинична оценка на промените в оралната лигавица при децата с някои солидни тумори или с левкемия, подложени на химиотерапия	26
1.7.2. Клинична оценка на денталните промени при децата с някои солидни тумори или с левкемия, подложени на химиотерапия	30
1.7.2.1. Промени в зъбните структури при децата с някои солидни тумори или с левкемия, подложени на химиотерапия	32
1.7.2.2. Промени в гингивата и пародонта при децата с някои солидни тумори или с левкемия, подложени на химиотерапия	35
1.8. Съвременна диагностика на оралните заболявания при децата с някои солидни тумори или с левкемия, подложени на химиотерапия	36
1.8.1. Съвременна диагностика на заболяванията на оралната лигавица при децата с някои солидни тумори или с левкемия, подложени на химиотерапия	39
1.8.2. Съвременна диагностика на денталните заболявания при деца с някои солидни тумори или с левкемия, подложени на химиотерапия	42
1.8.2.1. Съвременна диагностика на заболяванията на зъбите при децата с някои солидни тумори или с левкемия, подложени на химиотерапия	44
1.8.2.2. Съвременна диагностика на заболяванията на гингивата и пародонта при децата с някои солидни тумори или с левкемия, подложени на химиотерапия	45
1.9. Съвременно лечение на оралните заболявания при децата с някои солидни тумори или с левкемия, подложени на химиотерапия	46
1.9.1. Съвременно лечение на заболяванията на оралната лигавица	46

при децата с някои солидни тумори или с левкемия, подложени на химиотерапия	
1.9.2. Съвременно лечение на денталните заболявания при децата с някои солидни тумори или с левкемия, подложени на химиотерапия	49
1.9.2.1. Съвременно лечение на заболяванията на зъбите при децата с някои солидни тумори или с левкемия, подложени на химиотерапия	50
1.9.2.2. Съвременно лечение на заболяванията на гингивата и пародонта при децата с някои солидни тумори или с левкемия, подложени на химиотерапия	50
1.10. Профилактика на оралните заболявания при деца с някои солидни тумори или с левкемия, подложени на химиотерапия	50
ВТОРА ГЛАВА. ЦЕЛ, ЗАДАЧИ И ХИПОТЕЗА	55
ТЕРТА ГЛАВА. МАТРИАЛ И МЕТОДИ	56
ЧЕТВЪРТА ГЛАВА. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ	64
4.1. Проучване на неблагоприятното влияние на злокачествените заболявания и провежданата химиотерапия върху оралното здраве на децата на възраст между две и 18 години	64
4.2. Комплексна оценка на оралния статус (лигавица на устната кухина, зъбни структури, гингива и пародонт) на децата със злокачествени заболявания преди лечението и в хода на химиотерапията	67
4.3. Сравнителна оценка на оралното здраве при деца без и със злокачествени заболявания	86
4.4. Оценка влиянието на злокачественото заболяване върху индивидуалното качество на живот на децата	92
4.5. Информираност на детските дентални медици за злокачествени заболявания в детската възраст	100
4.6. Лечебни и профилактични алгоритми за поддържане на добро орално здраве на децата със злокачествени заболявания	106

ИЗВОДИ	117
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	118
ПРИНОСИ	120
ИСПОЛЗВАНА ЛИТЕРАТУРА	121
ПРИЛОЖЕНИЯ	140

## **ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ**

<b>КТ</b>	Компютърно-томографско изследване
<b>ПОХ</b>	Професионална орална хигиена
<b>СЗО</b>	Световна здравна организация
<b>DMFT</b>	Decayed, Missing and Filled Teeth
<b>LED</b>	Лампа с диод, емитиращ светлина
<b>MGI</b>	Модифицирания гингивален индекс
<b>M5FAB</b>	Остра моноцитна левкемия
<b>OHI</b>	Oral Hygiene Index
<b>OR</b>	Odd ratio
<b>PLI</b>	Плаков индекс
<b>RR</b>	Relative risk

## ВЪВЕДЕНИЕ

Карциномът се описва като неконтролирана пролиферация на злокачествени клетки и обикновено се разглежда като заболяване при възрастните. Видовете карциноми, наблюдавани при деца в световен мащаб, са много различни от тези при възрастни: левкемията, лимфомът и мозъчните тумори са относително по-чести при децата. [162]

Първоначалните признаци и симптоми на левкемия могат да се появят в устата или шията поради инфилтрация в левкемични клетки или поради свързаното с това намаляване на нормалните елементи на костния мозък. Острата левкемия обикновено се лекува с химиотерапия, лъчетерапия или трансплантация на костен мозък. Химиотерапията и лъчетерапията обикновено са цитотоксични за бързо умножаване на злокачествени клетки, но също така влияят отрицателно върху производството на нормални хемопоеични и секреторни клетки, тъй като те не правят разлика между нормалните и злокачествените клетки. Този страничен ефект често води до потискане на имунната система и намаляване на секрецията в организма. Системните последиствия в резултат на тези лекарства или лъчение могат също да предизвикат редица орални и дентални усложнения. Пациентът с карцином е изправен пред атака върху оралното здраве както от болестта, така и от възможностите за лечение. Някои от тези усложнения включват: кървене на венците, язви, мукозит, промяна на вкуса, десквамация на кожата, ксеростомия, опортюнистични инфекции. В резултат на това всички тези проблеми потенциално могат да причинят увеличаване на смъртността и заболеваемостта при деца с левкемия.

Различни фактори увеличават потенциала за развитие на орални усложнения. Те могат да включват възрастта на пациента, хранителния статус, вида на злокачественото заболяване, състоянието на устната кухина преди лечението, грижите за устната кухина по време на лечението и броя на неутрофилите преди лечението. Пациентите в по-млада възрастова група показват по-висока честота на орални усложнения, причинени от лъчетерапия и

химиотерапия. Ранната намеса намалява честотата на проблемите, свеждайки до минимум риска от орални и свързани с тях системни усложнения и трябва да се основава на вероятната причина за усложнението и свързаните с него фактори. Правилното разбиране на патогенезата на оралните усложнения при тези пациенти е важно за лекуващите онколози и хематолози и мултидисциплинарен подход е от съществено значение за подобряване на качеството на живот на тези пациенти. Тъй като появата на орални усложнения е свързана с няколко фактора, мултидисциплинарният екип, включващ онколог, хематолог, дентален лекар и други специалисти, е необходим за справяне с тези състояния.



## **ПЪРВА ГЛАВА. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР**

### **1.1. Социална епидемиология на злокачествените заболявания в детската възраст**

Нарастващата честота на злокачествените заболявания в детската възраст води до непрекъснато и все по-бързо увеличаване на броя на научните публикации през последното десетилетие.

#### **1.1.1. Социална епидемиология на някои солидни тумори в детската възраст**

Туморите на централната нервна система са сравнително чести при децата, като новодиагностицираните случаи достигат до 35/1000000 души на възраст под 15 г. Те са на второ място по честота в детската възраст и представляват 20% от всички злокачествени заболявания при децата. Повечето от туморите на мозъка произхождат от глиалните клетки и не са склонни да метастазират извън пределите на централната нервна система преди оперативната интервенция. Често се установяват хромозомни аномалии.

Невробластомът е най-честият екстракраниален солиден тумор при децата, чиято честота възлиза на около 7% от всички педиатрични злокачествени заболявания. Той засяга предимно ранната детска възраст. Смъртността от него представлява 15% от смъртността от всички видове рак при децата.

Злокачествените имунопролиферативни заболявания се характеризират с патологична пролиферация на клетките от имунната система (Т-лимфоцити, В-лимфоцити и НК-клетки) или с повишено производство на имуноглобулини.

Хочкиновият лимфом се характеризира с прогресивно уголемяване на лимфните възли. Той представлява около 8,8% от всички злокачествени заболявания във възрастта до 20 г. Към рисковите фактори за това заболяване спадат фамилната обремененост, инфекциите с вируса на Епщайн-Бар и социално-икономическото положение.

Солидните тумори са сравнително по-редки в детската възраст.

При 10 от общо 323 болни (при 3,10% от случаите) с остеосарком в Япония се откриват анамнестични данни за раково заболяване в детската възраст

[167]. Средната възраст на децата с рак е 2,7 г. Касае се за ретинобластом (при пет болни) и за адренкортикален карцином, злокачествен тератом, рак на яйчника, сарком на Юинг и рабдомиосарком - по един болен. Остеосаркомът се появява средно 14,6 г. след първичния рак.

Между януари 2003г. и август 200 г. в онкологична болница в Анкара, Турция, са лекувани 48 деца (30 момчета и 18 момичета на средна възраст от  $10,9 \pm 4,6$  г.) с невроепителни глиални тумори (с изключение на епендималните тумори) [16]. При проследяването им в продължение на средно  $28,8 \pm 4,8$  месеца се установява средна преживяемост без прогресия на заболяването от 36,2 месеца и обща средна преживяемост - от 40,2 месеца. Едно- и петгодишната преживяемост без прогресия на заболяването са съответно 65,8% и 36,3%, а едно- и петгодишната обща преживяемост - 71% и 42,3%. Двата вида преживяемост са по-дълги при момчетата, както и след провеждането на тотална спрямо частична резекция на тумора, при ниско спрямо високо диференцираните тумори, при хистопатологичен стадий I спрямо стадий IV на заболяването и при липсата на странични ефекти след хирургическата интервенция и лъчетерапията. В рамките на ретроспективно проучване в девет болници във Франция през периода от 1990 г. до 2010 г., E. Eyssartier и съавт. (2014) [56] установяват 12 случая на деца на средна възраст от  $7,5 \pm 3,5$  г. с първични ендобронхиални тумори. Касае се за пет ниско диференцирани мукоепидермоидни карцинома, два възпалителни миофибробластни тумора, два хемангиома, както и за по един анапластичен голямклетъчен лимфом, карциноиден тумор и ювенилен ксантогранулом. Най-често (при осем болни) се установява персистираща ателектаза или рецидивираща пневмония. При три болни деца се наблюдава постоянен бронхоспазъм, а при едно - кръвохрачене. Ендобронхиалният тумор се диагностицира с помощта на компютърно-томографско (КТ) изследване при 11 болни, а чрез биопсия, взета по време на видеоендоскопия - при девет болни.

### **1.1.2. Социална епидемиология на левкемията в детската възраст**

Левкемията е неопластично заболяване с произход от костния мозък, което се характеризира с производството на патологични левкоцити

(парабласти). Среща се с различна честота във всички възрастови групи и е най-честото онкологично заболяване при децата. Различаваме остра и хронична левкемия.

L. Krille и съавт. (2015) проследяват риска за развитие на левкемия и тумори на централната нервна система при деца на възраст до 15 г., подложени на КТ-изследване в 20 болници в Германия през периода от 1980 г. до 2010 г. въз основа на данните на Раковия регистър в детската възраст в Германия. Стандартизираната честота, изразена чрез отношението между наблюдаваните и очакваните случаи, при левкемията е 1,72, а при туморите на централната нервна система - 1,35 [84].

В рамките на национално популационно проучване от типа “случай-контрола“ във Великобритания през периода от 1991 г. до 1996 г., A. Bonaventure и съавт. (2015) установяват по-голяма вероятност за появата на остра лимфобластна левкемия, медулобластом и тумор на Wilms при децата, чиито майки са приемали препарати на желязото по време на бременността [25]. Системното лечение с противоифекциозни средства на бременните жени е свързано с по-висока честота на острата миелоидна левкемия и рабдомиосарком, а приложението на аналгетиците е свързано положително с появата на Хочкинов лимфом и невробластом при техните деца.

През периода от 1995 г. до 2009 г. в Тайван са регистрирани общо 12315 лица на възраст до 19 г. с рак, като стандартизираната заболяемост е 132,1/1000000 души/години [72]. Съотношението между момчетата и момичетата е 1,19. Най-висока е стандартизираната заболяемост от левкемии (39,1/1000000 души/години), следвана от тази от туморите на централната нервна система (15,8/1000000 души/години) и от лимфомите (15,3/1000000 души/години). Заболяемостта нараства средно с по 1% годишно през този 15-годишен период.

Според Y. L. Liu и съавт. (2015) [93], честотата на раковите заболявания сред децата в Тайван нараства през периода между 1996 и 2010 г. средно с 1,2% годишно, но остава по-ниска от тази в развитите западни страни. Стандартизираната заболяемост възлиза на 125,0/1000000 души при

съотношение между момчета и момичета от 1,3. Тя е най-висока при острата лимфобластна левкемия (30,3/1000000 души). Следват острата миелоидна левкемия (9,4/1000000 души), нехочкиновият лимфом (9,0/1000000 души), екстракраниалният тумор на зародишните клетки (8,3/1000000 души) и невробластомът (7,8/1000000 души).

Ежегодно около 1700 деца на възраст до 14 г. заболяват от рак [87]. Общата стандартизирана заболяемост от рак в детската възраст възлиза на 152/1000000 души, като половото съотношение е 1,2. Най-често се диагностицират левкемията (при 29%), ембрионалните тумори извън централната нервна система (при 25%), туморите на централната нервна система (при 23%) и лимфомът (при 12% от случаите). Петгодишната преживяемостта нараства значително през последните 30 години и вече достига до 80%.

Заболяемостта от рак във възрастта под 15 г. в Саудитска Арабия през периода от 1999 г. до 2008 г. представлява около 8% от общата заболяемост [11]. Най-честото злокачествено заболяване в детската възраст е левкемията (при 34,1), следвано от лимфома (при 15,2%), рака на мозъка (при 12,4%) и рака на бъбрека (при 5,3% от случаите). Общата заболяемост от рак в детската възраст нараства от 8,8/100000 души през 1999 г. до 9,8/100000 души през 2008 г., като е по-висока при момчетата, отколкото при момичетата.

През периода от 2007 г. до 2012 г. в Мексико са диагностицирани 14178 деца на възраст до 18 г. със злокачествено заболяване, като през 2012 г. заболяемостта достига до 156,9/1000000 души/години [140]. Средната възраст на децата е 4,9 г. Левкемията се среща най-често - при 49,8% от случаите през целия период, като през 2012 г. заболяемостта от нея възлиза на 78,1/1000000 души/години. Пре тази година общата смъртност в национален мащаб достига до 5,3/100000 души, но във възрастовата група между 15 и 18 г. - до 8,6/100000 души.

L. M. Madanat-Narjuoja и съавт. (2014) [99] проследяват преживяемостта на 8270 деца на възраст до 14 г. с рак във Финландия през периода между 1953 г. до 2014 г. Наблюдаваната преживяемост е анализирана през следните периоди: 1953-1960 г., 1961-1970 г., 1971-1980 г., 1981-1990 г., 1991-2000 г. и 2001-2010 г.

През последния период общата петгодишна преживяемост достига до 82,1%, като нараства най-отчетливо през периодите между 1961 г. и 1970 г. и между 1981 г. и 1990 г. Положителни тенденции по отношение на преживяемостта са налице при левкемията ( $p=0,001$ ), нехочкиновия лимфом ( $p=0,002$ ) и туморите на централната нервна система ( $p=0,02$ ).

L. Yang и съавт. (2014) [163] анализират 1274 деца с рак в гр. Пекин, Китай, диагностициран през периода от 2000 г. до 2009 г. Стандартизираната заболяемост възлиза на 113,34/1000000 души. Най-често се среща левкемията (при 505 болни, респ. при 39,64% от случаите при стандартизирана заболяемост от 45,20/1000000 души). Заболяемостта от всички ракови заболявания нараства през годините с ежегоден прираст от 5,84% след стандартизиране по отношение на населението на целия свят. Нарастването на стандартизираната заболяемост при момичета показва статистически значима тенденция с ежегоден прираст от 6,54%, докато нарастването при момчетата с ежегоден прираст от 5,33% е леко изразено, но не е статистически достоверно.

Острата промиелоцитна левкемия представлява между 5% и 10% от острата миелоидна левкемия в детската възраст в САЩ [168]. Анализът на 142 проучвания в повече от 60 страни в целия свят показва, че относителният ѝ дял в Швейцария е 2%, а в Никарагуа - над 50%.

Анализът на социално-икономическото състояние на родителите на 883 деца с остра лимфобластна левкемия и на 111 деца с остра миелоидна левкемия, регистрирани в Гърция през периода от 1996 г. до 2010 г., показва, че децата, чиито родители са от по-ниската обществено-професионална категория, са с 40% по-лоша преживяемост ( $p=0,02$ ), независимо от възрастта, пола и подвида на острата лимфобластна левкемия, отколкото децата на омъжени родители (съотношение на преживяемостта от 0,47 при  $p=0,01$ ) [146]. По-лошите показатели на социално-икономическото състояние и семейната среда със самотен родител са независимо свързани с неблагоприятния изход на левкемията в детската възраст.

Според данните на Националния раков регистър у нас годишно се диагностицират около 150 нови случая със злокачествени заболявания при

децата или около 1% от всички злокачествени заболявания [27, 28]. Момчетата заболяват по-често - при 57% от случаите. Най-често се засяга възрастта до 4 години - при 38% от случаите. В тази възраст са най-чести левкемиите и туморите на централната нервна система. Най-честа е лимфоидната левкемия (при около 24% от децата с ракови заболявания). Следват туморите на централната нервна система (при около 16%), Хочкиновият лимфом (при около 16%), нехочкиновият лимфом (при около 16%), другите видове левкемии (при около 9%) и др.

## **1.2. Клинична характеристика на злокачествените заболявания в детската възраст**

### **1.2.1. Клинична характеристика на някои солидни тумори в детската възраст**

Солидните тумори в детската възраст се характеризират с по-особени първични локализации, бърз растеж и ранно метастазиране. От друга страна, те са по-чувствителни спрямо химиотерапия и лъчелечение, което позволява извършването на органосъхраняващи операции.

Глиобластомът е най-честият агресивен тумор на мозъка, но се среща по-рядко при децата, отколкото при възрастните.

Най-честият ембрионален екстракраниален тумор в ранната детска възраст е невробластомът, произхождащ от симпатикусовата нервна система. Честотата му възлиза на около 7%, а смъртността от него - на около 15% от всички педиатрични злокачествени заболявания. Другите чести ембрионални тумори са нефробластомът и туморът на Wilms, произхождащ от метанефроса.

Саркомите на меките тъкани представляват хетерогенна група от злокачествени тумори, произхождащи от първичните мезенхимни клетки в напречно набраздената мускулна, съединителната и съдовата тъкан. Те се характеризират с изразена местна инвазия и склонност към местни рецидиви, като метастазират предимно по кръвен път. Към костните и хрущялни тумори спадат остеосаркомът и саркомът на Ewing (Юинг).

### 1.2.2. Клинична характеристика на левкемията при децата

Острата левкемия представлява клонална експанзия и спиране в специфичен стадий на нормалната миелоидна или лимфоидна хемопоеза. Острата левкемия е лимфобластна, миелобластна, остра недиференцирана и остра смесена. Острата лимфобластна левкемия е най-честа в детската възраст. Хроничната левкемия бива миелоцитна, миелоидна, ювенилна миеломоноцитна, положителна за филаделфийската хромозома (Ph<sup>1</sup>) и лимфоцитна. Хроничната миелоидна левкемия се среща много по-рядко в детската възраст - при около 3% от случаите.

Актуалните аспекти на диагностиката на острата лимфобластна левкемия в детската възраст се анализират и в единични публикации от български автори [2, 8].

Диагностичното и прогностично значение на редица специализирани цитогенетични и молекулярно-цитогенетични изследвания при деца с остра левкемия е анализирано в рамките на задълбочен дисертационен труд [5].

Н. Юркова (2015) [8] описва подробно основните генетични методи, приложими при диагностицирането и проследяването на децата с остра лимфобластна левкемия. Тези методи са разпределени в три групи: 1) конвенционална цитогенетика (кардиотипизиране); 2) молекулярни цитогенетични методи и 3) молекулярно генетични методи. Обръща се внимание и на генетичните аномалии, установими при това злокачествено заболяване в детската възраст, които представляват бройни и структурни хромозомни промени.

Изследват се особеностите на симптоматиката на хроничната лимфоцитна левкемия в детската и юношеска възраст в България [117].

През последните години се появиха многобройни публикации в чуждата литература, посветени на новостите в клиничната характеристика на левкемията при децата.

J. D. Sandahl и съавт. (2014) [143] анализират генетичната и клинична характеристика на 596 деца с остра миелоидна левкемия. Патологичен кариотип

се установява при 452 деца (при 75,84% от случаите), а аномалии в модалния брой - при 237 деца (при 39,77% от случаите). Хипердиплоидна остра миелоидна левкемия с модален брой между 48 и 65 е налице при 11% от случаите. Тя се свързва с ранното начало (средна възраст от две години), женския пол (момчетата са 57%) и преобладаването на острата мегакариобластна левкемия (при 29% от случаите). Хипоплоидността се среща при 8% от всички болни с остра миелоидна левкемия и се свързва с по-късното начало (средна възраст от девет години), мъжкия пол (момчетата са 60%), FAB M2 (при 56%) и t(8;21)(q22;q22) (56%) със загуба на полови хромозоми, както и с по-лоша петгодишна безсимптомна и обща преживяемост.

През периода между 1996 г. и 2007 г., Н. Moritake и съавт. (2014) [113] регистрират остра лимфобластна левкемия при 357 деца в Япония. При две от 318 болни е налице остра лимфобластна левкемия с В-клетъчен прекурсор, а при други две от останалите 39 деца - Т-клетъчна остра лимфобластна левкемия. Хемофагоцитната лимфохистиоцитоза е статистически достоверно по-честа сред болните с Т-клетъчната остра лимфобластна левкемия ( $p=0,061$ ). Средната възраст по време на диагностицирането на болните с хемофагоцитна лимфохистиоцитоза и остра лимфобластна левкемия е статистически значимо по-голяма, отколкото при останалите болни (13,0 г. спрямо 6,05 г.;  $p=0,001$ ). Четирите болни са само момчета. При две от тях левкемичните клетки показват делеции на дългото рамо на хромозома 6 ( $p=0,003$ ). Хемофагоцитната лимфохистиоцитоза се причинява от реактивация на цитомегаловируса при две, а от инфекция с парвовирус В19 - при едно от децата. При четирите момчета се идентифицират асинхронни единични нуклеотидни полиморфизми в UNC13D, синтаксин 11 и STXBP2.

У. Honda и съавт. (2014) [69] съобщават за общо 153 деца с ювенилна миеломоноцитна левкемия в Япония, диагностицирани през периода между 1989 г. и 2007 г. При 15 от тях (при 9,80% от случаите) се установяват  $\geq 20\%$  бластоцити в костния мозък в хода на заболяването. По време на бластната криза шест болни са с комплексен кариотип (като пет от тях са с монозомия 7), а други три - с изолирана монозомия 7. Прогнозата на тези деца е лоша. Умират общо 11



деца - 10 от които поради прогресиране на заболяването, а едно - поради усложнение, свързано с трансплантацията на кръвотворни стволови клетки.

R. Al-Sudairy и съавт. (2014) [12] анализират 584 болни на средна възраст от 4,37 г. с остра лимфобластна левкемия, лекувани в осем болници в Саудитска Арабия между 2004 г. и 2008 г. Преобладават момчетата (56,4% от случаите). Левкемия с В-клетъчен прекурсор се диагностицира в болшинството от децата, докато за Т-клетъчна левкемия се касае при 10,7%, а за левкемия, засягаща централната нервна система - при 5,2% от болните. Разпределението на генетичните аномалии е подобно на това в западните страни. Общата петгодишна преживяемост е 86,9%, а петгодишната преживяемост без рецидиви - 79,1%.

Б. Аврамова (2016) [1] представя преглед на историческите етапи в лечението на острата лимфобластна левкемия при децата. Очертават се три етапа: 1) фундаментален етап (между 1950 г. и 1970 г.); 2) етап на усъвършенстване (между 1975 г. и 2000 г.) и 3) етап на еволюция/революция (след 2000 г.). Представя се историята на лечението на децата с остра лимфобластна левкемия в България от края на 50-те години на 20. век до днес. Открояват се съществените проблеми, свързани с поведението при различните рискови групи и с приложението на конкретни специално разработени терапевтични протоколи.

Обсъждат се перспективите на лечението на острата лимфобластна левкемия при децата [1, 2, 6].

### **1.3. Клинична характеристика на оралните промени при децата с левкемия**

R. V. Lalla и съавт. (2014) [89] анализират достъпната англоезична литература, реферирана в базата-данни *MEDLINE* до края на 2010 г. и открояват 570 проучвания върху разработените указания за поведението при мукозит. Най-новите указания за клиничната практика на MASCC/ISOO включват 22 осъвременени конкретни указания за оралния и 10 - за гастроинтестиналния мукозит. Те ще подпомогнат клиницистите при провеждането на лечение,

основано на доказателствата, при болните с мукозит вследствие на противораковото лечение.

D. E. Peterson и R. V. Lalla (2010) [131] обобщават информацията, която е в основата на новата парадигма за оралния мукозит при болните със злокачествени заболявания. Касае се за значението на симптомните кълъстери, генетично обусловената тъканна чувствителност, прогнозирането на риска, изобразителните технологии, компютъризираната биология, връзката между молекулярната патобиология и клиничното представяне на токсичността на лигавицата и новите молекулярни взаимодействия.

Ролята на полиморфизма C3435T на гена MDR1 при оралния мукозит и връзката му с повишените нива на реактивните кислородни продукти са изследвани при 47 деца с остра лимфобластна левкемия и при 68 здрави деца в Турция [24]. Липсва асоциация между разпределението на генотиповете на полиморфизма C3435T на гена MDR1 и риска при острата лимфобластна левкемия. Орален мукозит се открива при 37 деца (при 78,72% от случаите). Той е свързан статистически значимо с генотипа CT на гена MDR-1 ( $p=0,042$ ), което се потвърждава от проведения логистичен регресионен анализ.

D. M. Keefe и съавт. (2007) [82] анализират указанията за клиничната практика на MASCC/ISOO при болните с мукозит вследствие на раково заболяване и открояват значението на необходимостта от по-пълно разбиране на патобиологията, влиянието върху общото състояние на болния, оптималните лечебни стратегии и усъвършенстваните образователни програми, предназначени за медицинските работници, болните и обгрижващия персонал.

## **1.4. Клинична характеристика на денталните промени при децата със злокачествени заболявания**

### **1.4.1. Клинична характеристика на денталните промени при децата с някои солидни тумори**

L. Kager и съавт. (2017) обсъждат новите научни постижения в областта на геномиката, биологията и имунологията на остеосаркома в детската възраст и

анализират някои обещаващи стратегии за преодоляване на стагнацията на терапевтичния успех през последните три десетилетия.

T. M. Jackson и съавт. (2016) са на мнение, че въпреки значителния напредък по отношение на преживяемостта на децата с различни злокачествени заболявания, при остеосаркома и при саркома на Юинг, най-честите тумори на костите при децата, резултатите все още не са съпоставими. Авторите обсъждат геномиката на костните тумори и предизвикателствата на новите прицелни терапии с лекарствени средства.

#### **1.4.2. Клинична характеристика на денталните промени при децата с левкемия**

Според M. Atar и E. J. Körperich (2010) [19] редица системни патологични състояния, към които спада и левкемията, предизвикват сериозни нарушения в развитието на зъбите на децата, изразяващи се с дефекти на емайла и дентина.

В резултат на издирване на релевантни публикации по въпросите на оралното здраве на децата с остра лимфобластна левкемия в базите-данни *PubMed/MEDLINE* и *Google-Scholar* през периода от 1977 г. до 2011 г. вкл., F. Javed и съавт. (2012) [76] установяват статистически значимо по-висока честота на пародонтита и на морфологичните нарушения на зъбите (агенеза, микродонтия, къси корени и дефекти в развитието на емайла и дентина), отколкото при децата без левкемия. Поради намалената слюнчена секреция болните деца са по-често склонни към появата на зъбен кариес.

V. Chen и съавт. (2013) [33] прилагат Протокол № 8 на Китайската група за левкемия в детската възраст при общо 114 деца с новодиагностицирана остра лимфобластна левкемия. Свързаната с терапията токсичност се оценява съгласно Общите терминологични критерии за страничните ефекти, версия 4.0. Авторите установяват дентална язва при 23 болни (при 20,18% от случаите).

L. V. Pedersen и съавт. (2012) [127] изследват 150 деца, идентифицирани в Датския раков регистър в детската възраст, подложени на химиотерапия във възрастта под 8 години. Микродонтия се диагностицира при 88 зъби на 29 деца (при 19,33% от случаите), като се среща по-често, когато лечението започва през

по-ранна възраст. Откриват се общо 27 липсващи предкътници и постоянни кътници при 14 деца (при 9,33% от случаите) и само 18 липсващи предкътници и постоянни кътници при 8 от 193 здрави деца (при 4,14% от случаите).

А. М. Hegde и съавт. (2011) [66] установяват по-висока честота на зъбния кариес сред 90 деца на възраст между 4 и 10 години с остра лимфобластна левкемия, отколкото сред 30 здрави лица.

С помощта на индекса за кариесни, липсващи и obtурирани зъби (DMFT), J. С. Maciel и съавт. (2009) [98] регистрират поне една зъбна аномалия при 45 от 56 деца (при 80,36% от случаите) с остра лимфобластна анемия, подложени на химиотерапия, лъчелечение и костно-мозъчна трансплантация. Началото на онкологичното заболяване е при средна възраст от  $5,3 \pm 2,6$  г., като болните са на средна възраст от  $11,8 \pm 4,2$  г. по време на изследването. Децата на възраст под пет години също са статистически значимо по-често засегнати от аномалии на зъбите ( $p=0,031$ ).

Честотата на аномалиите на зъбите е изследвана при 423 деца, преживели остра лимфобластна левкемия [81]. Касае се за закърняване на корена (при 103 деца или 24,35% от случаите), микродонтия (при 80 деца или 18,91% от случаите), хиподонтия (при 36 деца или 8,51% от случаите), тауродонтия (разширени камери на пулпата) (при 25 деца или 5,91% от случаите) и прекомерна ретенция на млечните зъби (при 17 деца или 4,02% от случаите). Тези аномалии са по-чести във възрастта  $\leq 8$  г., отколкото във възрастта  $>8$  г. при започване на лечението. Дентални аномалии се наблюдават при 28 деца (при 43% от случаите) при химиотерапевтичния протокол № IX, при 65 деца (при 40% от случаите) - при химиотерапевтичния протокол № X, при 63 деца (при 44% от случаите) - при химиотерапевтичния протокол № XI и при 11 деца (при 21% от случаите) - при химиотерапевтичния протокол № XII.

Резултатите от крос-секционно проучване в Техеран, Иран, при деца на възраст между осем и 12 г. със злокачествени заболявания показват преобладаване на острата лимфобластна/лимфоцитна левкемия (при 33% от 76 случая) [114]. При съпоставянето на болните деца с контролната група от 85 здрави деца се установява, че болните деца са с по-нисък ръст ( $p=0,03$ ), бащите и

майките им са с по-ниско образование (съответно  $p=0,01$  и  $p=0,001$ ). Оценката на денталния статус с помощта на индекса DMF-T по отношение на цялото съзъбие показва статистически по-високи стойности при децата със злокачествени заболявания ( $p=0,001$ ), разликите между болните и здравите деца по отношение на стойностите индекса DMF-T при четирите първи постоянни кътници (ляв, десен, горен и долен) се характеризират с гранична статистическа достоверност ( $p=0,06$ ).

### **1.5. Клинична характеристика на промените в гингивата и пародонта при децата с левкемия**

Според К. Е. Fenesy (1998) [58] пародонтитът с начало в детската възраст се проявява под три форми:

- а) предпубертетен пародонтит,
- б) локализиран и генерализиран ювенилен пародонтит и
- в) бързо прогресиращ пародонтит.

Предпубертетният пародонтит се свързва със загуба на прикрепването около зъбите на временното и/или постоянното съзъбие, както и със сериозни вродени дефекти от хематологичен произход и с изменения в хемотактичната функция на неутрофилните левкоцити. Заболяването се среща при различни системни заболявания, към които спада и левкемията, които могат да окажат неблагоприятно въздействие както върху самия пародонт, така и/или върху провежданото лечение.

Хипертрофията на венците в детската възраст се дължи на левкемичните инфилтрати и е особено характерна находка при моноцитната левкемия (острата немиелоидна левкемия, M5 по FAB) [4].

Според S. С. Răuñică и съавт. (2009) [125] уврежданията на пародонта при болните с левкемия се причиняват от микробни агенти, които се съчетават с изменените имунологични характеристики при злокачественото заболяване и понякога се изострят поради локално-регионална лимфоцитна инфилтрация. Ако липсват туморни инфилтрати в пародонта, лезиите се лекуват по-лесно. При наличие на такава инфилтрация се налага по-продължително локално лечение с

цел ограничаване на разпространението на уврежданията и забавяне на появата на рецидивите.

Оралната симптоматика при острата и хронична форма на различните типове левкемия в детската възраст включва уголемяване на венците и кървене, разязвяване на лигавицата, петехии, бледост на лигавицата, орални инфекции, тризъм и нома [60]. Тези нарушения се дължат на първична директна инфилтрация от левкемични клетки или са вторичен резултат от наличието на тромбоцитопенията, неутропенията или нарушената функция на гранулоцитите. Най-честото усложнение, установено при 12 деца на възраст между пет и 12 г. с остра лимфобластна левкемия или лимфом, е гингивитът (при 60%), докато мукозитът и инфекцията с *Candida albicans* е срещат съответно при 18% и 7% от случаите (Т. Rojas de Morales и съавт., 2001).

Съобщава се за 10-годишно момиче, при което диагнозата на острата лимфобластна анемия се поставя от детски онколог и хематолог въз основа на специфични изследвания при първоначални орални прояви, изразяващи се с оток в лявата назолабиална област и при оплаквания от уморяемост, лош апетит, фебрилност, летаргия и мускулно-скелетни болки, както и след уголемяване на престерналната област и кафеникаво оцветяване в поязната област [147].

Е. Sepúlveda и съавт. (2012) [145] описват шестгодишно момче, при което първите прояви на острата миелоидна левкемия се изразяват със значително и персистиращо кръвотечение след изваждане на зъб и генерализирано увеличение на венците в продължение на кратък период от време. Детето е насочено от денталния лекар към кабинета по онкохематология, където се потвърждава диагнозата на злокачественото заболяване.

През периода между 1965 г. и 2000 г. в три големи болници в гр. Меделин, Колумбия, са диагностицирани общо 45 деца с заболявания на пародонта, най-често в хода на остра лимфобластна или хронична лимфоидна левкемия [77]. Касае се за 29 болни с некротизиращ улцерозен гингивит, седем болни с некротизиращ улцерозен пародонтит и девет болни с нома. Налице са различни предразполагащи фактори (нисък социално-икономически статус) и заболявания - остър херпетичен гингивостоматит, морбили и левкемия. Непълноценното

хранене и лошата орална хигиена са свързани с процеса на некротизация и благоприятстват прогресията на заболяването от венците към по-дълбоките тъкани на пародонта и към други структури в устната кухина или тъканите на лицето.

Според S. Hasan и съавт. (2015) [65] оралните изменения може да са първият и единствен симптом при болните с левкемия. Съобщава се за 18-годишно момиче, при което острата левкемия е диагностицирана посредством хематологично изследване на базата на орална симптоматика. Касае се за оток на венците и кръвотечение при бързо генерализирано разрастване на венците по букалната, лабиалната, палаталната и лингвална страна на маргиналната и прикрепена гингива на максиларната и мандибуларна дъга. Подчертава се значението на подробното изследване на устната кухина за своевременно идентифициране на различни заплашващи злокачествени заболявания при децата, вкл. и на левкемията.

## **1.6. Съвременна диагностика на оралните заболявания при децата със злокачествени заболявания**

Съответствието между триразмерното измерване на тумора за оценка на терапевтичния отговор при саркома на Юинг спрямо критериите на детската онкологична група, от една страна, и едноразмерните критерии за оценка на отговора при солидните тумори и двуразмерните измервания на обема на тумора, дефинирани от СЗО, от друга страна, е изследвано при 74 пациента на средна възраст от  $14,5 \pm 6,5$  г. с новодиагностициран сарком на Юинг в рамките на ретроспективно проучване в три медицински центъра (M. Aghighi и съавт., 2016). Съответствието с референтните стандарти е статистически значимо по-добре изразено при три-, отколкото при дву- и едноразмерните измервания ( $p < 0,0001$ ).

### **1.6.1. Съвременна диагностика на заболяванията на оралната лигавица при децата с левкемия**

Изследването на оралната лигавица на 17 деца на възраст между две и 12 г. с остра лимфобластна левкемия открива орален мукозит само при пет от тях (при 29,41% от случаите) [149]. Микробиологичният анализ установява намален брой на потенциално патогенните микроорганизми и идентифицира коагулазо-отрицателни стафилококи при 47%, *Candida albicans* - при 35,3%, както и *Klebsiella pneumoniae*, ентеропатогенна *Escherichia coli* и *Stenotrophomonas maltophilia* - при 5,9% от случаите. Коагулазо-отрицателните стафилококи се откриват по-често при наличието на орален мукозит (при 80%), отколкото при болните с нормална орална лигавица (при 33,3% от случаите).

### **1.6.2. Съвременна диагностика на заболяванията на зъбите при децата със солидни тумори и с левкемия**

Отдалечените ефекти от лечението на 21 болни деца, преживели тумори на главния мозък (предимно медулобластом - 13 и епендимом - три), са изследвани с помощта на няколко въпросника, включени в първия и втория протокол на Head Start (A. Saha и съавт., 2014). Дентални увреждания се диагностицират при 52% от случаите средно 7,1 г. след началото на заболяването.

A. M. Hegde и съавт. (2011) [66] установяват по-висока честота на зъбния кариес сред 90 деца на възраст между 4 и 10 години с остра лимфобластна левкемия, отколкото сред 30 здрави лица.

Честотата на аномалиите на зъбите е изследвана при 423 деца, преживели остра лимфобластна левкемия [81]. Касае се за нарушено растеж на корена (при 103 деца или 24,35% от случаите), микродонтия (при 80 деца или 18,91% от случаите), хиподонтия (при 36 деца или 8,51% от случаите), тауродонтизъм (разширени камери на пулпата) (при 25 деца или 5,91% от случаите) и закъснял пробив на временните зъби (при 17 деца или 4,02% от случаите). Тези аномалии са по-чести във възрастта  $\leq 8$  г., отколкото във възрастта  $> 8$  г. при започване на



лечението. Лечението се провежда по един от няколко стандартизирани протокола. Дентални аномалии се наблюдават при 28 деца (при 43% от случаите) при химиотерапевтичния протокол № IX, при 65 деца (при 40% от случаите) - при химиотерапевтичния протокол № X, при 63 деца (при 44% от случаите) - при химиотерапевтичния протокол № XI и при 11 деца (при 21% от случаите) - при химиотерапевтичния протокол № XII.

### **1.7. Клинична оценка на оралните промени при децата със злокачествени заболявания, подложени на химиотерапия**

Според К. М. Ayers и А. N. Colquhoun (2000) [21] най-важните за денталния лекар орофациални усложнения при децата с левкемия, подложени на химиотерапия, са лимфаденопатията, оралният мукозит, спонтанното кървене от венците, ехимозите на устните и езика и петехиите по лигавицата, улцерацията, отокът и хипертрофията на венците, ксеростомията и инфекциите.

В резултат на системен анализ на литературата, достъпна в медицинските бази-данни, G. Allen и съавт. (2010) [10] установяват, че нарастващата честота на злокачествените заболявания в детската възраст и по-голямата продължителност на живота водят до по-висока заболяемост и по-чести кратко- и дългосрочни странични ефекти на химиотерапията при децата. При това някои орални усложнения се срещат три пъти по-често сред децата, отколкото сред възрастните болни. Специално внимание се обръща на честотата, лечението и профилактиката на кариеса, гингивита, оралните инфекции и оралния мукозит.

Е. F. Morais и съавт. (2014) [111] анализират литературата на английски, португалски и испански език, реферирана в базите-данни PubMed/MEDLINE и Scielo и в информационните портали ScienceDirect и Scopus през периода между м. януари 1992 г. и м. април 2013 г. и посветена на оралните изменения при деца на възраст от 2 до 18 г. с остра лимфобластна анемия, подложени на химиотерапия. Най-честите увреждания по време на химиотерапията и след нея са мукозитът, кандидозата, пародонтитът и гингивитът и зависят от индивидуалната орална хигиена на болните.

A. Inati и съавт. (2013) [73] описват момиче на 5-годишна възраст с остра лимфобластна левкемия в пре-B-стадий, при което настъпват сериозни увреждания в устната кухина след провеждането на химиотерапия с цефепим, ванкомицин, флуконазол, локален микостатин, хлорхексидин в разтвор за изплакване на устата, интравенозна аналгезия с перфелган, както и вит. К, преливане на тромбоцити и свежа плазма. Наблюдават се дифузен зъбен кариес, изразен еритем на лигавицата с белезникави мембрани, както и множествени некротични и хеморагични лезии на езика, букалната лигавица и долната устна. При 14 болни на средна възраст от 8,7 г. (между 2,3 и 19 г.) с рецидивиращи или рефрактерни спрямо лечението солидни злокачествени тумори са назначени сиролимус и винбластин (D. A. Morgenstern и съавт., 2014). Токсичност, ограничаваща дозата (мукозит от трета степен) се установява при един болен, подложен на лечение с винбластин в най-висока доза.

### **1.7.1. Клинична оценка на промените в оралната лигавица при децата с някои солидни тумори или с левкемия, подложени на химиотерапия**

Оралният мукозит представлява възпаление на оралната мукоза в резултат на антинеопластична терапия (химиотерапия, лъчелечение или костно-мозъчна трансплантация по повод на злокачествено заболяване. Съществуват различни скали за оценка на тежестта на заболяването с четири или пет степени [95]. Препоръчва се разработването на общоприета скала, с която ще се установи степента на токсичност на различните терапевтични режими.

Според R. V. Lalla и съавт. (2008) [88] патогенезата на оралния мукозит е многофакторна и комплексна.

В рамките на международно съвещание на групата на Многонационалната асоциация за поддържащи грижи при рак и на Международното дружество по орална онкология (MASCC/ISOO), S. T. Sonis и съавт. (2004) [151] проучват литературата по въпросите на мукозита, публикувана между м. януари 1966 г. и м. май 2002 г., и подчертават ролята на интензивните изследвания върху патобиологията, заболяемостта и системите за оценка на това сериозно заболяване.

М. С. Valéra и съавт. (2015) [157] обобщават съвременните постижения по въпросите на оценката на неблагоприятното влияние на химиотерапевтичните средства при децата с остра лимфобластна левкемия. Най-често се касае за мукозит, зъбен кариес, възпаление и кървене на венците, нарушено развитие на съзъбието, ксеростомия и опортюнистични инфекции.

В резултат на издирване на релевантни публикации по въпросите на оралното здраве на децата с остра лимфобластна левкемия в базите-данни *PubMed/MEDLINE* и *Google-Scholar* през периода от 1977 г. до 2011 г. вкл., F. Javed и съавт. (2012) [76] установяват статистически значимо по-висока честота на пародонтита и на морфологичните нарушения на зъбите (агенеза, микродонтия, къси корени и дефекти в развитието на емайла и дентина), отколкото при децата без левкемия. Поради намалената слюнчена секреция болните деца са по-често склонни към появата на зъбен кариес.

E. Pels и В. М. Mielnik (2012) [129] проследяват динамиката на три индекса - опростения индекс на оралната хигиена, плаковия индекс и гингивални индекс - при 78 деца с остра лимфобластна левкемия и при 78 здрави деца, живеещи в градски и селски райони в Полша, преди лечението и след период от 0,5-1,5 г. Първият индекс намалява от  $0,64 \pm 0,85$  до  $0,49 \pm 0,69$ , вторият - от  $0,59 \pm 0,74$  до  $0,49 \pm 0,67$ , а третият - от  $0,08 \pm 0,34$  до  $0,02 \pm 0,13$ ). Оралната хигиена е значимо по-добра при болните деца поради спазването на режима съгласно протокола на противораковото лечение.

В. Chen и съавт. (2013) [33] прилагат Протокол № 8 на Китайската група за левкемия в детската възраст при общо 114 деца с новодиагностицирана остра лимфобластна левкемия. Свързаната с терапията токсичност се оценява съгласно Общите терминологични критерии за страничните ефекти, версия 4.0. Авторите установяват дентална язва при 23 болни (при 20,18% от случаите).

E. С. de Oliveira Lula и съавт. (2007) [50] не установяват различия по отношение на относителния дял на оралните усложнения, засягащи зъбите, пародонта и меките тъкани при 20 деца на възраст от 2 до 13 г. с остра лимфобластна левкемия след използването на два химиотерапевтични протокола

- GBTLI-93 и BFM. Тези усложнения са най-чести през първата седмица след началото на лечението.

Съобщава се за четиригодишно момче дете с остра лимфобластна левкемия с Т-свързано родословие, при което въпреки проведената химиотерапия съгласно протокола на Бразилската група за лечение на левкемията в детската възраст (ALL-99) след четири години се появява изолиран рецидив на заболяването в устната кухина [26]. Една година и четири месеца след приключване на лечението са налице болки и оток в устната кухина и в дясната половина на горната челюст. Ороскопията открива оток във вестибуларната област на временните първи и втори десен максиларен кътник и в постоянния първи десен максиларен кътник. Този оток се разпространява напред в лигавицата на небцето. Засегнатите зъби са с патологична подвижност, но без кариес.

N. Otmani и съавт. (2011) [121] изследват характерните особености на изразения орален мукозит при 970 последователни болни на средна възраст от  $6,8 \pm 4,1$  г. (между 2 месеца и 16 г.) със злокачествено заболяване, подложени на стандартна химиотерапия. Честотата на оралния мукозит възлиза на 55,67% (при 540 болни), като при 17,96% от случаите (при 97 болни) се касае за значителна тежест на заболяването. Средният период до началото на симптомите на мукозита е  $10,5 \pm 6,8$  дена (между 1 и 22 дена), а средната продължителност на уврежданията -  $6,8 \pm 3,1$  дена (между 2 и 23 дена). Вероятността за тежък мукозит е най-голяма при острата левкемия, нехочкиновия лимфом и недиференцирания назофарингеален карцином. Химиотерапията на основата на метотрексат също е свързана с влошаването на оралния мукозит.

К. К. Cheng и съавт. (2013) [37] изследват 140 деца на възраст между 6 и 18 г., подложени на химиотерапия в продължение на 14 дена след началото ѝ с помощта на ежедневния въпросник за оралния мукозит. Това усложнение се установява при 58 болни (при 41,43% от случаите). Резултатите от множествения линеен регресионен анализ показват, че оралният мукозит е статистически достоверно свързан с повишеното отслабване на тегло след контролиране на съотношението между гаденето и повръщането ( $\beta=0,34$ ;  $p=0,002$ ).

Множественият логистичен регресионен анализ доказва, че тежкият мукозит е значимо свързан с по-висока вероятност за инфузионна терапия след контролиране на съотношението между гаденето и повръщането ( $p=0,001$ ) и за повишена температура след контролиране за неутропенията ( $p=0,002$ ).

К. Cheng и съавт. (2012) [36] проучват 140 деца на възраст между 6 и 18 г., подложени на химиотерапия, с помощта на ежедневния въпросник за оралния мукозит в продължение на 14 дена след началото ѝ, и на въпросника за измерване на качеството на живот, специфичен за оралния мукозит, в началото на лечението, както и на седмия и четиринадесетия ден. Честотата на леките форми на заболяването е 22,86% (при 32 болни), а на тежките форми - 17,86% (при 25 болни). Симптомите на болните с мукозит са свързани с храненето (при 47 болни или при 82,46%), гълтането (при 45 болни или при 78,95%), пиенето (при 43 болни или при 75,44%), съня (при 41 болни или при 71,93%) и говора (при 25 болни или при 43,86% от случаите). Общо 22 болни (38,60% от случаите) съобщават за поне два едновременни симптома, а 14 (24,56% от случаите) - за всички тези пет симптома, дължащи се на мукозита.

В рамките на едногодишно ретроспективно проучване в Саудитска Арабия, А. Ф. Qutob и съавт. (2013) [134, 135] прилагат с успех болничен протокол за грижи за устната кухина при 59 деца със злокачествено заболяване, подложени на химиотерапия. Честотата на дефинитивно диагностицирания орален мукозит възлиза на 34%. В хода на проспективно проучване това усложнение се установява при 33% от 38 наблюдавани деца. Степента на комплайънса на приложението на скалата за оценка на оралния мукозит се подобрява - от 41% през първите четири месеца до 87% - през последните три месеца на наблюдението. Насочването на децата за консултативни прегледи в Катедрата по дентална медицина се повишава от 53% по време на ретроспективното до 100% - по време на проспективното проучване.

М. С. Dogan и съавт. (2007) [54] описват два случая (едно 7-годишно момче с остра миелоидна левкемия и едно 9-годишно момче с остра лимфобластна левкемия, подложени на химиотерапия, и фебрилна неутропения) с хистологично доказана интраорална мукормикоза, една рядка опортюнистична

инфекция. Касае се за лезии на интраоралните меки тъкани, излекувани с антифунгална терапия (при двете деца) и с дебридмънт (само при едното дете).

При 14-годишно момче с остра лимфобластна левкемия, подложено на химиотерапия в продължение на пет години, са диагностицирани орален мукозит, изразяващ се подуто ложе, фебрилитет, генерализирана орална симптоматика с язви с некроза, разпространена по лигавицата на твърдото небце назад в устната кухина, с парене, както и с лицева асиметрия и кандидиаза [61]. Езикът е обложен поради лошата орална хигиена на детето. Свободните и прикрепен венци са оточни и с разязвявания. Наблюдават се оток и спонтанно кървене, предимно горната и долна предна област на зъбите. Виждат се бели кариозни изменения и хипоплазия на емайла, ограничено отваряне на устата. Ексфолиативното цитологично изследване показва смесена бактериална и кандидозна инфекция. Препоръчва се антибиотично и антифунгално лечение, профилактика на пародонтита и локално приложение на 1,23%-ен разтвор на флуор.

Честотата на мукозита при децата с остра лимфобластна левкемия, които не са лекувани, е само 3,4%, докато след химиотерапията тя достига до 20,6% от случаите [153].

А. Y. Kung и съавт. (2015) [86] изследват 24 деца на възраст до 18 г. (на средна възраст от  $9,2 \pm 5,0$  г.) с остра левкемия, подложени на химиотерапия в Хонг Конг, и установяват липса на орален мукозит при 63% от случаите. Най-честите усложнения след химиотерапията са оралният мукозит и петехиите.

### **1.7.2. Клинична оценка на денталните промени при децата с някои солидни тумори или с левкемия, подложени на химиотерапия**

През последните години се появиха редица научни съобщения в чуждестранната литература, посветени непосредствено на различни заболявания на зъбите при децата, подложени на продължителна химиотерапия по повод на злокачествени заболявания.

Проследяването на 120 деца на възраст до 17 г., подложени на химиотерапия по повод на невробластом, по отношение на кариеса,

опалесценцията, микродонтията и гингивита показва значително нарастване на честотата на кариеса на млечните зъби (A. Hutton и съавт., 2010). Анализът с помощта на метода  $\chi^2$  разкрива статистически значима асоциация ( $p < 0,03$ ) между възрастта на детето при назначаването на химиотерапията (<3,5 г.) и наличието на микродонтия.

T. Perwein и съавт. (2011) изследват разнообразните странични ефекти на химиотерапията при 31 деца с невробластом в четвърти стадий с 5-годишна безсимптома преживяемост от  $44,9 \pm 9\%$ . Различни дентални дефекти се наблюдават при 12,5% от случаите.

E. M. Minicucci и съавт. (2003) [110] диагностицират при 63 от общо 76 деца (при 82,89% от случаите), подложени на химиотерапия по повод на остра лимфоидна левкемия, поне една от следните зъбни аномалии: забавен растеж на зъбите, микродонтия, хипоплазия, агенеза, V-образен корен и скъсен корен. Тези нарушения са предизвикани най-вероятно от вида, интензитета и честотата на химиотерапията, както и от по-младата възраст на болните.

G. Cossellu и съавт. (2013) [40] описват две деца с ювенилна миеломоноцитна левкемия, лекувани с бусулфан и циклофосфамид, при които настъпват следните сериозни усложнения: микродонтия, увреждания на корените на зъбите, агенеза на голям брой зъби, непълно калциране, хипоплазия на емайла, незряла апекс-фиксация и хиподонтия.

I. Flandin и съавт. (2006) съпоставят самостоятелното приложение на химиотерапия във високи дози с това на лъчелечението на цялото тяло в рамките на мегатерапия в комбинация с химиотерапия, при деца с невробластом в четвърти стадий. Първата група се състои от 30 деца, лекувани през периода между 1985 и 1992 г., а втората - 32 деца, лекувани 1982-1993 г. Проследяването в продължение на 12 години показва по-силно изразени дентална агенеза и загуба на слуха при децата, подложени на химиотерапия.

L. E. Cohen и съавт. (2014) проследяват в продължение на средно 6,1 г. (между 1,0 и 15,2 г.) 51 деца с високо рисков невробластом, преживели мултимодална терапия, включваща агресивна химиотерапия, хирургическа

операция, лъчелечение и трансплантация на стволови клетки. Денталните увреждания са сред честите късни усложнения при тези болни.

Резултатите от изследването на 29 деца на възраст между две и 17 години с остра лимфобластна левкемия в гр. Брюксел, Белгия, преживели средно по девет години след диагностицирането на заболяването, показват по-голяма болестност от дентален кариес във възрастовата група между 14 и 17 г. и статистически значимо по-ниска стойност на индекса за възстановяването във възрастовата група между 10 и 13 г. (F. Dens и съавт., 1995). Липсват достоверни различия по отношение на гингивалния индекс, плаковия индекс и честотата на използването на четката за зъби.

#### **1.7.2.1. Промени в зъбните структури при децата с някои солидни тумори или с левкемия, подложени на химиотерапия**

При изследването на 24 деца на възраст до 18 г. (на средна възраст от  $9,2 \pm 5,0$  г.) с остра левкемия, подложени на химиотерапия в Хонг Конг, се установява липса на дентален кариес (DMF-T и/или  $dmf-t=0$ ) при 38% от случаите [86]. Денталният кариес се среща по-често при децата, които не са родени в Хонг Конг, подложени са на активна химиотерапия, посещават денталния кабинет в тяхното училище и чиито родители са с по-ниско ниво на образование.

М. Fallahinejad Ghajari и съавт. (2011) [57] съобщават за 12-годишно момиче с десностранен оток на горната челюст като първи симптом при диагностиката на рецидив на остра лимфобластна левкемия, лекувана с химиотерапия. Т. Herrmann и съавт. (2004) [67] съобщават за 33-годишен болен в Германия, лекуван на 11-годишна възраст с химио- и радиотерапия във високи дози по повод на остра лимфатична левкемия с рецидиви. Наблюдават се силно изразени изменения в зъбите и загуба на зъби въпреки адекватната грижа за зъбите и оралната хигиена. N. Singh и S. Bakhshi (2007) [148] съобщават за дете с хронична миелоидна левкемия, при което в резултат на химиотерапия с иматиниб настъпва дентална хиперпигментация.



Е. М. Minicucci и съавт. (2003) [110] диагностицират при 63 от общо 76 деца (при 82,89% от случаите), подложени на химиотерапия по повод на остра лимфоидна левкемия, поне една от следните зъбни аномалии: забавено развитие на зъбите, микродонтия, хипоплазия, агенеза, V-образен корен и скъсен корен. Тези нарушения са предизвикани най-вероятно от вида, интензитета и честотата на химиотерапията, както и от по-младата възраст на болните.

G. Cossellu и съавт. (2013) [40] описват две деца с ювенилна миеломоноцитна левкемия, лекувани с бусулфан и циклофосфамид, при които настъпват следните сериозни усложнения: микродонтия, увреждания на корените на зъбите, агенеза на голям брой зъби, непълно калциране, хипоплазия на емайла, незряла апекс-фиксация и хиподонтия.

M. Fallahinejad Ghajari и съавт. (2011) [57] съобщават за 12-годишно момиче с десностранен оток на горната челюст като първи симптом при диагностиката на рецидив на остра лимфобластна левкемия, лекувана с химиотерапия. T. Herrmann и съавт. (2004) [67] съобщават за 33-годишен болен в Германия, лекуван на 11-годишна възраст с химио- и радиотерапия във високи дози по повод на остра лимфатична левкемия с рецидиви. Наблюдават се силно изразени изменения в зъбите и загуба на зъби въпреки адекватната грижа за зъбите и оралната хигиена.

Описани са две малки деца с ювенилна миеломоноцитна левкемия, позната преди като ювенилна хронична миелоидна левкемия [40]. Лечението с бусулфан и циклофосфамид е последвано от костномозъчна трансплантация. След терапията и при двете деца се установяват следните патологични изменения: микродонтия, увреждания на корена на зъба, многобройни агенезии на зъбите, непълна калцификация, хипоплазия на емайла, преждевременна фиксация на апекса и хиподонтия. Децата са подложени на дентално и ортодонтско лечение в три фази. Първоначалното ортопедично лечение включва поставяне на подвижна приставка (Interim-G®), последвано от бърза експанзия на небцето. След това се извършва изваждането на зъбите и се прилагат неподвижни приставки, които остават в продължение на 19 или 26 месеца с цел постигане на окончателно подравняване и максимална интеркуспация. През

третата фаза се завършва възстановяването на зъбите с малформации и се поставят протези, поддържани с импланти.

N. Singh и S. Bakhshi (2007) [148] съобщават за дете с хронична миелоидна левкемия, при което в резултат на химиотерапия с иматиниб настъпва дентална хиперпигментация.

Възможните ефекти на противолевкемичното лечение върху развитието на зъбите при 52 деца на възраст между осем и 15 г. (при средна възраст от 11,5 г.), преживяли дълго време (поне 24 месеца) след диагностицирането на левкемията, са съпоставени в рамките на проспективно клинично проучване с тези при 52 здрави деца на средна възраст от 11 г. [90]. Болните деца са изложени на по-висок риск за развитие на дентален кариес. При тях се установяват по-тежки аномалии на зъбите - корени под формата на буквата „V“, агенеза на зъбите, микродонтия и дисплазии на емайла.

В Датския раков регистър в детската възраст са регистрирани 150 деца със злокачествено заболяване, подложени на химиотерапия, във възрастта под 8 г. и изследвани по отношение на денталния статус във възрастта между 12 и 18 г. [127]. Микродонтия на предкътниците и постоянните кътници се диагностицира при 88 зъба на 29 деца (при 19,33% от случаите) и е толкова по-честа, колкото по-рано е започнато противораковото лечение. При 14 деца (при 9,33% от случаите) се установяват общо 27 липсващи предкътници и постоянни кътници, а при 8 деца от контролната група, състояща се от 193 деца (при 4,14% от случаите), се откриват общо 18 липсващи предкътници и постоянни кътници.

O. Nemeth и съавт. (2013) [116] проследяват дълготрайните ефекти на химиотерапията върху денталния статус на 38 деца в Будапеща, Унгария, на средна възраст от  $12,2 \pm 0,5$  г., проведена във възрастта от  $4,29 \pm 1,71$  г. по повод на злокачествено заболяване. Общо 40 деца със сходни демографски и обществено-икономически характеристики се използват като контролна група. Зъбният статус се оценява според критериите на СЗО въз основа на DMF-T и/или dmf-t, а денталните малформации се диагностицират рентгенографски. Броят на кариозните, на липсващите и на obtурираните постоянни зъби е статистически достоверно по-голям при болните, отколкото при здравите деца (съответно

4,61±3,71; 3,97±4,45 и 0,58±0,14 спрямо 2,1±1,01; 0,84±1,82 и 1,18±1,07). Най-често се наблюдават малформация на корена (при 20 деца 52,63% от случаите) и агенеза (при 18 деца или 47,37% от случаите).

Съобщава се за дете, преживяло рецидив на остра лимфобластна левкемия на едногодишна възраст [100]. При него се наблюдават екстремни аномалии на повечето от постоянните зъби и многобройни кариозни зъби.

D. Remmers и съавт. (2006) описват 11-годишно момиче, което развива микродонтия на шест зъба вследствие на химиотерапия по повод на невробластом в четвърти стадий, локализиран в дясната половина на гръдния кош, и масивни чернодробни метастази. При три от зъбите се установяват патологични изменения на размера и формата на коронките, а при другите три се наблюдава само намален размер на коронките.

B. Peretz и съавт. (2014) описват дете на 3 г. и 8 мес., подложено на хирургическа резекция на медулобластом във възрастта от 8 месеца и химиотерапия в продължение на 20 месеца. Установяват се изтънени и скъсени корени на първите кътници, микродонтия и анодонтия на предкътниците, както и тежък кариес на ранното детство. В резултат на проведеното лечение след 12 месеца се наблюдава здрава тъкан на венците и никакъв новопоявил се кариес.

#### **1.7.2.2. Промени в гингивата и пародонта при децата с някои солидни тумори или с левкемия, подложени на химиотерапия**

При съпоставителното изследване на 78 деца с остра лимфобластна левкемия, подложени на химиотерапия, и на 78 здрави деца се установява, че среден гингивален индекс над 1,0 се наблюдава при 3,17% от болните деца [130]. Честотата на възпалението на гингивата е по-висока при болните, отколкото при здравите лица.

P. Subramaniam и съавт. (2008) [153] откриват честота на гингивита при по-малко от 2% от децата с остра лимфобластна левкемия, подложени на химиотерапия, вероятно поради по-добрата орална хигиена.

При проследяването на 30 деца с остра лимфобластна левкемия, подложени на химиотерапия в продължение на шест месеца и една година, се

установява значително влошаване на състоянието на венците [120]. От друга страна, няма статистически достоверни изменения в количеството на плаките и калкулуса. През този период не се появяват никакви кариозни изменения в зъбите на децата.

N. K. Childers и съавт. (1993) [39] провеждат в продължение на 2,5 г. проспективно проучване върху честотата на оралните усложнения при 214 деца със злокачествено заболяване, подложени на химиотерапия. Язвите и гингивитът се срещат най-често. Гингивитът се среща пет пъти по-често, а инфекциите с *Candida* - четири пъти по-рядко при децата с левкемия, отколкото при тези със сарком ( $p=0,02$ ). Язвите и инфекциите с *Candida* се диагностицират статистически достоверно по-често при децата със сарком, отколкото при тези с левкемия ( $p=0,03$ ).

### **1.8. Съвременна диагностика на оралните заболявания при децата с някои солидни тумори или с левкемия, подложени на химиотерапия**

U. Azher и N. Shiggaon (2013) [22] изследват оралното здраве на 94 деца на възраст между две и 14 г. с остра лимфобластна левкемия, подложени на химиотерапия. Оценката на зъбния кариес е извършена съгласно показателите DEF-T и DMF-T, на състоянието на венците - с гингивалния индекс, а на оралния мукозит - според скалата за орална токсичност на СЗО. Стойностите на показателите DEF-T и DMF-T са най-високи по време на поддържащата химиотерапия, а по-ниски - по време на въвеждането на радиотерапията и на въвеждащата химиотерапия. Честотата на възпалението на венците също е най-висока по време на поддържащата химиотерапия, а по-ниска - по време на въвеждането на радиотерапията и на въвеждащата химиотерапия. Симптомите и тежестта на оралния мукозит са най-силно изявиени по време на въвеждането на радиотерапията.

Клиничното изследване с помощта на скалата на СЗО за орален мукозит при 78 деца на възраст между две и 18 г. с остра лимфобластна левкемия, подложени на химиотерапия, показва лезии с различна степен на изразеност

[128, 129]. Основният симптом на оралния мукозит е болката. Локален еритем на лигавицата на устата се установява при 35%, ерозии - при 40%, бели псевдомембранозни лезии - при 18% и орални улцерозни лезии - при 4% от болните. Честотата на оралния мукозит след шестмесечна химиотерапия възлиза на 3,17%.

D. Tomlinson и съавт. (2011) [155] анализират надеждността при първоначално и повторно тестване и конструктивната валидност на модифицирана от тях версия на Въпросника за ежедневна оценка на оралния мукозит, предназначен за родителите на децата със злокачествени заболявания (левкемия или лимфом), подложени на интензивна химиотерапия или на трансплантация на стволови клетки в Канада. Авторите съпоставят този въпросник със скалата за мукозита на СЗО, зрителната аналогова скала и подскалата за функционална оценка на противораковата терапия на карцинома на хранопровода. Родителите на общо 59 деца на средна възраст от 5,62 г. попълват отговорите на всички въпроси. Заслужава да се отбележи, че трансплантация на стволови клетки е извършена при болшинството от децата (при 43 деца или при 72,88% от случаите). Надеждността при първоначално и повторно тестване на Въпросника за ежедневна оценка на оралния мукозит превъзхожда очаквания предварително праг на умерена надеждност и е между добра и отлична при очакване на мукозита. Въпросите, отнасящи се за болката, преглъщането, пиенето, храненето и говоренето показват умерени корелации с показателите на скалата за мукозита на СЗО, зрителната аналогова скала и подскалата за функционална оценка на противораковата терапия на карцинома на хранопровода при корелационни коефициенти  $\geq 0,5$ .

Необходимостта от грижи за денталното здраве на децата, подложени на противораково лечение, е анализирана при 120 болни на възраст между 0 и 17 г. във Великобритания (A. Hutton и съавт., 2010). Обръща се специално внимание на диагностиката на кариеса, опакитета, микродонтията и гингивита. При децата с невробластом и при тези, подложени на химиотерапия във високи дози, се открива повишена честота на кариеса на млечните зъби. Резултатите от  $\chi^2$ -

анализа показват статистически достоверна връзка между възрастта в началото на химиотерапията (<3,5 г.) и наличието на микродонтия ( $p < 0,03$ ).

Далечните ефекти на проведената в детската възраст химиотерапия по повод на неходжкинов лимфом върху оралното здраве и развитието на зъбите са проучени при 36 болни, преживели заболяването, и са съпоставени с пълните данни от анализа на гингивалния индекс на Loe-Silness и на плаковия индекс на Sillnes-Loe при 36 доброволци с подобна възраст и с подобно разпределение по пол (А. Оғуз и съавт., 2004). Специално внимание се обръща на състоянието на зъбите, гингивата и пародонта, на дефектите и промените в цвета на емайла, на малформациите на корените, пробива на зъбите, агенезата, преждевременните апексификации и микродонтията. Тежестта на тези нарушения е оценена в две възрастови групи - под и над пет години. При болните се откриват статистически достоверно по-високи стойности на индекса Sillnes-Loe, както и по-чести промени в цвета на емайла и малформации на корените на зъбите.

Съобщава се за деветгодишно момче, при което се открива разрастване на гингивата със смесен възпалителен инфилтрат, преждевременна коренова резорбция и загуба на алвеоларна кост като първоначални паранеопластични прояви на Хочкинов лимфом в стадий IV-B [89]. В резултат на проведената химиотерапия настъпва клинична ремисия на Хочкиновия лимфом и обратно развитие на разрастналата гингива.

К. Venkataraghavan и съавт. (2014) изследват оралния статус на 47 деца на възраст между 6 и 14 г. с левкемия, подложени на противораково лечение, с помощта на индексите dmf-t, DMF-T, OHI(S) и модифицирания гингивален индекс (MGI). Стойностите на dmf-t и DMF-T са най-високи при децата, които в момента са подложени на химиотерапия. Налице е обратно пропорционална зависимост между броя на тромбоцитите и оценката на модифицирания гингивален индекс.

В рамките на ретроспективно, нерандомизирано изследване през периода между м. март 1996 г. и м. февруари 2004 г. са анализирани различни зъбни аномалии при общо 137 деца, подложени на противораково лечение в Бразилия [97]. При 61% от случаите се касае за лимфопрлиферативни неоплазми, а при

останалите 39% - за солидни тумори. Средната възраст на болните при започване на лечението е пет години и шест месеца. Дентални аномалии се диагностицират при 39 болни (при 28,47% от случаите). Касае се за следните увреждания на зъбите: тауродонтия (при 19 болни; 13,87%), микродонтия (при 10 болни; 7,30%), анодонтия (при 8 болни; 5,84%), макродонтия (при седем болни; 5,11%), корен с изострен връх (при пет болни; при 3,65%) и корен с тъп връх (при двама болни; 1,46% от случаите). При общо 30 болни (при 21,90%) е налице само една аномалия, при шест болни (при 4,38%) има по две аномалии, а при трима болни (при 2,19% от случаите) - по три аномалии.

С. Е. Cubukçu и А. М. Güneş (2008) [43] анализират честотата на зъбния кариес при 64 деца с левкемия, подложени на дентално лечение преди началото на химиотерапията и на интензивни грижи за оралното здраве по време на противораковото лечение. Обръща се внимание на резултатите от изследването на deft/DMF-Т, деминерализацията на емайла (лезии с бели петънца по зъбите), преждевременните екстракции на първичните кътници и кариозните първи постоянни кътници. Честотата на кариеса е незначително по-висока след химиотерапията, отколкото преди нея. Болестността от лезиите с бели петънца нараства значимо по време на курса на химиотерапия. При 30 деца (при 46,88% от случаите) нивото на кариеса остава непроменено. Това ниво при децата, които са с кариес преди противораковото лечение, може да се стабилизира благодарение на методите за профилактика на кариеса, включващи честа употреба на локални флуориди и силанти на фисурите, интензивни грижи за устната кухина и подобрени практики за самообгрижване на децата.

Според М. С. Valéra и съавт. (2015) [157] зъбният кариес е една от честите патологични находки при децата с остра лимфобластна левкемия, лекувани с химиотерапевтични средства и трансплантация на стволови клетки.. Наблюдава се и нарушено развитие на съзъбието.

### **1.8.1. Съвременна диагностика на заболяванията на оралната лигавица при децата с някои солидни тумори или с левкемия, подложени на химиотерапия**

Проведено е лонгитудинално изследване през шест месеца на 20 деца на възраст между три и 15 г. с левкемия, подложени на противоракова терапия през периода между 2008 г. и 2009 г., при съпоставяне с 22 контролни здрави деца от обществени училища в Бразилия [154]. Най-честите клинични прояви са гингивитът и оралният мукозит. Индексът DMF-T нараства статистически достоверно от първоначалната средна стойност от  $3,9 \pm 4,2$  до  $4,4 \pm 4,3$  след шест месеца ( $p=0,04$ ), докато средният индекс deft остава един и същ през този период ( $1,9 \pm 2,7$ ). Гингивалният индекс се променя единствено по лингвалните и дистални повърхности, където нараства статистически значимо ( $p < 0,01$ ). Плаковият индекс нараства статистически достоверно единствено по лингвалната повърхност - от 0,6 до 1,0 ( $p=0,04$ ).

В рамките на проспективно проучване при 104 деца на възраст под 18 г. с различни злокачествени заболявания преди започването на химиотерапията, с помощта на мултивариационен модел се установява значително по-силна асоциация на оралния мукозит с острата левкемия, отколкото с другите неоплазми (лимфоми или солидни тумори) [165]. При болните с остра левкемия при диагностицирането на заболяването се установяват по-високи плазмени концентрации на IL-6, IL-8, IL-10 и TNF- $\alpha$  са ( $p < 0,05$ ) и по-ниски нива на антимикробния протеин pro-LL-37 (hCAP18) ( $p < 0,001$ ) в сравнение с другите болни. Промените в тези провъзпалителни цитокини и в pro-LL-37 допринасят за високата честота на оралния мукозит при децата с остра левкемия и подпомагат изясняването на предразположението към това усложнение.

При 73 последователни болни деца с остра лимфобластна левкемия, подложени на химиотерапия, са изследвани различни микробиологични и хематологични фактори, свързани с появата на орален мукозит [107]. На 14-ия ден се наблюдават 65 епизода, а на 56-ия ден - 38 епизода на орален мукозит. На 14-ия ден се установява статистически достоверна корелация между тежестта на мукозита, от една страна, и наличието на *herpes simplex virus-1* ( $p=0,0347$ ),



*Candida spp.* ( $p=0,0078$ ) и малкия брой на тромбоцитите ( $p=0,0064$ ), от друга страна, а на 56-ия ден - респективно между тежестта на мукозита, от една страна, и наличието на *herpes simplex virus-1* ( $p=0,0317$ ), предишното (на 14-ия ден) наличие на този агент ( $p<0,0001$ ) и броя на неутрофилните левкоцити ( $p=0,0211$ ), от друга страна.

Изследването на 92 деца и юноши с остра лимфоидна левкемия преди провеждането на химиотерапия и на седмия ден след началото на лечението показва специфична динамика на честотата на оралния мукозит [144]. Това усложнение се открива при 70,7% от случаите на седмия ден, като 60% от тях са с първи, а 40% - с втори клас на мукозита. Антитела за *herpes simplex virus-1* се откриват при 59 болни (при 64,13%), за Epstein-Barr *virus* - при 57 болни (при 61,96%), за IgG *cytomegalovirus* - при 75 болни (при 91,46%) и за IgM *cytomegalovirus* - при 21 болни (при 22,83% от случаите). С помощта на логистичен регресионен модел се доказва, че наличието на *herpes simplex virus-1* се среща с 4,10 пъти по-често сред болните с втори клас, отколкото при тези с първи клас на мукозита ( $p=0,03$ ).

Y. Ye и съавт. (2013a) [166] проследяват динамиката на бактериите в устната кухина при 37 деца със злокачествени заболявания и 38 референтни лица. Пробите от повърхността на устната лигавица, взети по време на диагностицирането на заболяването и в хода на провежданата химиотерапия, са изследвани по пиросеквенциалния метод с 16S рибозомален РНК-ген 454. При болните деца се открива по-малко микробно разнообразие ( $p<0,01$ ) и по-висока междуиндивидуална вариабилност ( $p<0,001$ ). Болните, при които впоследствие се развива мукозит, показват преди началото на химиотерапията по-високо микробно разнообразие ( $p<0,05$ ) и по-висока междуиндивидуална вариабилност ( $p<0,001$ ) в сравнение с тези без последващ мукозит. Промяната в състава на бактериите по време на химиотерапията е по-силно изявена при болните, които впоследствие развиват мукозит, отколкото при останалите болни ( $p<0,01$ ).

D. Anirudhan и съавт. (2008) [14] провеждат културално микробиологично изследване на устната кухина и кръвта при 70 деца с остра лимфобластна левкемия в стадия на въвеждаща химиотерапия. В лигавицата на 39 деца се

установяват данни за фунгални, а на 28 деца - за бактериални инфекции. Херпесна инфекция се доказва при 16% от случаите с мукозит и само при 2% от контролните лица.

Резултатите от рандомизирано контролирано клинично проучване при деца с остра лимфобластна левкемия, подложени на лечение с метотрексат, показват, че в началния стадий на оралния мукозит се установява различно производство на някои провъзпалителни цитокини [112]. Налице са статистически значими различия по отношение на концентрациите на IL-6 и TNF- $\alpha$  в кръвта и на IL-6 в слюнката между болните след трикратно приложение в сравнение с контролната група деца с еднократно приложение на метотрексат.

Според M. U. Naidu и съавт. (2004) [115] мукозитът е една от най-честите странични реакции след химиотерапията с препарати, засягащи синтеза на ДНК (флуороурацил, метотрексат и цитарабин) по повод на злокачествено заболяване. Мукозитът се среща при около 40% от случаите след стандартна химиотерапия и честотата му нараства още повече след новите курсове на лечение. Наблюдава се непосредствена инвазия на Грам-отрицателните бактерии и различни патогенни гъбички, тъй като болшинството от цитостатиците променят диференциалната кръвна картина при тези болни.

При наблюдението на 11-годишно момче с Хочкинов лимфом, подложено на химиотерапия в референтна болница в гр. Параиба, Бразилия, се откриват улцерозни лезии по лабиалната мукоза, появяващи се през два различни периода (на 15-ия ден от началото на първия курс и на 15-ия ден от началото на втория курс на противораковото лечение) (I. Lima Arrais Ribeiro и съавт., 2015). Най-сериозните прояви на оралния мукозит се диагностицират на първия и на 15-ия ден от началото на втория курс на химиотерапията.

Най-честите орални симптоми при 150 деца със злокачествени заболявания, подложени на химиотерапия в стандартна дозировка, са болка и сухота в устата (A. A. El-Housseiny и съавт., 2007). Болестността от някои усложнения - орален мукозит и орални инфекциозни заболявания, предизвикана от химиотерапията, е относително висока.

### **1.8.2. Съвременна диагностика на денталните заболявания при деца с някои солидни тумори или с левкемия, подложени на химиотерапия**

С помощта на панорамна рентгенография, P. Hölttä и съавт. (2002) проучват уврежданията на зъбите при 18 деца, преживели след приложението на химиотерапия във високи дози и автоложна трансплантация на стволови клетки или на фракционирано лъчелечение на цялото тяло по повод на невробластом с нисък риск, диагностициран във възрастта под 6 г. В първата група се касае за 8, а при втората - за 10 деца. Използва се индексът за дефекта, изследван и при контролна група от 18 здрави деца в юношеска възраст. При всички деца с невробластом са налице увреди на постоянното съзъбие, включващи къси корени, преустановено развитие на корените, микродонтия и аплазия на зъбите. Едно дете е с два, а друго - с четири липсващи зъба след приложението на химиотерапия без лъчелечение. Микродонтията е еднакво честа при двете групи. Средната стойност на индекса за дефекта е статистически значимо по-ниска при първата, отколкото при втората група (15,2; между 4 и 34 спрямо 70,0; между 28 и 117;  $p < 0,001$ ).

S. C. Kaste и съавт. (1997) [81] проучват чрез панорамна рентгенография аномалиите на зъбите при 52 от общо 542 деца, лекувани по повод на невробластом през период от 31 г. Общата честота на уврежданията е 71%. Микродонтията се среща при 38%, а ексцесивният кариес - при 29% от случаите. Спирането на растежа на корена, хиподонтията и хипоплазията на емайла се срещат еднакво често - при 17% от болните деца.

S. Bagattoni и съавт. (2014) [23] използват панорамна рентгенография за диагностициране на уврежданията на зъбите при 25 деца в Италия на възраст под 10 г. (под 3 г., между 3,1 и 5 г. и над 5 г.), преживели злокачествено заболяване и лекувани с химиотерапия, трансплантация на хемопоеични стволови клетки и лъчелечение в областта на главата и шията, както и при 26 здрави деца. Честотата на кариеса не се различава статистически достоверно между двете групи деца. Установява се статистически значима разлика между болните и здравите деца по отношение на дефектите на емайла, денталните аномалии и възрастта на зъбите. Резултатите от  $\chi^2$ -анализа показват зависимост

между възрастта при провеждането на лечението и специфичните аномалии на зъбите. При децата на възраст под три години е налице особено висок риск от дефекти на емайла и дентални аномалии.

При 106 деца, подложени на антинеопластична химиотерапия в Австралия преди настъпването на 16-годишна възраст, S. G. Hsieh и съавт. (2011) [71] използват индекса на Hölttä за дефекта за оценка на аплазията на зъбите, микродонтията и съотношението между корена и коронката на зъба при ортопантомографията. Болшинството деца са с остра лимфобластна левкемия. Връзката между характеристиката на болните и начините на лечението, от една страна, и денталния статус, от друга страна, е проучена с помощта на многовариационно стандартизирани регресионни анализи. Средната стойност на индекса на Hölttä за дефекта е  $24,7 \pm 17,8$ . Кумулативната доза на циклофосфамида над  $7500 \text{ mg/m}^2$  повишава тази стойност с 13,06 ( $p=0,01$ ). Наред с това при тези болни се наблюдава и значително намаляване на слюнчената секреция ( $p=0,006$ ).

L. W. Ou-Yang и съавт. (2010) [122] изследват денталния статус с помощта на индекса DMF-T и на проби от слюнка след стимулация на слюнчената секреция по отношение на буферния капацитет на слюнката и броя на *Streptococcus mutans* и на лактобацилите, при 35 деца на възраст между 3 и 12 г. (на средна възраст от 7,5 г.) с остра лимфобластна левкемия в хода на поддържаща химиотерапия. С помощта на ранговия тест на Wilcoxon се доказва, че броят на *Streptococcus mutans* в слюнката на болните деца е статистически значимо по-малък от този на здравите деца на същата възраст ( $p<0,001$ ). Буферният капацитет на слюнката също е достоверно по-малък при болните, отколкото при здравите деца ( $p=0,002$ ). Разликите между двете групи деца по отношение на останалите показатели не са достоверни.

Изследван е оралният статус на 33 деца във възрастта между пет и 15 г. с новодиагностицирани остра лимфобластна или остра миелоидна левкемия по време на индукционния стадий на химиотерапията [53]. Установява се статистически достоверни повишения на стойностите на опростения индекс за

орално здраве ( $p=0,002$ ), на гингивалния индекс на Loe и Sillness ( $p=0,003$ ) и на броя на тромбоцитите ( $p=0,001$ ), но не и на индекса deft/DMF-T ( $p=0,076$ ).

При деца на възраст между четири и десет години с остра лимфобластна левкемия се установяват статистически значимо по-високи нива на сиаловата киселина в слюнката, отколкото при здравите деца, и линейна зависимост между тези нива и наличието на дентален кариес при болните деца [79]. Нивата на сиаловата киселина в слюнката може да се използват като полезен диагностичен маркер при злокачествените заболявания.

### **1.8.2.1. Съвременна диагностика на заболяванията на зъбите при децата с някои солидни тумори или с левкемия, подложени на химиотерапия**

S. Bagattoni и съавт. (2014) [23] използват панорамна рентгенография за диагностициране на уврежданията на зъбите при 25 деца в Италия на възраст под 10 г. (под 3 г., между 3,1 и 5 г. и над 5 г.), преживели злокачествено заболяване и лекувани с химиотерапия, трансплантация на хемопоеични стволови клетки и лъчелечение в областта на главата и шията, както и при 26 здрави деца. Честотата на кариеса не се различава статистически достоверно между двете групи деца. Установява се статистически значима разлика между болните и здравите деца по отношение на дефектите на емайла, денталните аномалии и възрастта на зъбите. Резултатите от  $\chi^2$ -анализа показват зависимост между възрастта при провеждането на лечението и специфичните аномалии на зъбите. При децата на възраст под 3 г. е налице особено висок риск от дефекти на емайла и дентални аномалии.

C. E. Subukci и съавт. (2012) [44] изследват денталното развитие на 37 деца на възраст под 10 г., преживели солидни тумори или лимфоми благодарение на приложението на мултимодална химиотерапия и/или лъчелечение на главата и шията в Турция. За описване на общото увреждане на постоянното съзъбие се използва новият индекс за дефекта на зъбите. При всички деца се диагностицират зъбни нарушения. При 86,4% от случаите се касае за патологично развитие на корена, при 16,2% - за агенеза на зъба, а при 13,5% - за микродонтия. Средният индекс за дефекта при болните деца е

10,8±11,2 (между 0 и 49), а при контролните лица - 1,9±2,7 (между 0 и 12). Тази разлика е статистически значима ( $p<0,01$ ).

В. Peretz и съавт. (2014) проследяват резултатите от хирургическото лечение на дете с медулобластом, когато то е било на осеммесечна възраст, последвано от химиотерапия в продължение на 20 месеца. Когато детето е на възраст от три години и осем месеца, при него се диагностицират тънки и къси зъбни корени, микродонтия и анодонтия на премоларите. Освен това е налице и тежък кариес на ранното детство.

Съобщава се за 26-годишна пациентка с болестта на Хочкин в областта на шията, която е лекувана с радиохимиотерапия преди 21 години (Sh. Najafi и съавт., 2011). При огледа се диагностицират подвижни зъби и възпалени венци на долната челюст. Рентгенографски се доказват преждевременна резорбция на корена, V-образни и скъсени корени и загуба на алвеоларна кост. Подчертава се необходимостта от дългогодишно проследяване на денталния статус при децата, лекувани по повод на злокачествено заболяване.

### **1.8.2.2. Съвременна диагностика на заболяванията на гингивата и пародонта при децата с някои солидни тумори или с левкемия, подложени на химиотерапия**

В рамките на крос-секционен проучване, Е. Ронсе-Торрес и съавт. (2010) [133] диагностицират оралните изменения при 49 деца на възраст между 2 и 14 г. с остра лимфобластна левкемия, подложени на химиотерапия, с помощта на ОНІ-S, опростения индекс на оралната хигиена, и индекса ІМРА за пародонтита и разграничаването му от гингивита. Авторите установяват гингивит при 91,84%; кариес - при 81,63%; мукозит - при 38,77%; пародонтит - при 16,32%; хейлит - при 18,36%; рецидивиращ херпес - при 12,24%, орална кандидоза - при 6,12% и първичен херпетичен гингивостоматит - при 2,04% от случаите. Наблюдават се и сухи устни, бледа лигавица, петехии по лигавицата, ехимози и ятрогенни язви.

Според S. С. Рăunică и съавт. (2009) [125] термографичното изобразяване на устната кухина би могло да се използва като нова диагностична алтернатива

на скъпоструващите КТ и МРИ-изследвания на пародонталните увреждания при болните с левкемия. То е с доказана ефективност по отношение на възпалението, туморните инфилтрати и инфекциите. При клиничното, термографично и хистопатологично изследване на десет болни се установяват патологични промени на нивото на пародонта.

При клиничното изследване, съчетано с цитологичен анализ на материал, взет от венците с помощта на тънкоиглена аспирационна биопсия при общо 50 болни с остра левкемия, се установява, че левкемичната инфилтрация на венците е по-честа при острата лимфобластна левкемия, докато останалите типични орални находки са по-чести при острата миелобластна левкемия [17]. При осемте болни с остра лимфобластна левкемия липсва хипертрофия на венците въпреки наличието на левкоцитна инфилтрация. При левкоцитната инфилтрация на венците се диагностицира само левкемичният подтип L2, а подтипът M5 се среща по-често от подтипа M4. Уголемяването на венците при двама болни с левкемия от подтипа L2 се дължи по-скоро на локални фактори като напр. плака или калкулус, отколкото на левкоцитна инфилтрация.

## **1.9. Съвременно лечение на оралните заболявания при децата с някои солидни тумори или с левкемия, подложени на химиотерапия**

### **1.9.1. Съвременно лечение на заболяванията на оралната лигавица при децата с някои солидни тумори или с левкемия, подложени на химиотерапия**

В резултат на анализ на литературата, отразена в базата-данни *MEDLINE* до м. май 2006 г., D. Alterio и съавт. (2007) [13] установяват над 260 клинични проучвания по въпросите на лечението и профилактиката на оралния мукозит вследствие на химиотерапия по повод на злокачествено заболяване. Оплакванията на болните може да се намалят посредством прецизна оценка на хигиената на устната кухина преди започването на химиотерапията, чест контрол на симптомите в хода на лечението, употребата на вода за изплакване на устата с цел почистване на устната кухина и назначаването на бензидамин,

имидазолови антибиотици, триазолни антимиотични средства, кератиноцитен фактор на растежа, вит. Е, криотерапия, терапия с ниско енергиен хелиево-неонов лазер и др.

През периода между 1987 г. и 1995 г. при 36 деца с остра лимфоидна левкемия са проведени общо 107 вливания на метотрексат във високи дози - между 500 и 5000 mg/m<sup>2</sup> [7]. Орален мукозит, изразяващ се с улцерации по устната лигавица, се диагностицира при 18,6% от случаите. При 16 вливания това усложнение настъпва рано - на втория до петия ден и предшества по-тежката лекарствена интоксикация, а при шест случая - по-късно, след петия ден.

Предварителните резултати от лечението с палифермин на 20 деца с остра лимфобластна левкемия показват статистически достоверно намаляване на продължителността на парентералното хранене ( $p=0,002$ ), на продължителността на мукозита ( $p=0,003$ ) и на средната степен на изразеност на това усложнение ( $p=0,03$ ) в сравнение с децата от контролната група [91].

R. G. Cauwels и L. C. Martens (2011) [30] провеждат нискоенергийна лазерна терапия при 16 деца на средна възраст от 9,4 г., страдащи от орален мукозит след проведена химиотерапия. Използва се диоден лазер GaAlAs с дължина на вълната от 830 nm и с мощност от 150 mW. Болката се изследва преди и след процедурата с помощта на подходяща болкова скала. Тя е облекчена непосредствено след първата процедура, а лезиите на мукозата заздравяват средно след една седмица и средно след 2,5 процедури.

Влиянието на нискоенергийната лазерна терапия върху профилактиката и лечението на оралния мукозит е проследено при 40 деца с остра лимфобластна левкемия, лекувани с високи доза на метотрексат [48]. Профилактичният ефект е осъществен в продължение на пет дена при две подгрупи деца - с червен или с инфрачервен лазер, като се започва още на първия ден на инфузионното лечение. Терапевтичният ефект е търсен само при децата с мукозит вследствие на химиотерапията, разпределени в същите подгрупи с червен или с инфрачервен лазер. Използва се лазер с дължина на вълната от 660 nm (при червения) и 830 nm (при инфрачервения лазер) и с мощност от 100 mW, плътност на мощта от



3,57 W/cm<sup>2</sup>, размер на полето от 0,028 cm<sup>2</sup> и енергия от 1 J. В резултат на това се постига плътност на енергията от 35 J/cm<sup>2</sup> за 10 сек. при групата за профилактика и плътност на енергията от 70 J/cm<sup>2</sup> за 20 сек. - при групата за лечение. При групата с търсен профилактичен ефект е налице по-голям процент на децата без орален мукозит в сравнение с групата с търсен терапевтичен ефект от нискоенергийната лазерна терапия (60% спрямо 25%). При три от тези 20 деца във втората група (при 15% от случаите) се развива орален мукозит от четвърта степен, като в края на процедурите е налице статистически значима разлика между децата в двете подгрупи (p=0,019).

В рамките на плацебо-контролирано, рандомизирано проучване половината от общо 18 деца на средна възраст от 8,2±3,1 г. с левкемия или лимфом, подложени на химиотерапия или трансплантация на стволови клетки, или са лекувани в продължение на пет дена с нискоенергийна лазерна терапия след диагностициране на оралния мукозит, или са подложени на симулационна терапия [85]. Използва се инфрачервен лазер GaAlAs с дължина на вълната от 830 nm, мощност от 100 mW и доза на процедурата от 4 J/cm<sup>2</sup>. Степента на оралния мукозит се оценява съгласно скалата за общите критерии за токсичност на Националния институт за рака. Орални лезии се установяват на седмия ден след началото на лазерното лечение само при едно дете и при 75% от децата в контролната група (p=0,029). Средната продължителност на оралния мукозит също се различава статистически значимо между двете групи деца - 5,8±2 дена спрямо 8,9±2,4 дена (p=0,004).

М. Abdulrhman и съавт. (2012) [9] провеждат рандомизирано контролирано клинично проучване при 90 деца на средна възраст от 6,9 г. с остра лимфобластна левкемия и орален мукозит от втора и трета степен в хода на провеждана химиотерапия в Египет. Локалното лечение на оралния мукозит се извършва по три схеми при болните, разпределени в три групи от по 30 деца: а) с мед, смесен с екстракт от прополис и зехтин, б) с пчелен восък и в) без лечение (контролна група). Времето за възстановяване при децата с втора степен на оралния мукозит е статистически достоверно намалено (p<0,05) след лечението с мед, в сравнение с това след приложението на пчелен восък и при

контролната група. При децата с трета степен на оралния мукозит липсва статистически достоверна разлика между приложението на мед и на пчелен восък ( $p=0,61$ ) по отношение на времето за възстановяване, докато съпоставянето поотделно на двата вида локално лечение, от една страна, и на липсата му, от друга страна, показва статистически значимо по-бързо възстановяване на болните с лечение спрямо контролните деца ( $p<0,01$ ). При двете степени на оралния мукозит като цяло медът води до по-бързо оздравяване, отколкото пчелният восък или липсата на локално лечение ( $p<0,050$ ).

A. L. Rimulo и съавт. (2011) [140] съобщават за дете с остра лимфобластна левкемия и с орален мукозит вследствие на проведената химиотерапия, подложено на десетдневна фототерапия с помощта на лампа с диод, емитиращ светлина (LED). Авторите считат, че фототерапията е ефективна при лечението на оралния мукозит, тъй като ускорява процеса на заздравяване на тъканите и се характеризира като с аналгетични, така и с противовъзпалителни свойства.

Понастоящем поведението при болните с орален мукозит е фокусирано върху палиативните мерки - лечение на болката, поддържане на храненето и добрата хигиена на устната кухина [89].

### **1.9.2. Съвременно лечение на денталните заболявания при децата с някои солидни тумори или с левкемия, подложени на химиотерапия**

При дете на възраст от три години и осем месеца с медулобластом, подложен на хирургическо лечение и химиотерапия, се провежда целенасочено лечение под обща анестезия на тежките дентални изменения (B. Peretz и съавт., 2014). В резултат на това лечение при проследяването на оралния статус на детето след три, шест и 12 месеца се установява здрава гингивална тъкан и липса на нови кариеси.

### **1.9.2.1. Съвременно лечение на заболяванията на зъбите при децата с някои солидни тумори или с левкемия, подложени на химиотерапия**

Анализът на 186 деца с онкологични заболявания, лекувани в Денталното отделение на специализирана болница на Университета в гр. Сао Пауло, Бразилия, показва, че при 100 от тях (при 53,76% от случаите) се касае за хематологично заболяване (най-често - за остра лимфоцитна левкемия - при 60 деца или при 32,26% от случаите), а при останалите 86 (при 46,24% от случаите) - за солиден тумор [30]. При 117 болни (при 62,90% от случаите) е приложена химиотерапия. Лечението на заболяванията на зъбите се състои във възстановителни и профилактични процедури, както и в отстраняването на инфекциозните огнища.

### **1.9.2.2. Съвременно лечение на заболяванията на гингивата и пародонта при децата с някои солидни тумори или с левкемия, подложени на химиотерапия**

Съобщава се за 17-годишно момиче, при което само в рамките на две седмици се развива бърза гингивална хиперплазия, придружена от кървене [52]. При консултативния преглед в хематологична клиника се диагностицира остра моноцитна левкемия (M5FAB). В резултат на проведената двумесечна химиотерапия настъпва ремисия на левкемията и обратно развитие на хиперплазията на венците.

## **1.10. Профилактика на оралните заболявания при деца с някои солидни тумори или с левкемия, подложени на химиотерапия**

Анализът на информираността на родителите на децата с левкемия, изследвана посредством структурирани интервюта и специфични въпросници в гр. Бурса, Турция, показват незадоволително ниво на познания относно фактологията на заболяванията на зъбите и профилактичната дентална медицина [44]. Кварталният детски дентален лекар представлява основният източник за дентални грижи както преди диагностиката на заболяването (при 78,2%), така и

след нея (при 100% от случаите). Единственото лечение на увредените зъби преди диагностицирането се състои в изваждането им при 17,6% от болните, докато след този процес при 60 деца (при 69% от случаите) се провежда оперативно дентално лечение. Обосновава се необходимостта от разкриване на дентални кабинети в болниците, специализирани за лечение на деца с онкологични заболявания.

А. К. F. Trindade и съавт. (2009) [157] препоръчват поддържането на добра орална хигиена през всеки стадий на противораковото лечение по повод на острата лимфобластна левкемия, защото тя може да играе профилактична роля спрямо оралните и системни прояви на това злокачествено заболяване.

При 12 деца на възраст между 5 и 12 г. с остра лимфобластна левкемия или лимфом е приложен протокол за профилактика на оралните заболявания в продължение на 12 месеца (Т. Rojas de Morales и съавт., 2001). При пет от болните се провежда орална физиотерапия с неалкохолен 0,05%-ен разтвор на флуорид за провивки на устата и локално приложение на миконазол под формата на орален гел, а при седем болни са дадени указания за орална физиотерапия.

Е. М. Costa и съавт. (2003) [42] установяват, че изплакването на устата с 0,12%-ен разтвор на хлорхексидин понижава значимо честотата на оралния мукозит и разязвяването на лигавицата ( $p < 0,05$ ) при 7 деца с остра лимфобластна левкемия в сравнение с други 7 деца с това заболяване, при които не е провеждана такава профилактика.

М. Р. Levy-Polack и съавт. (1998) [93] провеждат профилактика на оралните усложнения при 36 деца на възраст от 1-16 г. с остра лимфобластна левкемия. Прилаганият протокол се състои от отстраняване на бактериалната плака, изплакване на устата с 0,12%-ен разтвор на хлорхексидин и локално приложение на йодоповидон и перорално - на нистатин в доза от 500000 единици. Авторите установяват статистически достоверно подобряване на оралната хигиена ( $p = 0,001$ ), намаляване на честотата на мукозита от втора степен ( $p = 0,0013$ ) и на оралната кандидиаза ( $p = 0,009$ ) в сравнение с 60 деца, подложени само на палиативно лечение.

Ефективността на палифермин в хода на лечението с трансплантация на хемопоеични стволови клетки при деца с остра лимфобластна левкемия с цел намаляване на оралния мукозит е изследвана в рамките на рандомизирано клинично проучване [92]. Палиферминът е назначен в единична доза от 60 µg/kg интравенозно три дена преди, както и на същия ден, един и два дена след автоложна инфузия на хемопоеични стволови клетки при болните деца, докато при контролните лица е приложено плацебо. Установява се статистически достоверно по-силно изразено намаляване на честотата на оралния мукозит от трета и четвърта степен, както и на неговата степен на тежест (1,65 спрямо 2,33) след лечението с палифермин, отколкото при контролните лица. Палиферминът предотвратява рецидивирването на тежкия орален мукозит и подобрява качеството на живот на болните с остра лимфобластна левкемия.

L. В. Cruz и съавт. (2007) [43] провеждат рандомизирано клинично проучване при 60 деца, подложени на химиотерапия по повод на злокачествени заболявания. Касае се за 39 момчета и 21 момичета на средна възраст от 8,7±4,3 г. При 35 деца са диагностицирани левкемия или лимфом, а при останалите 25 деца - солидни злокачествени тумори. Профилактика с ниско-енергиен лазер е назначена при 29 деца, а останалите служат като контролна група. Мукозит не се открива при нито едно дете на първия ден. Общо 20 деца развиват мукозит на осмия ден - 13 от групата с лазерна терапия и седем - от контролната група. Общо 24 деца развиват мукозит на петнадесетия ден - 13 от групата с лазерна терапия и 11 - от контролната група. Между двете групи липсва достоверна разлика по отношение на степента на мукозита на осмия ( $p=0,234$ ) и на петнадесетия ден ( $p=0,208$ ), което се обяснява с оптималните грижи за зъбите и оралното здраве при тези деца и юноши.

Според R. M. Mendonça и съавт. (2012) [50] е налице връзка между тежестта на мукозита и наличието на орална *Candida spp.* ( $p=0,0078$ ) и на *herpes simplex virus* ( $p=0,0347$ ) 14 дена след началото на лечението при 71 деца с остра лимфобластна левкемия. Авторите препоръчват антифунгална профилактика при наличието на злокачественото заболяване и мукозит.

Изследванията върху лечението и профилактиката на оралните усложнения при децата със злокачествени заболявания, подложени на химиотерапия, продължават с нарастваща интензивност в световен мащаб.

## **ВТОРА ГЛАВА. ЦЕЛ, ЗАДАЧИ И ХИПОТЕЗА**

### **2.1.Цел**

**Целта** на настоящото проучване е да се анализира клиничната характеристика на оралните промени при децата със злокачествени заболявания в хода на химиотерапията и да се дефинират оптимални терапевтично-профилактични режими на комплексно-медикодентално поведение при тези деца.

### **2.2. Задачи**

За изпълнение на тази цел си поставихме следните **задачи**:

1. Да се проучи неблагоприятното влияние на злокачествените заболявания и провежданата химиотерапия върху оралното здраве на децата на възраст между две и 18 години.

2. Да се направи комплексна оценка на оралния статус (лигавица на устната кухина, зъбни структури, гингива и пародонт) на децата със злокачествени заболявания преди лечението и в хода на химиотерапията.

3. Да се проведе съпоставителна оценка на оралното здраве при деца без и със злокачествени заболявания.

4. Да се установи влиянието на злокачественото заболяване върху индивидуалното качество на живот на децата.

5. Да се проведен анкетно проучване за информираността на детските дентални медици за злокачествени заболявания в детската възраст.

6. Да се анализират лечебните и профилактични алгоритми за поддържане на добро орално здраве на децата със злокачествени заболявания.

### **2.3.Хипотеза**

Допускаме, че децата със злокачествени заболявания имат специфични нужди в областта на денталното здраве и се нуждаят от индивидуален интердисциплинарен подход при планиране на лечението.

## ТЪРТА ГЛАВА. МАТРИАЛ И МЕТОДИ

### 3.1. Материал

За целите на дисертацията е изследван оралния профил на деца с левкемия и на деца без онкологично заболяване според: възраст, пол, DMFT, PLI, ONI и оценка на кариес риска. Всички деца са клинично прегледани и оценени по различни показатели, в зависимост от поставените задачи.

С цел получаване на достоверни резултати, пациентите, включени в изследването са равномерно разпределени по пол и възраст между двете групи.

При всички участници в проучването е снета анамнеза и е проведен дентален преглед, включващ изследване на орално-хигиенен статус, DMFT, PLI.

Всяка група от изследваните пациенти е детайлизирана по пол и възраст.

**3.1.1. В изпълнение на първа задача** - Да се проучи неблагоприятното влияние на злокачествените заболявания и провежданата химиотерапия върху оралното здраве на децата на възраст между две и 18 години.

- Обект на изследването в проучването са 50 деца с левкемия, които са провели лечение на онкологичното заболяване.
- Единица на наблюдение – проява на орални усложнения
- Място на проучването - Клиниката по детска клинична хематология и онкология към УМБАЛ „Св. Марина“ - Варна.
- Време на проучването – 2018-2021 година вкл.

а) Критерии за включване на лицата

- Възраст 0 – 18 г.;
- Деца с онкологични заболявания, провеждащи химиотерапия

б) Критерии за изключване

- Пациенти над 18 г.;
- Пациенти, които не са преминали химиотерапия



**3.1.2. Във връзка с втора задача** - Да се направи комплексна оценка на оралния статус (лигавица на устната кухина, зъбни структури, гингива и пародонт) на децата със злокачествени заболявания преди лечението и в хода на химиотерапията.

- **Обект на изследването** в проучването са 50 деца с левкемия, които са провели лечение на онкологичното заболяване.
- **Единица на наблюдение** - възраст, пол, повод за дентално лечение, затруднения в преглъщането, кариес риск
- **Място на проучването** - Клиниката по детска клинична хематология и онкология към УМБАЛ „Св. Марина“ - Варна.
- **Време на проучването** – 2018-2021 година вкл.

**3.1.3. В изпълнение на трета задача** - Да се проведе съпоставителна оценка на оралното здраве при деца без и със злокачествени заболявания.

- **Обект на изследването** в проучването са 100 пациенти, разпределени в две групи:
  - Първа група – 50 пациенти с левкимия
  - Втора група – 50 пациенти – здрави контроли, които са посетили денталните кабинети по друг повод.
    - **Единица на наблюдение** – пол, кариес риск
    - **Място на проучването**
      - Клиниката по детска клинична хематология и онкология към УМБАЛ „Св. Марина“ - Варна.
      - Клинични зали на ФДМ – Варна при МУ-Варна.
    - **Време на проучването** – 2019-2020 година вкл.

**3.1.4. В изпълнение на четвърта задача** - Да се установи влиянието на злокачественото заболяване върху индивидуалното качество на живот на децата.

- **Обект на изследването** в проучването са 50 пациенти с левкемия, които са провели лечение на онкологичното заболяване.

- **Единица на наблюдение** – поява на мукозит и проблеми с преглъщането, храненето, приема на течности, болка
- **Място на проучването** - Клиниката по детска клинична хематология и онкология към УМБАЛ „Св. Марина“ - Варна.
- **Време на проучването** – 2018-2021 година вкл.

**3.1.5. В изпълнение на пета задача** - Да се проведен анкетно проучване за информираността на детските дентални медици за злокачествени заболявания в детската възраст.

- **Обект на изследването** в проучването са 60 дентални лекари, практикуващи в областта на детската дентална медицина.
- **Единица на наблюдение** – стаж, брой пациенти с онколог. заболявания, проведено дентално лечение на такива пациенти, най-чести орални прояви при деца с онкологични заболявания
- **Място на проучването** – денталните практики в гр. Варна.
- **Време на проучването** – 2020-2021 година вкл.

**3.1.6. В изпълнение на шеста задача** - Да се анализират лечебните и профилактични алгоритми за поддържане на добро орално здраве на децата със злокачествени заболявания.

- **Обект на изследването** в проучването са 100 деца и 60 лекари по дентална медицина
- **Единица на наблюдение:**
  - Анкетно проучване – въпроси, включени в оригинална, пряка анкетна карта
  - Направените до тук анализи, въз основа на които създадохме алгоритъм за поддържане на добро орално здраве на децата със злокачествени заболявания
  - Литературни източници във връзка с разработваната тема
- **Място на проучването:**

- Клиниката по детска клинична хематология и онкология към УМБАЛ „Св. Марина“ - Варна.
- Клинични зали на ФДМ – Варна при МУ-Варна.
- Дентални практики в гр. Варна
- **Време на проучването** – 2018-2021 година вкл.

## 3.2. Методи

**3.2.1. По задача 1:** Да се проучи неблагоприятното влияние на злокачествените заболявания и провежданата химиотерапия върху оралното здраве на децата на възраст между две и 18 години.

На всяко дете се попълва подробен, създаден за целта въпросник (Приложение 1), който включва паспортна част – име, възраст, подробна информация за онкологичното заболяване, информация за поддържането на оралната хигиена и провеждането на профилактични дентални прегледи и дентално лечение, както и информация за появили се усложнения в областта на устната кухина в резултат на провежданата терапия на основното заболяване.

Наличието на мукозни лезии се установява при провеждане на денталния преглед, като симптомите на оралния мукозит се оценяват чрез въпросник (Приложение 3).

**3.2.2. По задача 2:** Да се направи комплексна оценка на оралния статус (лигавица на устната кухина, зъбни структури, гингива и пародонт) на децата със злокачествени заболявания преди лечението и в хода на химиотерапията.

Комплексната оценка на оралния статус на децата със злокачествени заболявания преди лечението и в хода на химиотерапията е извършена посредством използването на следните индекси - DMFT, PLI, OHI и оценка на кариес риска

Изследвани показатели:

- Средна стойност на DMFT
- Средна стойност на PLI

- Оценка на ОНІ
- Оценка на кариес риска

**Кариес риска** е оценен чрез използването на въпросник за изследване на рисковите фактори (Приложение 1). За да се направи оценка на кариес-риск на едно дете, трябва да се проведе насочена анамнеза към въпросите които ни интересуват (Приложение 1) и да се регистрира зъбния статус на детето. Нужната ни информация може да се получи и от цялостното изследване на детето (обща анамнеза и орален статус), което да ни позволи да направим оценката на риска от кариес.

### **DMFT index**

За оценка на зъбния статус при децата, на които не е провеждано ортодонтско лечение се прилага DMFT индекс. Той представлява сумата от броя на зъбите с кариес (D), липсващите (M) и тези, които са obtурирани (F). По отношение на пациентите от клиничната група, DMFT индекса се използва като маркер в методиката за оценка на специфичния кариозен рисков профил.

Този индекс е един от най-често използваните методи в оралната епидемиология за оценка на разпространението на зъбния кариес и нуждата на населението от дентални лечение. Базира се на клинично изследване, включващо дентално огледало, сонда и средства за изолация.

Орално-хигиенният статус на изследваните деца е диагностициран и регистриран с помощта на **ОНІ (Oral Hygiene Index)**. Изследваните зъбни повърхности се оцветяват с визуализиращо плаката средство, след което се изплакват с вода. Оцветената плака се оценява по следната схема:

Критерии за оценка на зъбната плака

0 - Няма зъбна плака

1 - Зъбната плака покрива не повече от 1/3 от зъбната повърхност .

2 - Зъбната плака покрива от 1/3 до 2/3 от зъбната повърхност.

3 - Зъбната плака покрива повече от 2/3 от зъбната повърхност.

Получените стойности на изследваните зъбни повърхности се сумират. Сборът се разделя на броя на изследваните повърхности. Средно-аритметичната стойност е цифровият израз на плаковия индекс и отразява орално-хигиенния статус.

### **PLI (plaque control index)**

Чрез този индекс се отразява наличието или липсата на плака върху зъбните повърхности. Получените данни получават цифров израз като процентно съотношение на броя на местата с плака спрямо всички изследвани зъбно полета – общо шест за всеки изследван зъб: три вестибуларно и три лингвално/палатинално (Приложение 1).

**3.2.3. По задача 3:** Да се проведе съпоставителна оценка на оралното здраве при деца без и със злокачествени заболявания.

Съпоставителната оценка на оралното здраве при деца без и със злокачествени заболявания е извършена по средство използването на следните индекси - DMFT, PLI, ОНІ и оценка на кариес риска

Изследвани показатели:

- Средна стойност на DMFT
- Средна стойност на PLI
- Оценка на ОНІ
- Оценка на кариес риска

**3.2.4. По задача 4:** Да се установи влиянието на злокачественото заболяване върху индивидуалното качество на живот на децата.

Влиянието на злокачественото заболяване върху индивидуалното качество на живот на децата е оценено посредством анкетна карта (Приложение 3).

Качеството на живот е оценено от гледна точка на влиянието на симптомите на оралния муковит върху говоренето, храненето, пруйема на тености и оценка на болката, при извършване на тези дейности, в резултат на мукозните лезии.

Болката е оценена чрез болкова скала, която представлява поредица от стилизирани лица, изобразяващи болка. Използва се най-често при деца, като лекуващият лекар моли детето да посочи лицето, което го боли толкова, колкото самото него (Сн. 1).



Сн. 1. Скала за оценка на болката

**3.2.5. По задача 5:** Да се проведен анкетно проучване за информираността на детските дентални медици за злокачествени заболявания в детската възраст.

Информираността на детските дентални medici за злокачествени заболявания в детската възраст е извършена посредством анкетна карта, която включва въпроси свързани с опита им при денталното лечение на деца с онкологични заболявания, информираността на денталните лекари за провежданата онкологична терапия, проведено специално обучение за работа с деца с онкологични заболявания, комуникация със семейството и другите медицински специалисти, информираност за специфичните особености на денталното лечение при деца с онкологични заболявания, информираност за оралните усложнения при провеждане на химиотерапия (Приложение 4).

**3.2.6. По задача 6:** Да се анализират лечебните и профилактични алгоритми за поддържане на добро орално здраве на децата със злокачествени заболявания.

На базата на получените данни от анкетата и обобщените резултати от проведените изследвания, анализ на литературата, както и на оценката на кариес риска, се извежда алгоритъм за поддържане на добро орално здраве на децата със злокачествени заболявания.

### 3.3 Статистически методи – по всички задачи

Резултатите са обработени с SPSS v. 20.0, като са използвани следните анализи:

- Дисперсионен анализ (ANOVA);
- Вариационен анализ – средна аритметична  $\pm$  стандартно отклонение (mean $\pm$ SD);
- Корелационен анализ – коефициент на Pearson и коефициент на Spearman
- Регресионен анализ – унивариантна линейна регресия
- Анализ за оценка на риска (OR, RR)
- Сравнителен анализ (оценка на хипотези) –  $\chi^2$ , F и t-test.
- Графичен и табличен метод на изобразяване на получените резултати

При всички проведени анализи се приема допустимо ниво на значимост  $p < 0.05$ .

Клиничното проучване е проведено след получено разрешение от Комисията по етика на научните изследвания при МУ-Варна - протокол/решение № 63, заседание на 22.06.2017 г. Всички участници в изследването са подписали информирано съгласие (Приложение 2).

## ЧЕТВЪРТА ГЛАВА. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

### 4.1. Проучване на неблагоприятното влияние на злокачествените заболявания и провежданата химиотерапия върху оралното здраве на децата на възраст между две и 18 години

Проучването на неблагоприятното влияние на злокачествените заболявания и провежданата химиотерапия върху оралното здраве на децата на възраст между две и 18 години е направено сред 50 деца, като е изследвано едно от най-често срещаните усложнения – оралният мукозит.

Оралният мукозит при децата със злокачествени заболявания, които са преминали лечение с химиотерапия се изявява под формата на еритематозни и язвени лезии по устната лигавица (Сн. 2)



**Сн. 2. Мукозни лезии при момче с левкемия по време на провеждане на химиотерапията**

Лезиите на оралния мукозит често са много болезнени и компрометират храненето и хигиената на устната кухина, както и увеличават риска от локална и системна инфекция.

В настоящото изследване по време на провеждане на химиотерапията наличието на мукозни лезии беше установено при 60 % от децата, чието местоположение е по твърдото небце (Сн. 3), букалната лигавица (Сн. 4), и вестибулума (Сн. 5).





**Сн. 3. Мукозни лезии по твърдото небце**



**Сн. 4. Мукозни лезии по букалната лигавица**



**Сн. 5. Мукозни лезии по вестибулума**

След приключването на химиотерапевтичния курс само при 6.7 % от децата с мукозни лезии се наблюдава еритемна лигавица. При повече от половината деца (53.3 %) се наблюдават ерозии, улцерации или псевдомемранозен налеп, а при 40 % се установяват конфлуирални лезии с кървене при лека травма (Фиг. 1).



**Фиг. 1. Разпеделение според вида на мукозните лезии**

Не се установява зависимост между вида на мукозните лезии и пола и възрастта на децата, както и не се установи връзка и с DMFT и PLI.

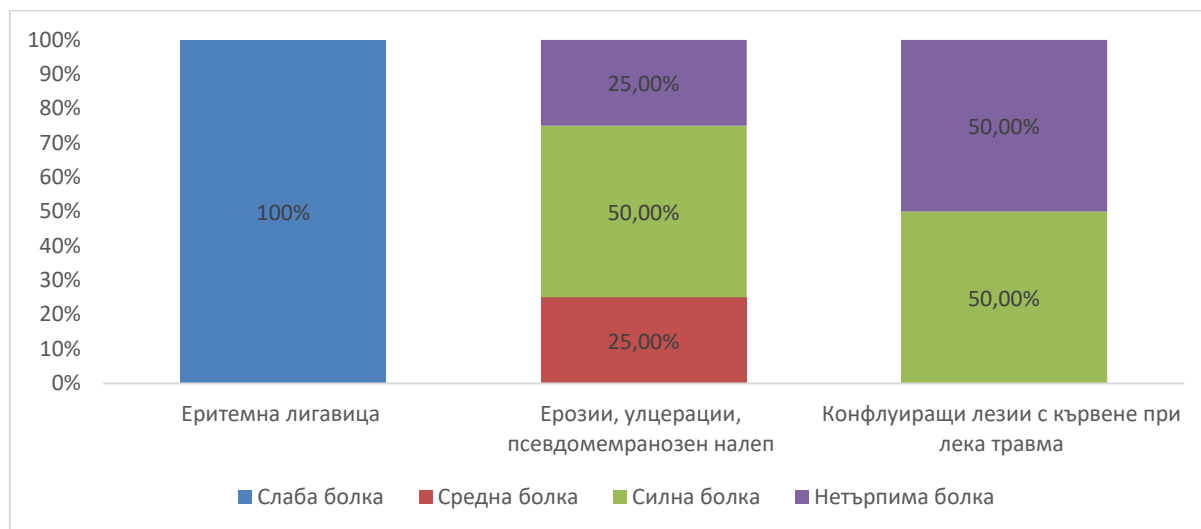
При всички деца се наблюдава и облагане на езика (Сн. 6).



**Сн. 6. Облагане на езика при дете с левкемия, което провежда химиотерапия**

Изследването на връзката между вида на мукозните лезии и болката при преглъщане показва наличието на умерена правопрпорционлана зависимост ( $r=0.407$ ;  $p=0.026$ ). Еритемната лигавица се свързва основно със слабата болка (100 %), докато ерозиите, улцерациите или псевдомемранозния налеп се свързва

със силната болка (50 %) , а конфлуиращите лезии с кървене при лека травма със силна и нетърпима болка (по 50 %) ( $p=0.014$ ) (Фиг. 2).



**Фиг. 2. Разпределение според вида на мукозните лезии и болката при преглъщане**

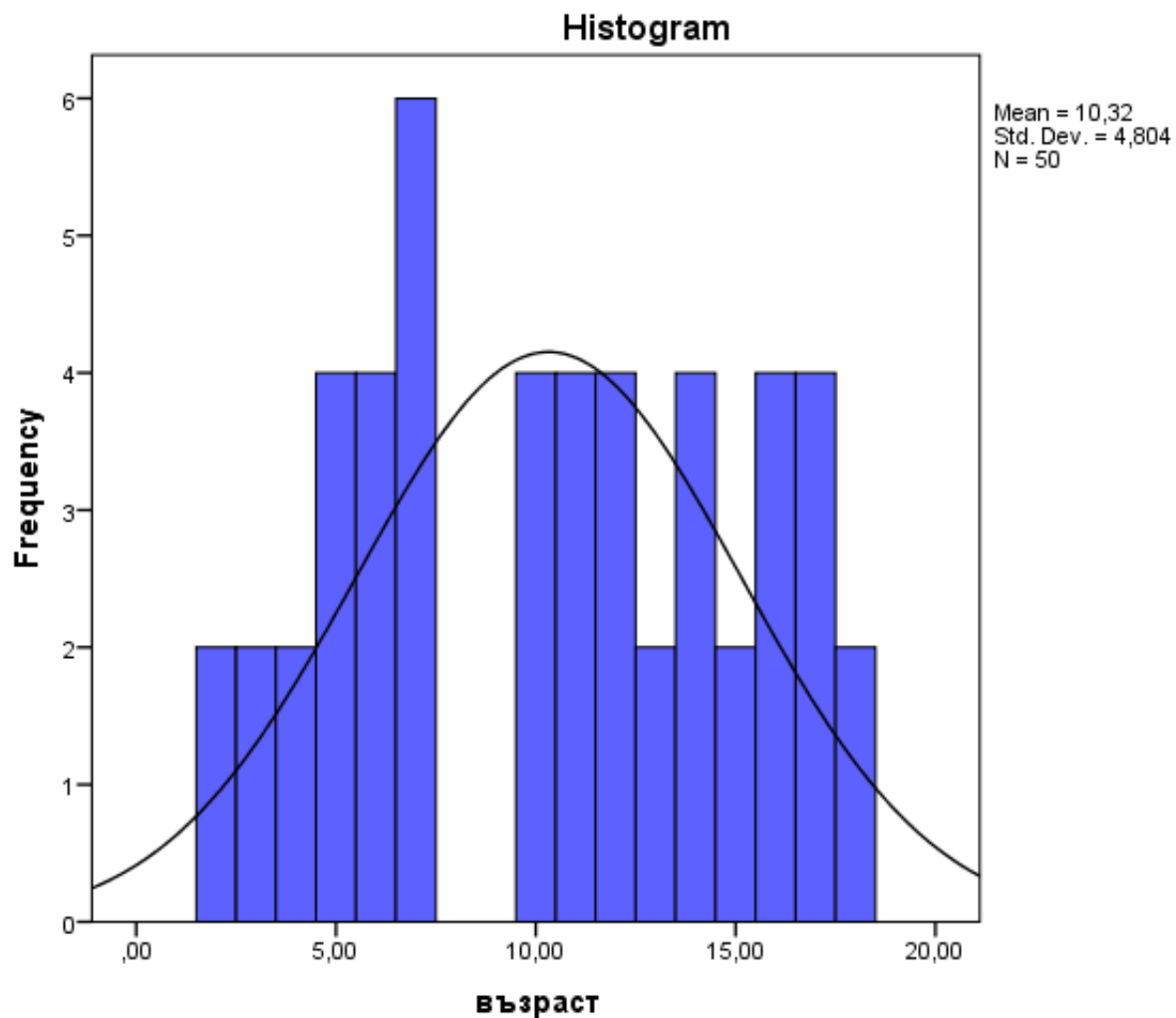
Оралният мукозит е често срещано усложнение на химиотерапията при лечение на злокачествените заболявания. Започва 5-10 дни след началото на химиотерапията и продължава 7-14 дни.

Комплексната оценка на оралния статус е представена в следващата задача.

#### **4.2. Комплексна оценка на оралния статус (лигавица на устната кухина, зъбни структури, гингива) на децата със злокачествени заболявания преди лечението и в хода на химиотерапията**

Направена е комплексна оценка на оралния статус на 50 деца с остра левкимия, в различен етап от лечението на злокачественото заболяване.

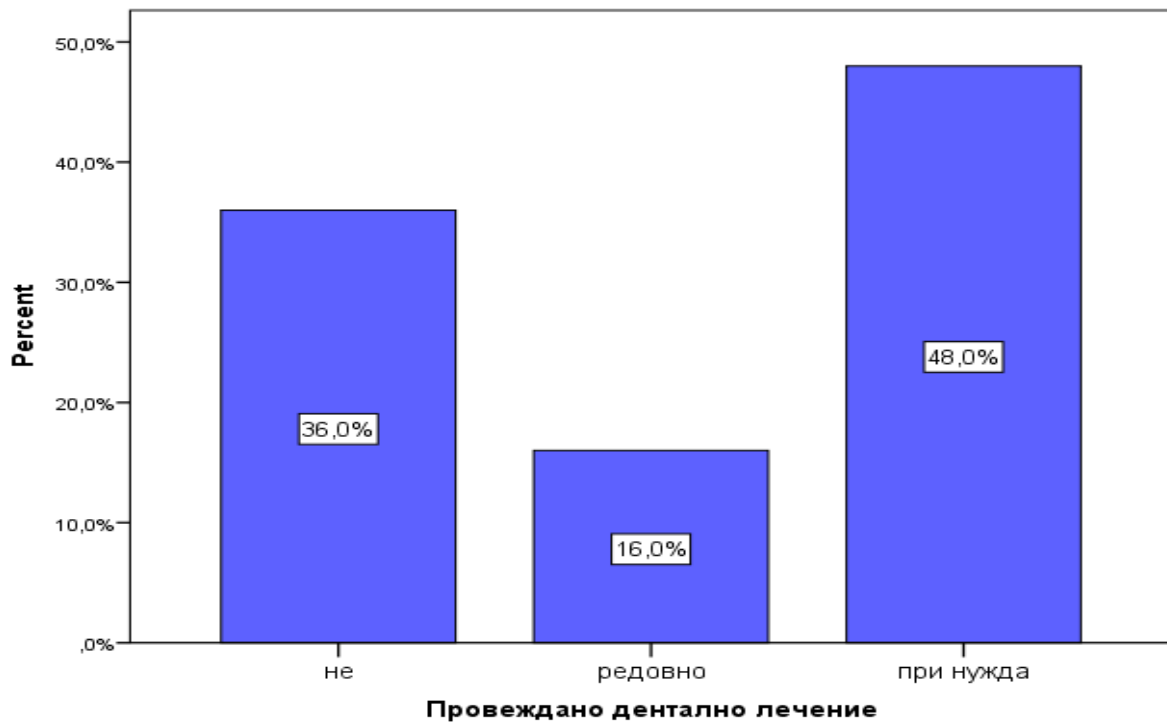
Средната възраст на изследваните деца е 10.3 г.  $\pm$  4.8 г. (2 г. – 18 г.) (Фиг. 3), като се наблюдава лек превес на момчетата (56 % към 44 % за момичетата). Не се установява разлика във възрастта според пола.



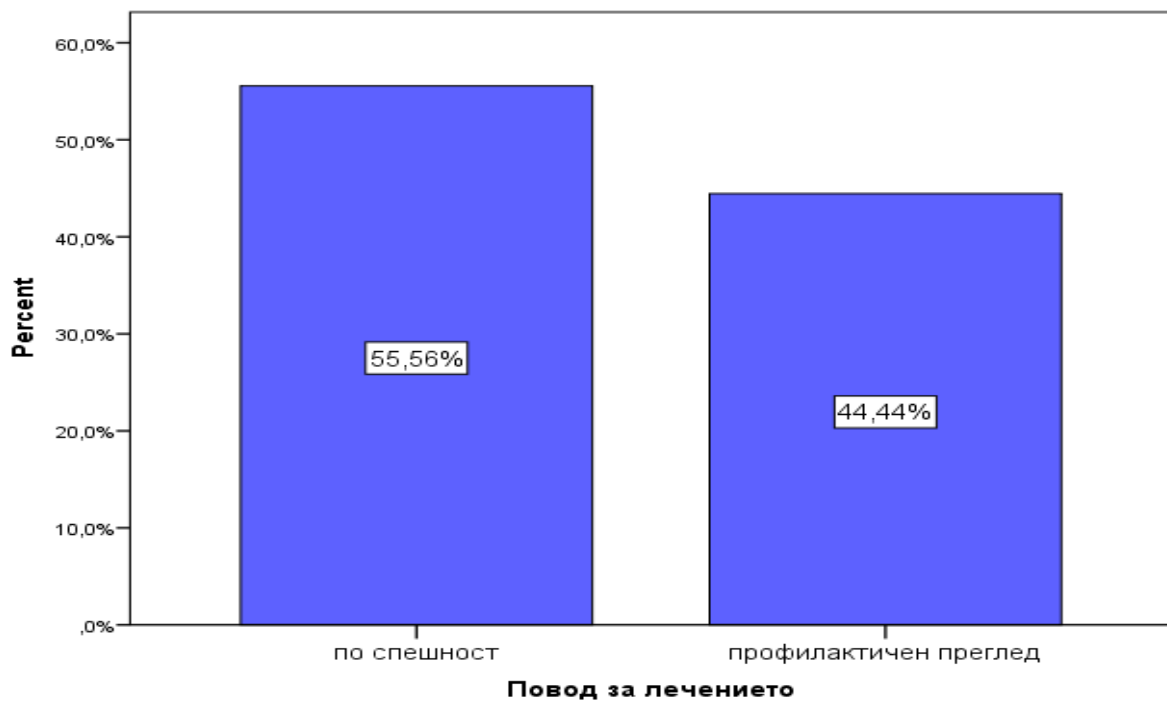
**Фиг. 3. Разпределение сред възрастта на децата**

Малко под половината от изследваните деца посочват, че са посещавали дентален лекар само по нужда (48.0 %), а редовни прегледи са провеждали само 16.0 % (Фиг. 4).

Въпреки, че не установява съществена разлика може да се каже, че децата, които не са посещавали дентален лекар до момента са по-малки на средна възраст 8.8 г., докато тези които са посещавали дентален лекар са по-големи над 10 г.



**Фиг. 4. Провеждано дентално лечение**

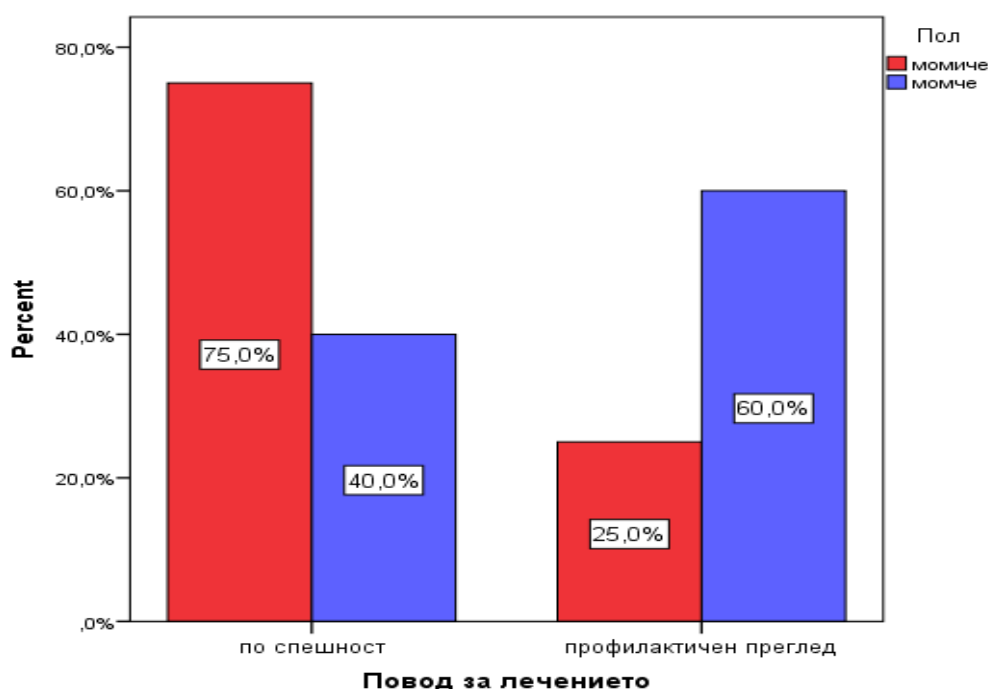


**Фиг. 5. Повод за посещението при дентален лекар**

Поведението относно оралното здраве не се променя и след поставяне на диагнозата, като основни повод за посещение при денталния лекар е по спешност (Фиг. 5). Средната възраст на децата, които посещават дентален лекар

по спешност е 11.6 г., а тези които провеждат профилактични прегледи са на средна възраст 9.6 г.

Установи се съществена разлика по отношение на повода за посещението при дентален лекар и пола на децата ( $p=0.038$ ), като 75 % от момичетата посещават дентален лекар само по спешност, а 60 % от момчетата го правят за провеждане на профилактични прегледи (Фиг. 6). Вероятността момичетата да посетят дентален лекар по спешност е 4.5 пъти по-голяма ( $RR=4.5$  (1.064-19.041);  $p<0.05$ ).



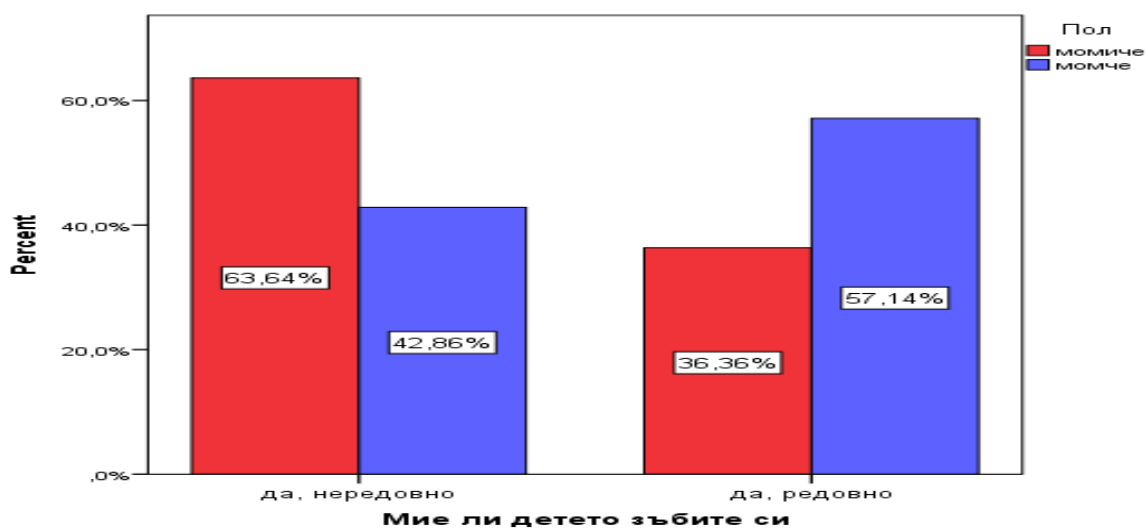
**Фиг. 6. Повод за лечение според пола**

Значителната част от децата са провеждали лечение по повод кариес (86.7 %), като 6.7 % са имали заболяване на лигавицата и също толкова са провели кореново лечение.

Въпреки, че децата посочват, че мият зъбите си при 52.0 % миенето им е нередовно, като 48.0 % използват паста за зъби с флуор.

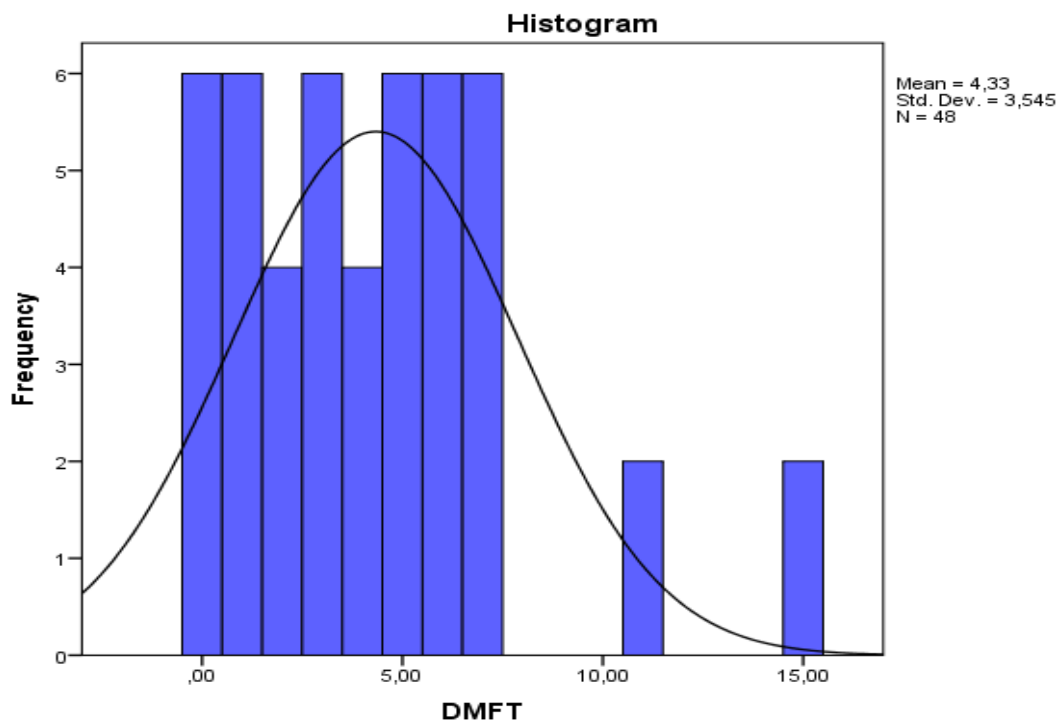
Интересен е факта, че женския пол се очертава като рисков фактор за нередовното миене на зъбите ( $OR=2.33$  (0.741-7.344);  $p<0.05$ ), като 63.6 % от

момчетата посочват, че не си мият зъбите редовно, докато при момчетата този процент е 42.9 % (Фиг. 7).



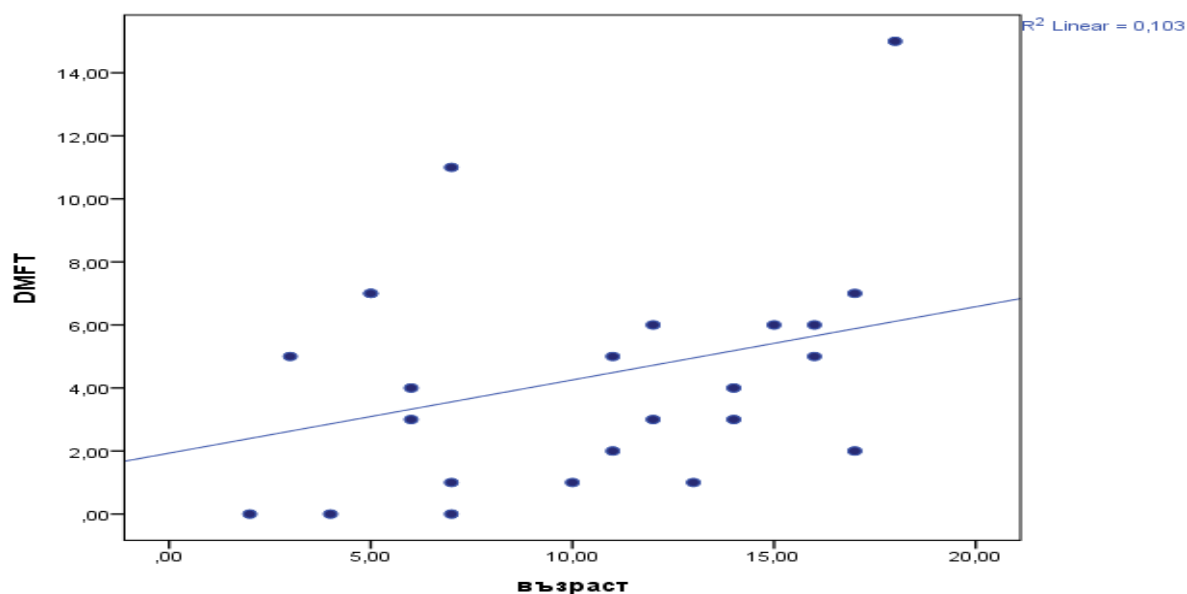
Фиг. 7. Миене на зъбите според пола

Средният DMFT индекс при децата с левкимия е  $4.33 \pm 3.55$  (0-15.0) (Фиг. 8), като няма разлика по отношение на пола.



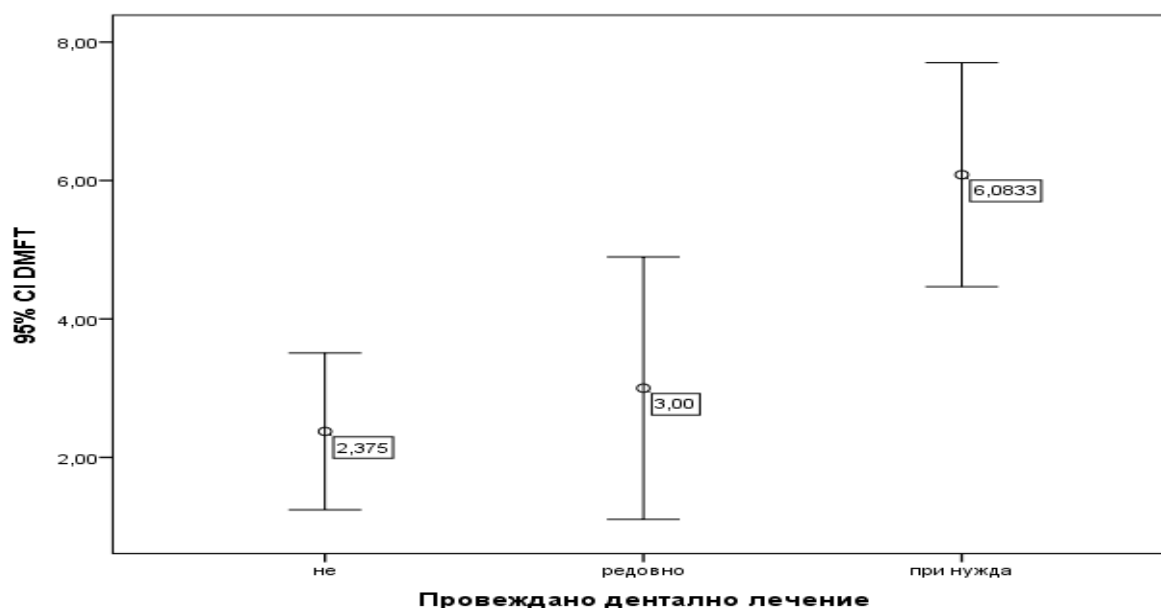
Фиг. 8. Разпределение на децата според DMFT индекс

С възрастта на децата с остра левкемия се установява правопрпорционална умерена зависисмост ( $r=0.321$ ;  $p=0.026$ ) (Фиг. 9).



**Фиг. 9.** Корелационен анализ между възрастта и DMFT индекс

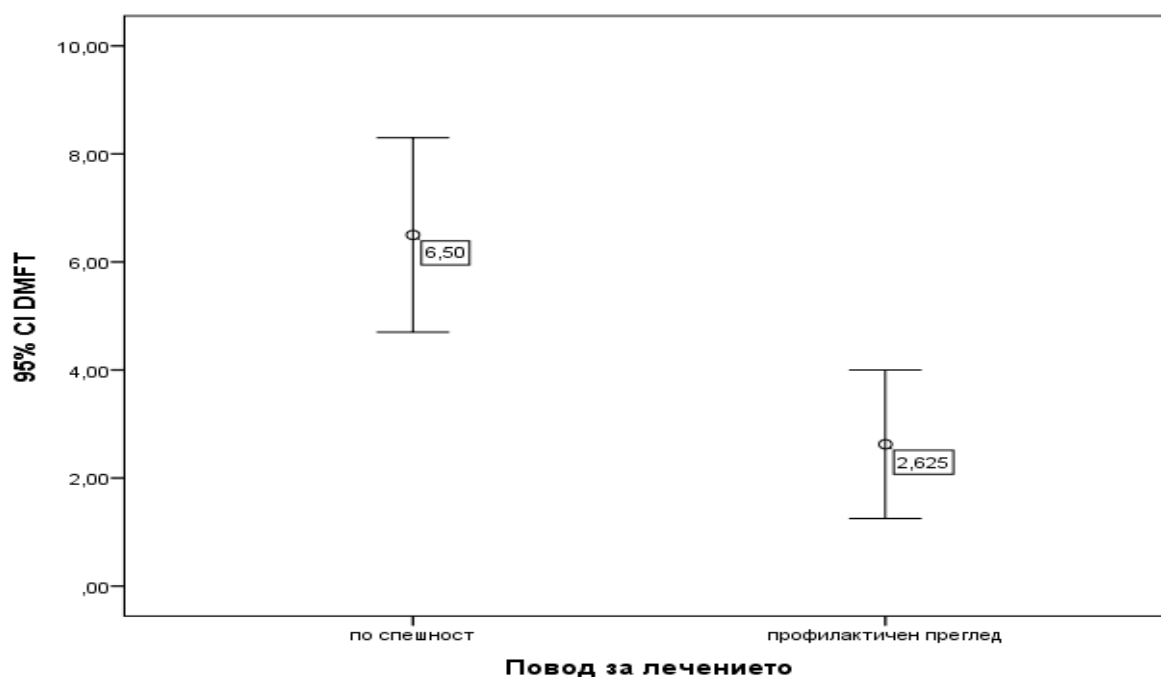
Установена е умерена завивимост между DMFT индекс и вида на провежданото дентално лечение ( $r=0.485$ ;  $p<0.001$ ), като децата при които се е наложило провеждането на дентално лечение при нужда имат най-високи стойности на DMFT индекса ( $p=0.001$ ) (Фиг. 10).



**Фиг. 10.** Средни стойности на DMFT индекса според провежданото дентално лечение



Силна завивимсот беше установена и по отношение на DMFT индекса и повода за провежданото дентално лечение ( $r=0.509$ ;  $p=0.002$ ), като децата при които е проведено дентално лечение по спешност имат три пъти по-високи стойности на DMFT индекса ( $p=0.002$ ) (Фиг. 11).



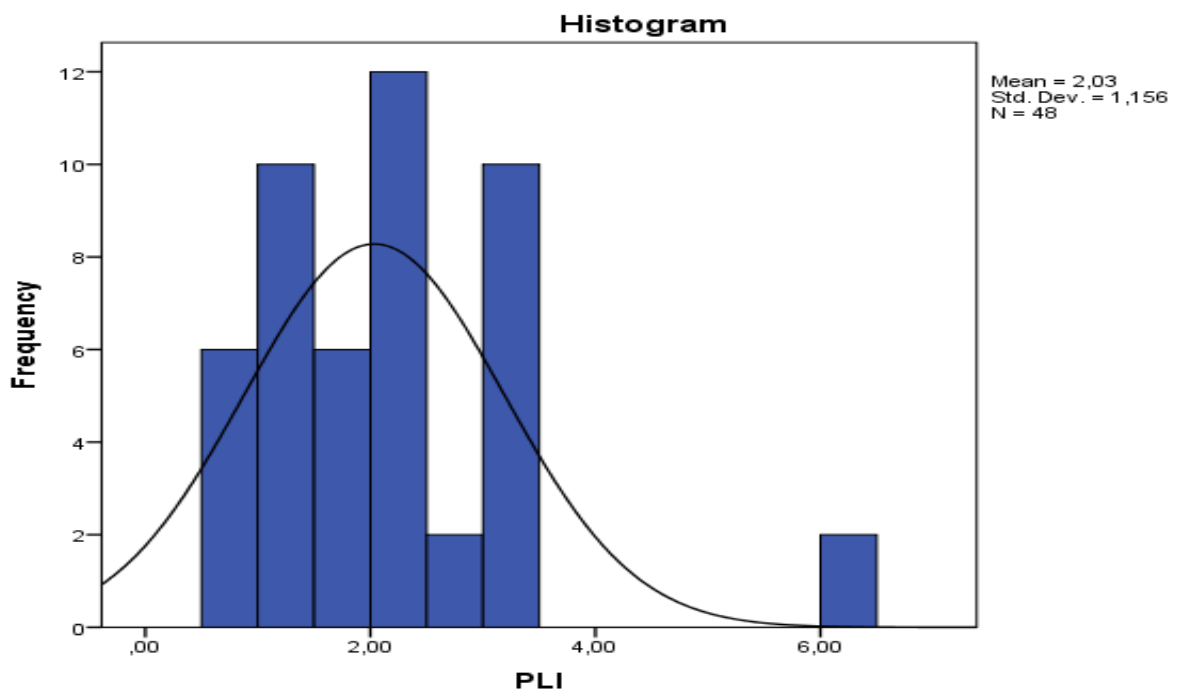
**Фиг. 11. Средни стойности на DMFT индекса според повода за провеждане на дентално лечение**

Вида на проведеното дентално лечение корелира умерено с DMFT индекса ( $r=0.486$ ;  $p=0.006$ ), като най-високи стойности на DMFT се наблюдават при провеждането на лечение на кариес в комбинация с възпалителен процес ( $8.0\pm 8.08$ ) или екстракция на зъб ( $6.13\pm 2.39$ ) (Фиг. 12). Следващите стойности са на лечението на кариес и експракцията на зъб ( $6.0\pm 4.04$ ) и лечението на кариес с кореново лечение ( $4.0\pm 0.67$ ). Резултатите показват, че при всички деца, при които лечението на кариеса е част от денлното лечение са с високи стойности на DMFT.



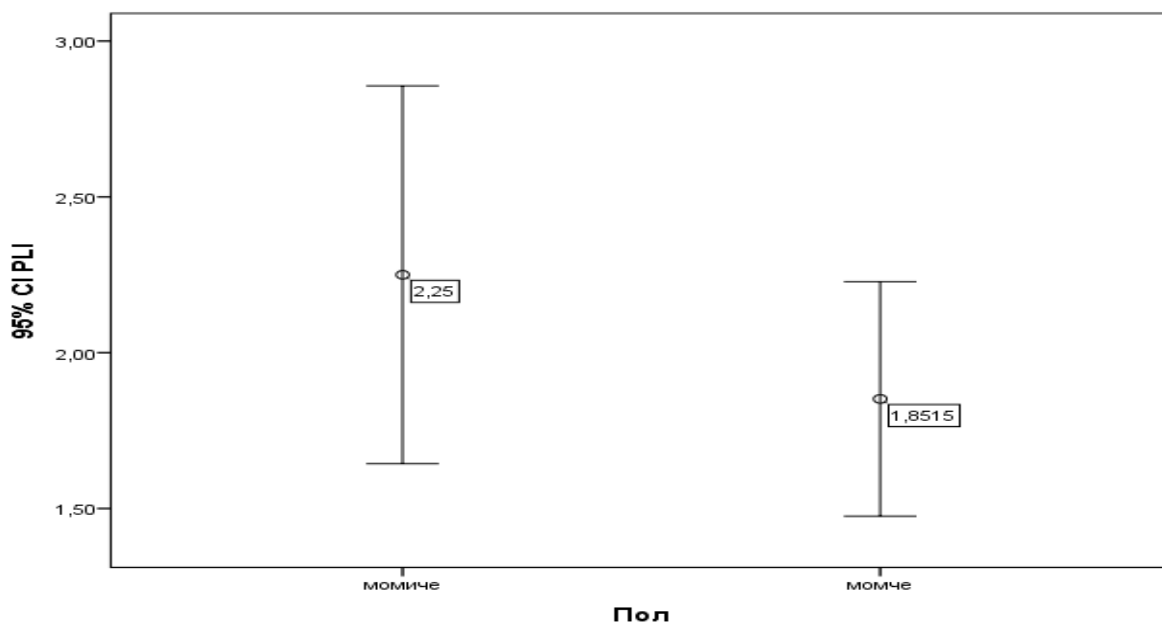
**Фиг. 12. Средни стойности на DMFT индекса според вида на проведеното дентално лечение**

Средната стойност на PLI при децата с левкимия е  $2.03 \pm 1.15$ , като варира от 0.5 до 6.00 (Фиг. 13).



**Фиг. 13. Разпределение на децата според PLI**

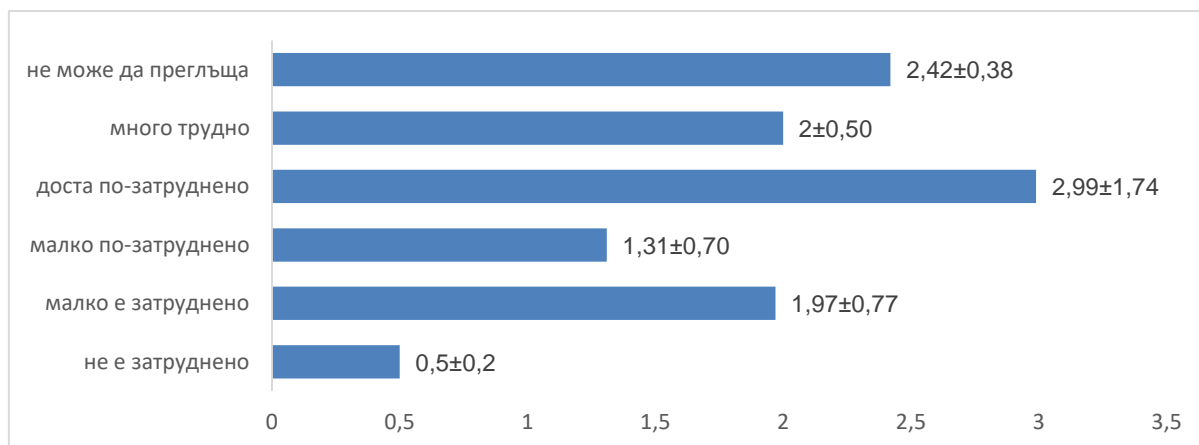
Въпреки, че PLI има по-ниски стойности при момчетата (съответно 1.85 за момчетата към 2.25 за момичетата) не се установява сигнификантна разлика (Фиг. 14).



**Фиг. 14. Средни стойности на PLI според пола**

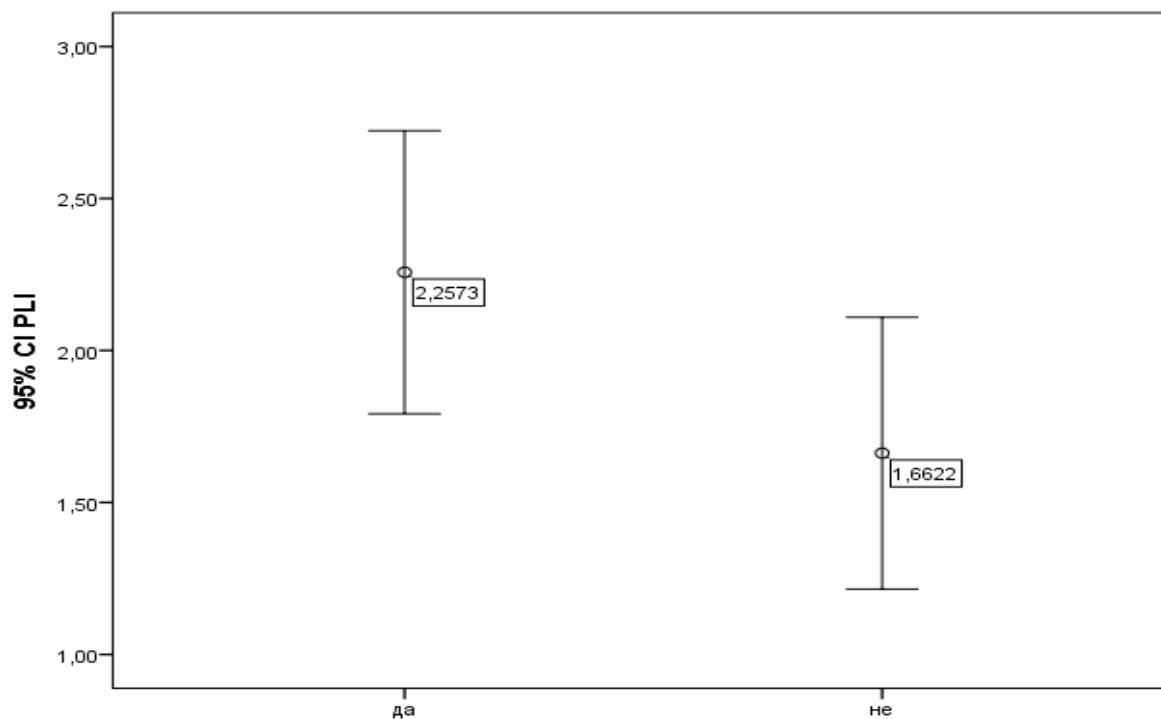
В настоящото изследване на се установява зависимост между DMFT индекс и PLI.

При анализът на връзката между PLI и преглъщането се установи наличието на слаба зависимост ( $r=0.245$ ;  $p=0.039$ ), като PLI има по-високи стойности при децата, които имат проблеми с преглъщането ( $p=0.003$ ). При децата с големи затруднения в преглъщането и невъзможност да преглъщат стохностите на PLI варират от 2 до 2.99, докато при тези които имат малки затруднения индексът е под 2. (Фиг. 15).



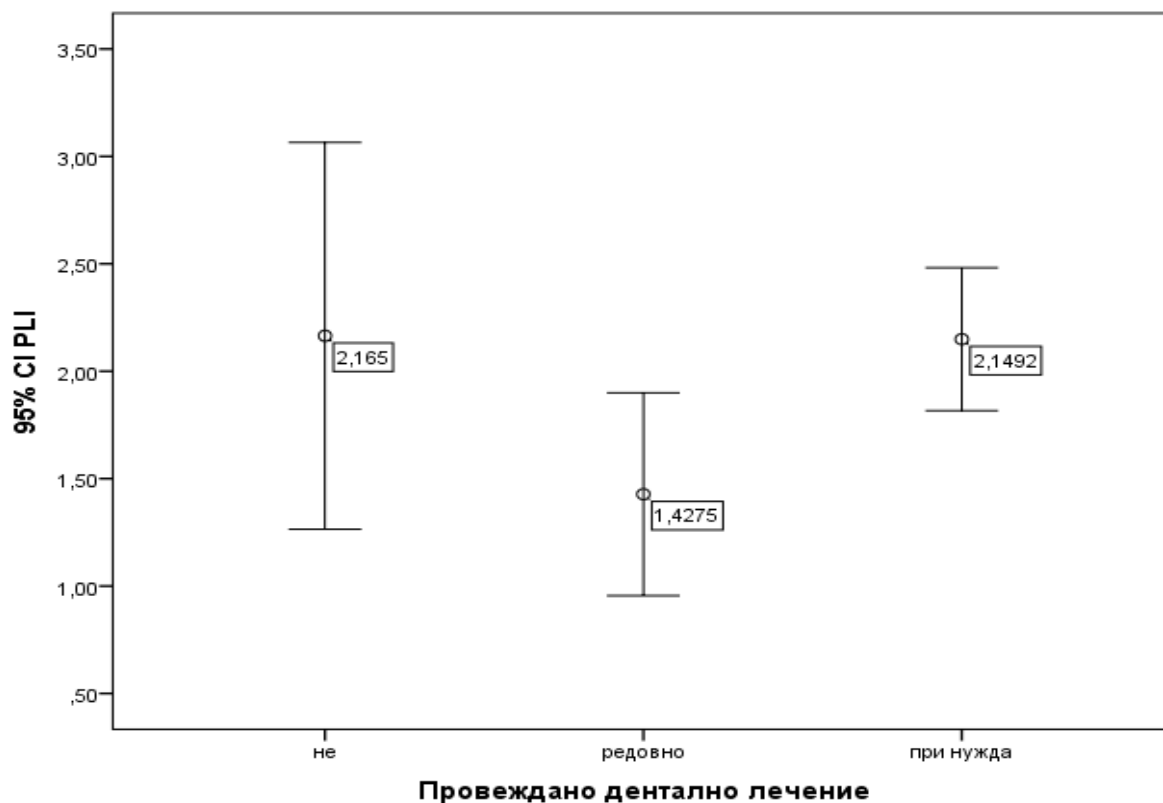
**Фиг. 15. Средни стойности на PLI според наличието на проблеми с преглъщането**

Децата с левкемия, при които са установени мукозни лезии имат по-високи стойности на PLI, въпреки, че не се установява статистически значима разлика (Фиг. 16).



**Фиг. 16. Средни стойности на PLI според наличието на мукозни лезии**

Въпреки, че не се установява съществена разлика стойностите на PLI са най-ниски при децата с левкемия, които редовно са посещавали денталния си лекар ( $1.42 \pm 0.56$ ), докато при тези които не са провеждали дентални прегледи ( $2.16 \pm 1.69$ ) и тези, които посещават дентален специалист само при нужда ( $2.15 \pm 0.78$ ) имат приблизително еднакви нива на плаковия индекс (Фиг. 17)

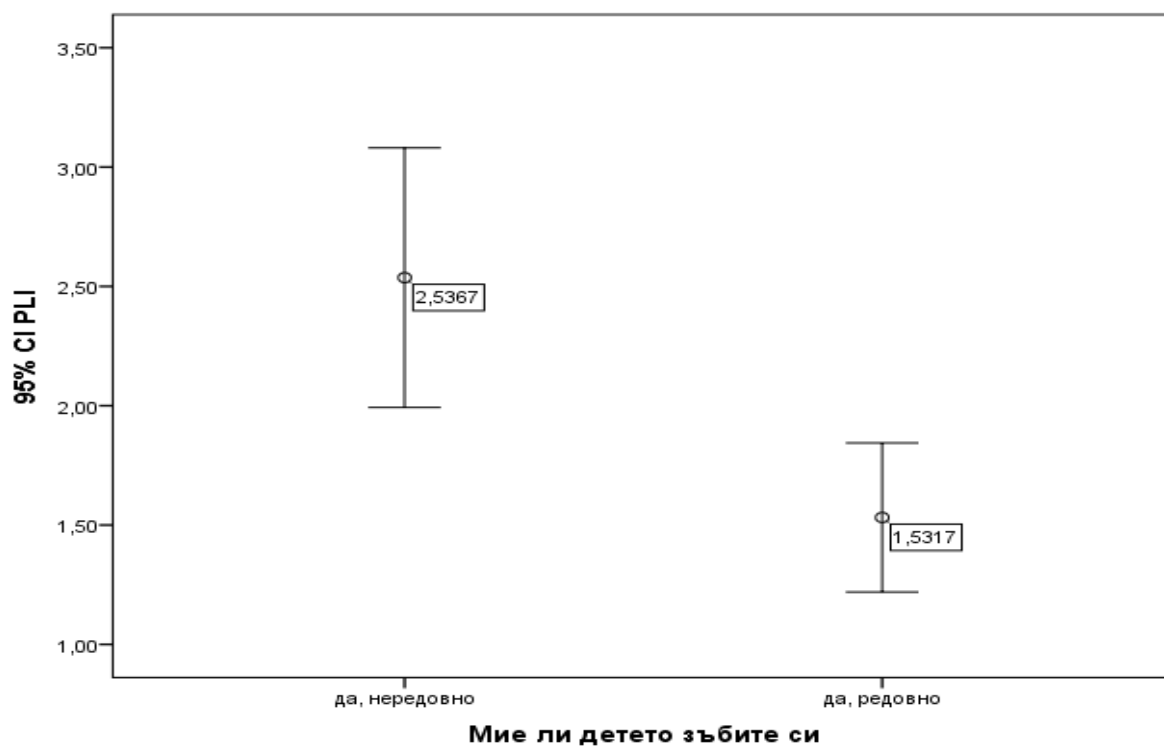


**Фиг. 17. Средни стойности на PLI според провеждането на дентално лечение**

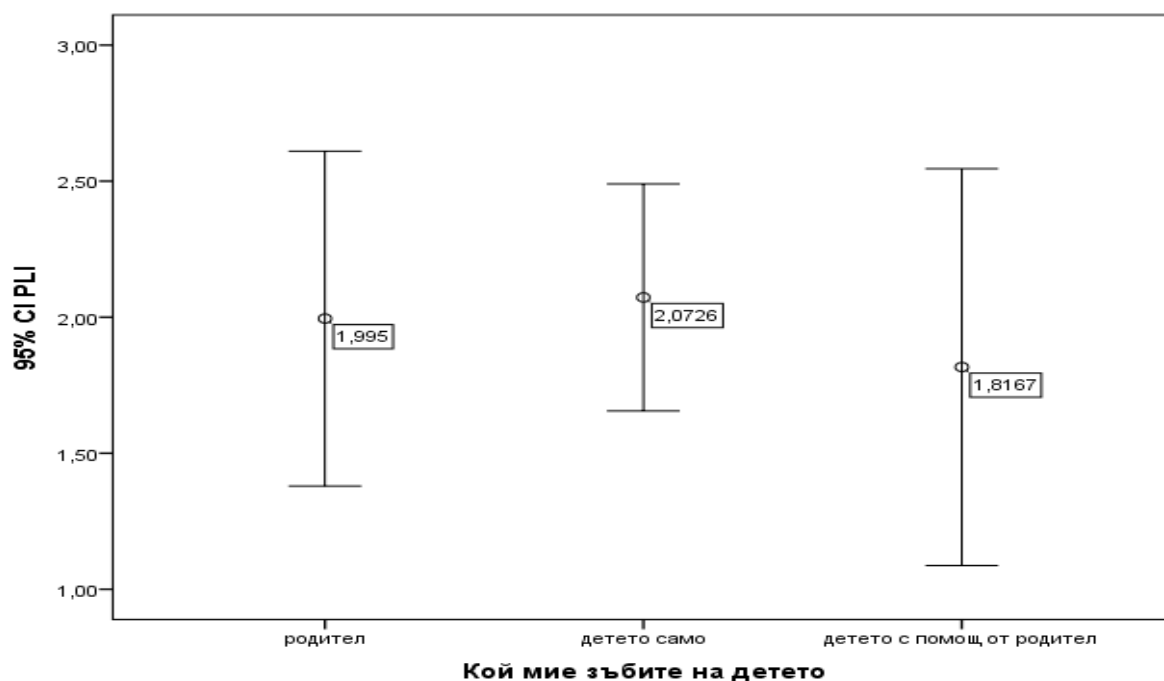
Не се установява съществена разлика в нивата на плаковия индекс според повода за провеждане на денталното лечение като децата, които са провели дентално лечение по спешност имат нива на PLI 1.84 , а тези, които са посетили денталния специалист по повод провеждането на профилактичен преглед имат нива на PLI 1.92.

Редовното миене на зъбите корелира умерено с ниските нива на PLI ( $r=0.439$ ;  $p=0.002$ ), като е установена сигнификантна разлика между нивата на PLI при децата, които мият зъбите си редовно и нередовно ( $p=0.002$ ) (Фиг. 18).

Въпреки, че не се установява съществена разлика в нивата на PLI според лицето, което мие зъбите, може да се каже, че при участието на родител в тази дейност се наблюдават по-ниски нива на плаковия индекс (съответно за детето с помощ на родител е  $1.81\pm 0.69$  и с участието само на родител  $1.99\pm 0.38$ ), докато децата, които си мият зъбите сами имат нива на индекса средно  $2.07\pm 1.27$  (Фиг. 19).

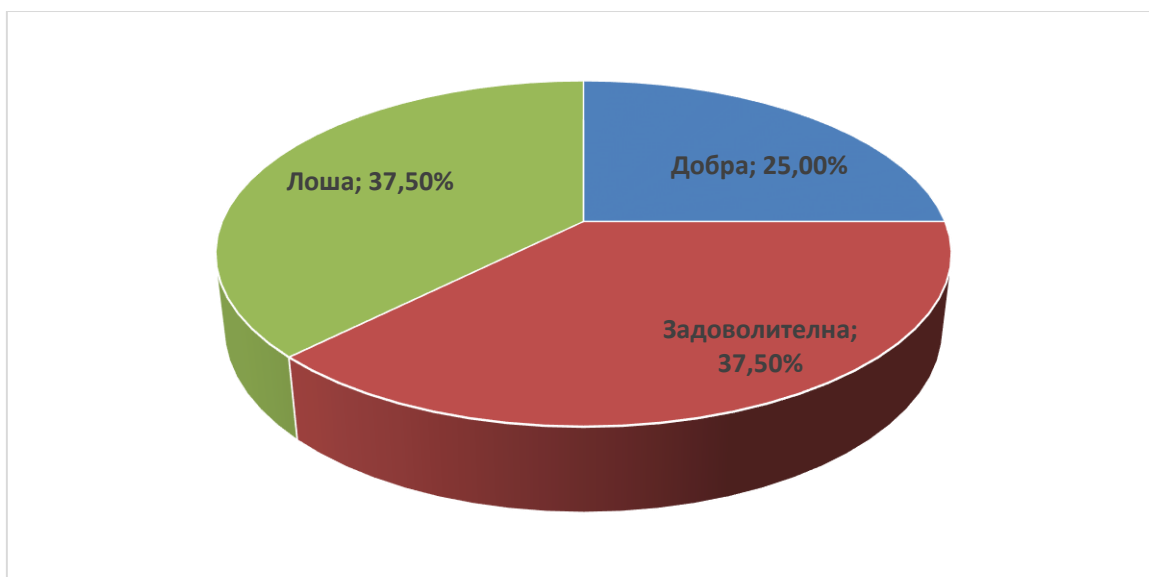


**Фиг. 18.** Средни стойности на PLI според честотата на миенето на зъбите



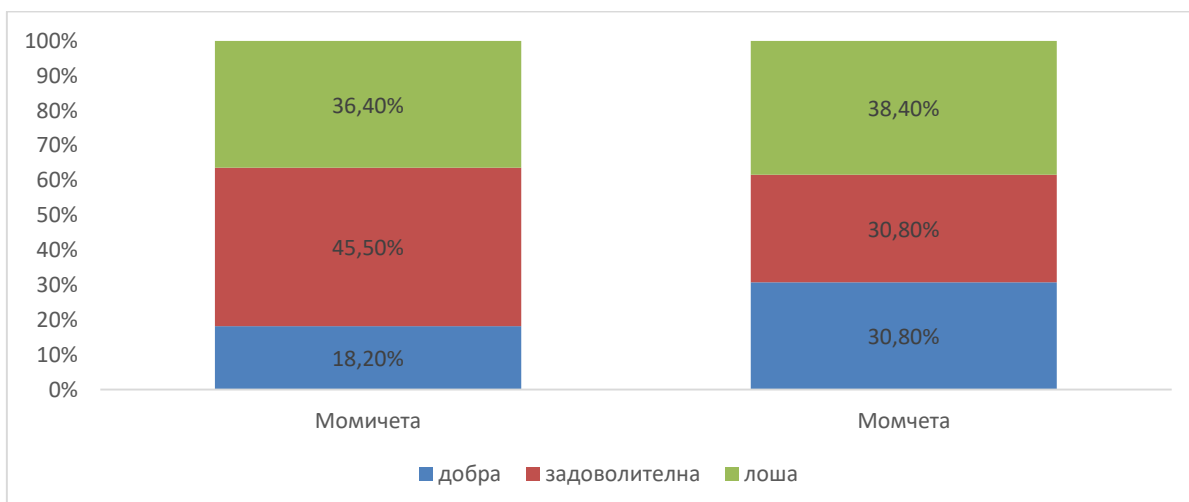
**Фиг. 19.** Средни стойности на PLI според лицето, което мие зъбите на детето

Според оценката на орално-хигиенния индекс (ОНИ) само 25 % (12 деца) поддържат добра орална хигиена (Фиг. 20).



**Фиг. 20.** Разпределени на децата според оценката на ОНИ

Не се установява съществена разлика в ОНИ според пола на децата с левкемия, въпреки, че при момчетата делът на тези, които поддържат добра орална хигиена е по-висок от този на момичетата, но и делът на тези, които имат лоша орална хигиена е също по-висок от този на момичетата (Фиг. 21).

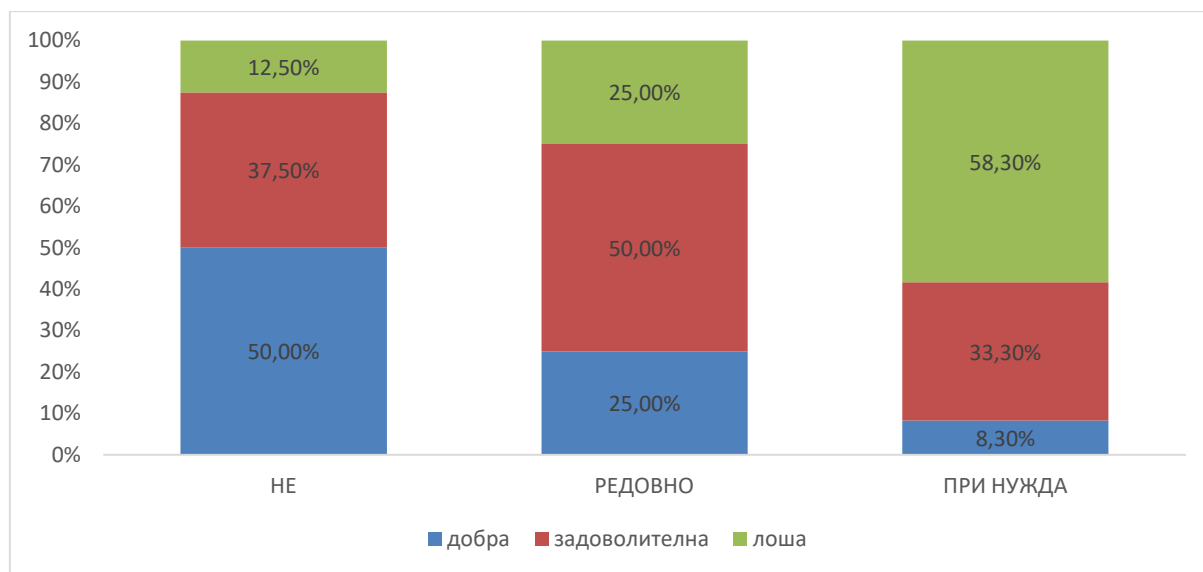


**Фиг. 21.** Разпределение на децата с левкемия според пола и ОНИ

Не се установява съществена разлика в стойностите на орално-хигиенния индекс според възрастта на децата, като средната възраст на децата с добра

орална хигиена е  $10.17 \text{ г.} \pm 4.83 \text{ г.}$ , на тези със задоволителна е  $8.78 \text{ г.} \pm 4.41 \text{ г.}$ , а на тези с лоша е  $12.0 \text{ г.} \pm 5.13 \text{ г.}$

ОНІ корелира силно с провежданото дентално лечение ( $r=0.505$ ;  $p<0.001$ ), като при децата които редовно провеждат дентално лечение 50 % имат задоволителна орална хигиена, а 58,3 % от тези, които посещават дентален лекар само при нужда имат лоша орална хириена ( $p=0.012$ ) (Фиг. 22).



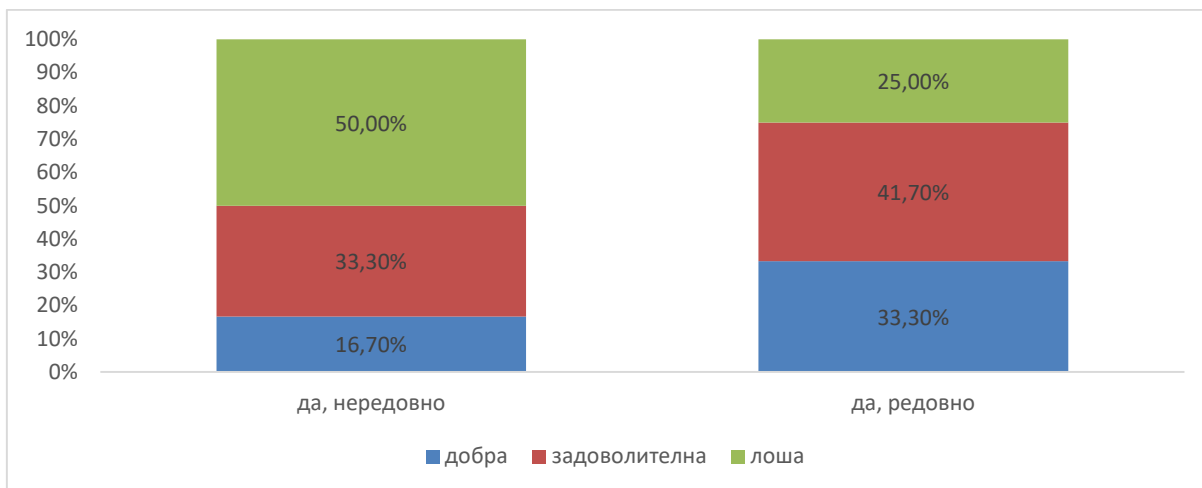
**Фиг. 22. Разпределение на децата според провежданото дентално лечение и ОНІ**

Не се установява съществена разлика в ОНІ според повода на провежданото лечение, като и при двете групи деца преобладава относителния дял на тези с лоша хигиена (50 % за децата поветили дентален лекар по спешност и 37,5 % за тези, които провеждат редовни профилактични прегледи).

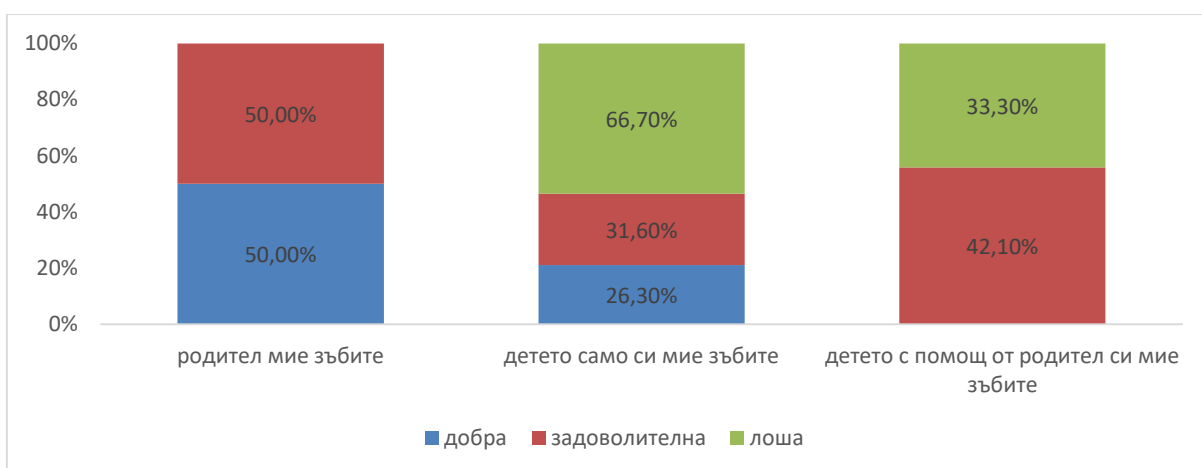
Половината от децата, които си мият зъбите но нередовно имат лоша орална хигиена, докато 33.3 % от тези, които редовно си мият зъбите имат добра орална хигиена, а 41.7 % имат задоволителна ( $p=0.047$ ) (Фиг. 23).

Не се установява съществена разлика в ОНІ според лицето, което мие зъбите на детето, като при участието на родителите се наблюдават по-добри резултати (Фиг. 24).



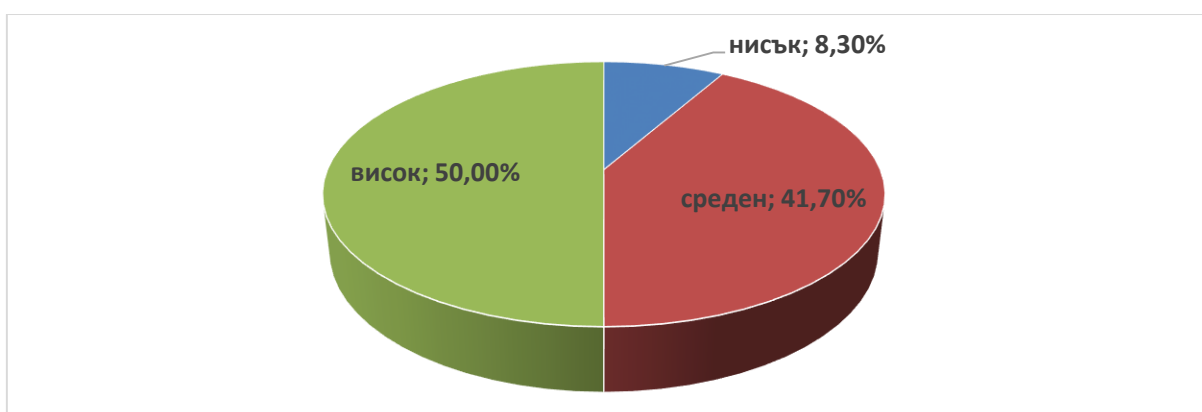


**Фиг. 23. Разпределение на децата според честотата на миене на зъбите и ОНІ**



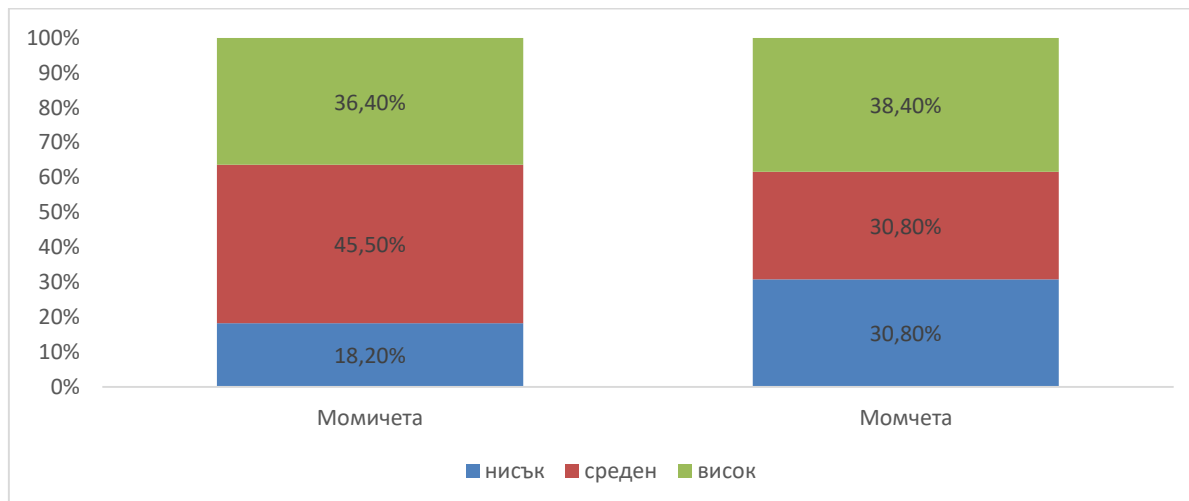
**Фиг. 24. Разпределение на децата според лицето, което мие зъбите и ОНІ**

Оценката на кариес риска показва, че половината от децата с левкемия имат висок кариес риск, а само 8,3 % са с нисък риск (Фиг. 25).



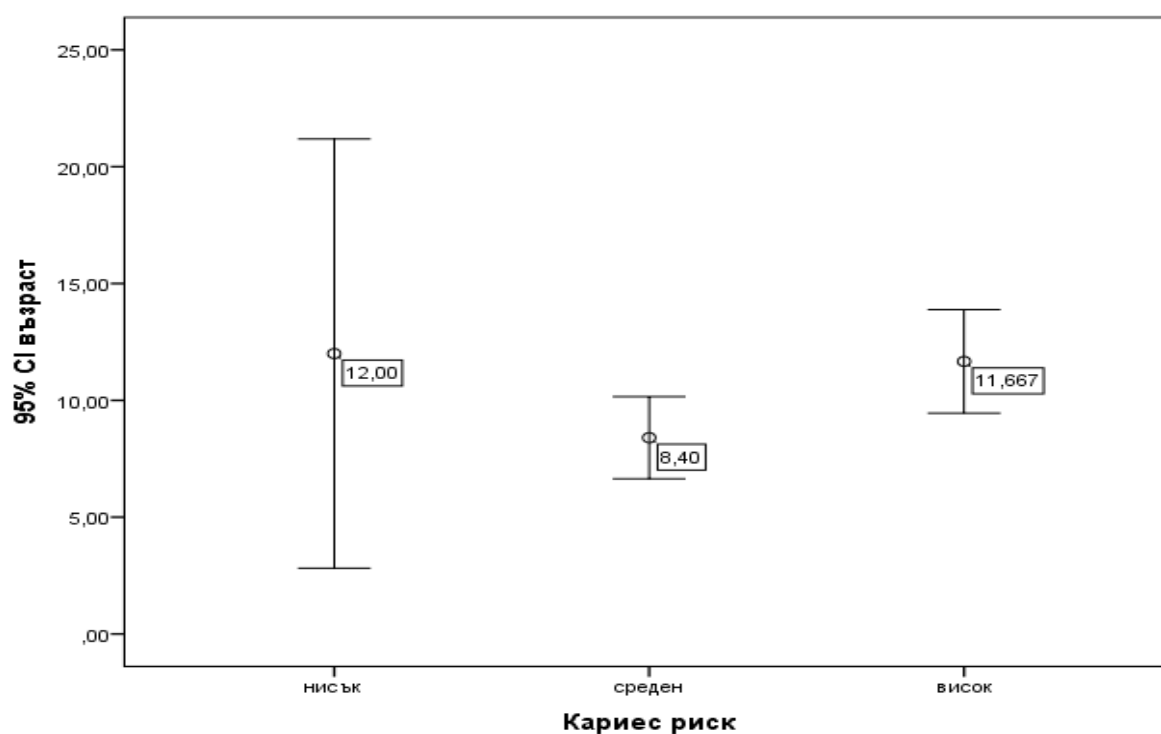
**Фиг. 25. Разпределени на децата според оценката на кариес риска**

Не се установява съществена разлика в кариес риска според пола, като при момчетата и при момичетата има висок относителен дял на децата с висок кариес риск (Фиг. 26).



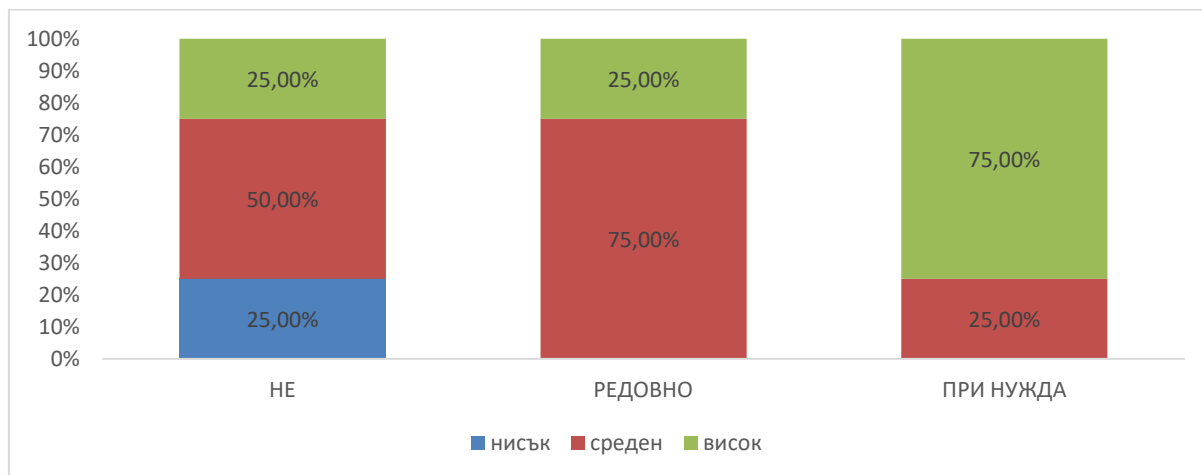
**Фиг. 26.** Разпределение на децата с левкемия според пола и кариес риска

Анализът на кариес риска според възрастта на децата показва същата тенденция като ОНІ, като средния риск е по-характерен за децата на по-малка възраст докато няма разлика между ниския и високия кариес риск (Фиг. 27).



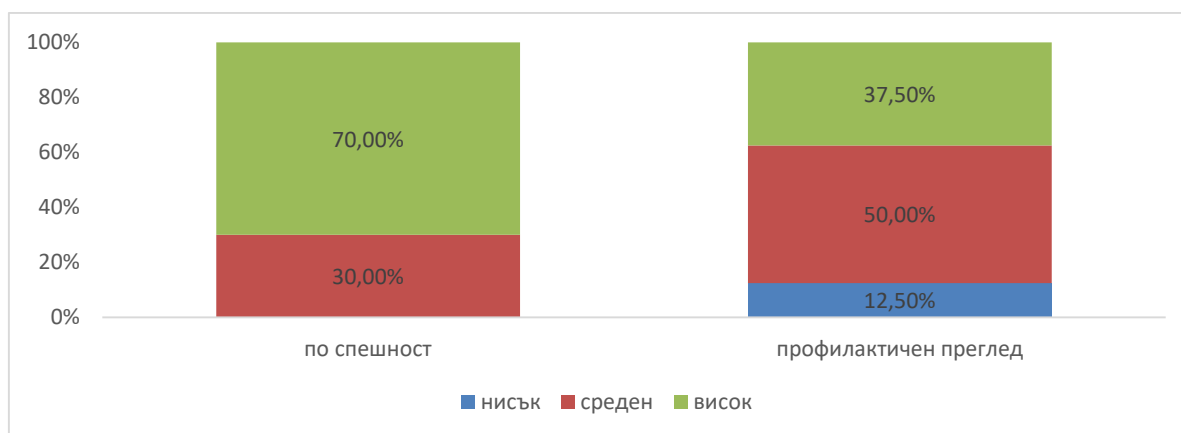
**Фиг. 27.** Средна възраст на децата с левкемия според кариес риска

Кариес рискът корелира силно с провеждането на дентално лечение ( $r=0.522$ ;  $p<0.001$ ), като 75 % от децата, които редовно провеждат дентално лечение имат среден кариес риск, докато 75 % от тези, които посещават дентален лекар при нужда имат висок кариес риск ( $p=0.001$ ) (Фиг. 28).



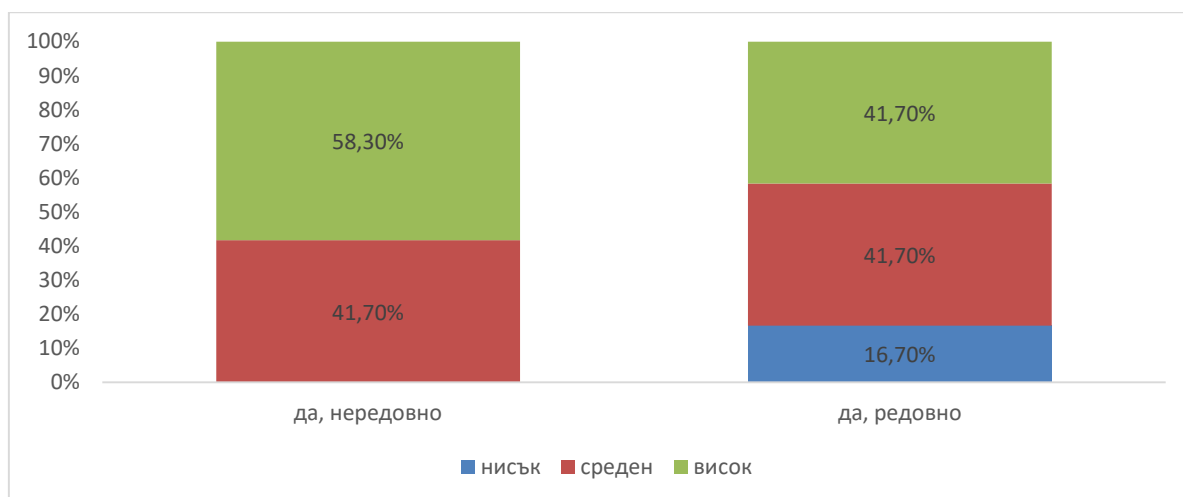
**Фиг. 28. Разпределение на децата според провежданото дентално лечение и кариес риска**

Високият кариес риск се свързва с посещението на денталния кабинет по спешност (70.0%) ( $r=0.356$ ;  $p=0.033$ ), докато децата, които провеждат редовни профилактични прегледи имат предимно среден кариес риск (50.0 %), което е обяснимо от развитието и спецификата на основното им онкологично заболяване ( $p=0.028$ ) (Фиг. 29).



**Фиг. 29. Разпределение на децата според повода за провежданото дентално лечение и кариес риска**

Не се установява разлика по отношение на кариес риска според честотата на миене на зъбите, като при всички преобладават децата с висок кариес риск (съответно за децата, които си мият зъбите нередовно 58.3 % и 41.7 % за тези, които си мият зъбите редовно) (Фиг. 30). От друга страна при децата, които си мият зъбите редовно 16.7 % имат нисък кариес риск.



**Фиг. 30. Разпределение на децата според честотата на миене на зъбите и кариес риска**

Независимо от участието на родителите в миенето на зъбите на децата с левкемия кариес рискът остава висок.

По-голямата част от изследваните деца с левкемия имат мукозни лезии (60.0 %), като не се установява съществена разлика според пола и възрастта. Не се установява връзка между мукозните лезии и изследваните въпроси, свързани с денталното лечение.

## Обсъждане по задача 2

Приблизително 40% от възрастните пациенти с рак и повече от 90% от децата под 12-годишна възраст, подложени на лечение на рак, имат орални прояви, които пряко или косвено произтичат от стоматотоксичност, като мукозит; ксеростомия; гъбични инфекции, като кандидоза; и вирусни инфекции, като лабиален херпес симплекс [104, 151].

Много национални и международни проучвания в литературата показват взаимовръзка между противораковото лечение, особено химиотерапията и появата на орални усложнения при онкологичните пациенти [69, 98, 120, 122, 127, 155, 166], а степента на тези странични ефекти зависи от редица фактори, свързани с лечението, карцинома и пациента [10].

По-ниският социално-икономически статус обикновено е свързан с по-голям брой орални заболявания като кариес, т.е. по-неблагоприятно състояние на устната кухина, което увеличава риска от орални прояви по време на химиотерапия [36]. В това проучване обаче тази връзка не е доказана статистически. Резултатите ни дотук показаха, че оралните прояви не са свързани със социално-икономическия статус на пациентите.

Оралният мукозит се определя като възпаление и язва на устната лигавица [136, 138, 160] и е една от най-честите усложнения при пациенти с рак, подложени на химиотерапия. Това е основна причина за болка и също представлява притеснително преживяване за пациенти с рак [36, 43].

В това проучване се наблюдава увеличение на случаите на орален мукозит между първия и втория етап. В допълнение, мукозитът е най-честата орална проява, открита при клиничния преглед, проведен 1 месец след началото на химиотерапията. Този резултат е подобен на тези, открити в други проучвания [10, 69, 157]. Други автори [122] са наблюдавали процент на мукозит по-висок от този, открит в това проучване. Резултатите от изследванията, проведени в Сао Луис (Бразилия) [36], са различни от тези на това проучване, тъй като по време на противораковото лечение на левкемия са възникнали малко случаи на мукозит. Тази констатация вероятно се дължи на малката извадка, която включва само 12 индивида. Литературата варира по отношение на разпространението на орален мукозит, предизвикан от химиотерапия, за което се съобщава, че е 40 % [16], 65 % [138] и между 52 и 81% [138]. Въпреки това, като цяло, резултатите, съобщени в литературата, са по-високи от тези, открити в това проучване, което вероятно се дължи на благоприятни здравни състояния на устната кухина преди започване на лечението, с нисък процент орални заболявания, което намалява риска от развитие на орални прояви по време на лечението [151]. В това

проучване бяха изследвани деца с различни видове рак, които до известна степен могат да бъдат отговорни за ниското разпространение на мукозит, докато при проучвания, концентрирани единствено върху левкемични пациенти, най-общо казано, има по-високо разпространение на орални усложнения, тъй като левкемията се характеризира с висока честота на орални лезии по време на лечението [157].

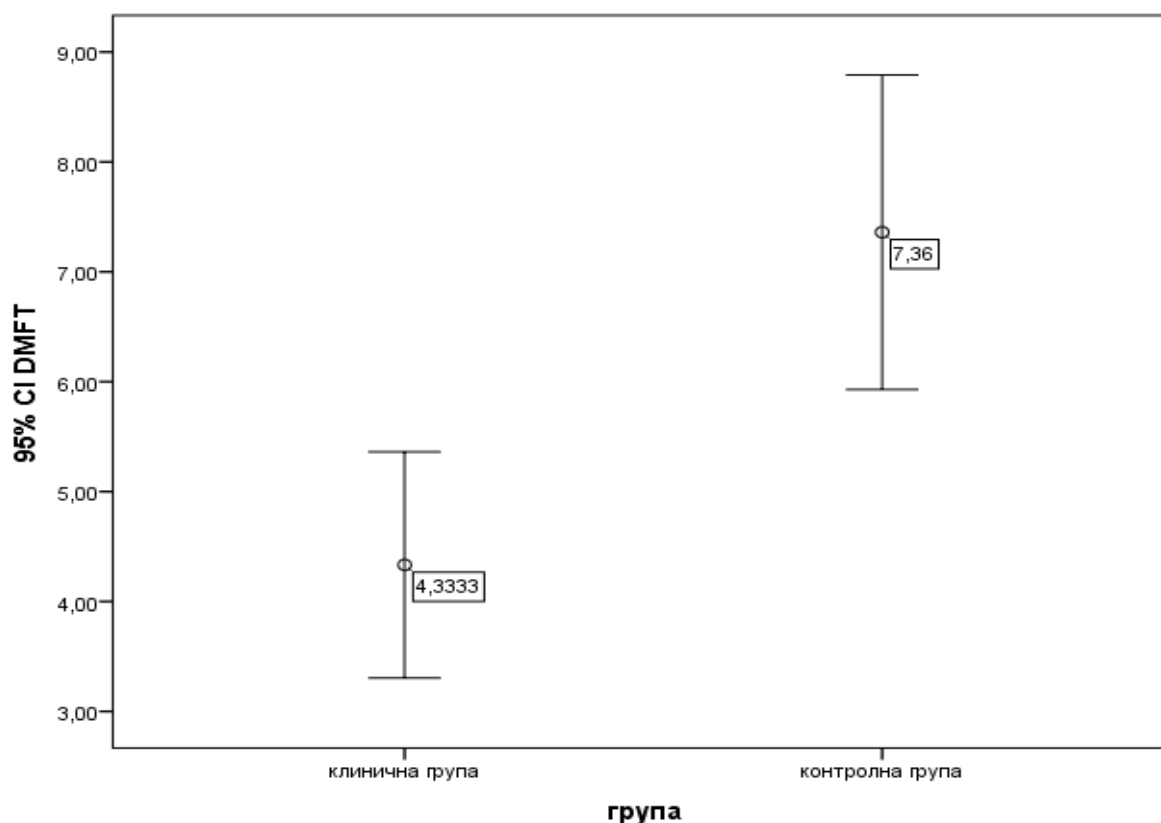
Въз основа на резултатите, наблюдавани в това проучване, може да се заключи, че са налице орални прояви, включително мукозит, който се е увеличил след началото на химиотерапията. Оралните усложнения, въпреки относително ниското им разпространение, все пак са налице и са сред най-опустошителните усложнения както в краткосрочен, така и в дългосрочен план, засягащи основните човешки дейности като хранене и общуване. Освен това тези лезии могат да попречат на лечението на рак, причинявайки по-сериозни инфекции или дори сепсис.

Следователно присъствието на детски дентален лекар в мултидисциплинарния онкологичен екип е необходимо, тъй като той може да помогне за профилактиката, ранната диагностика и лечение на оралните прояви. Денталният лекар може да предотврати ескалацията на лезиите, като по този начин подобри качеството на живот на пациента по време на лечението.

#### **4.3. Сравнителна оценка на оралното здраве при деца без и със злокачествени заболявания**

Сравнителната оценката на оралното здраве при децата с левкемия (клинична група) и здравите деца (контролна група) е извършена чрез анализа на DMFT индекса, PLI, OHI и кариес риска.

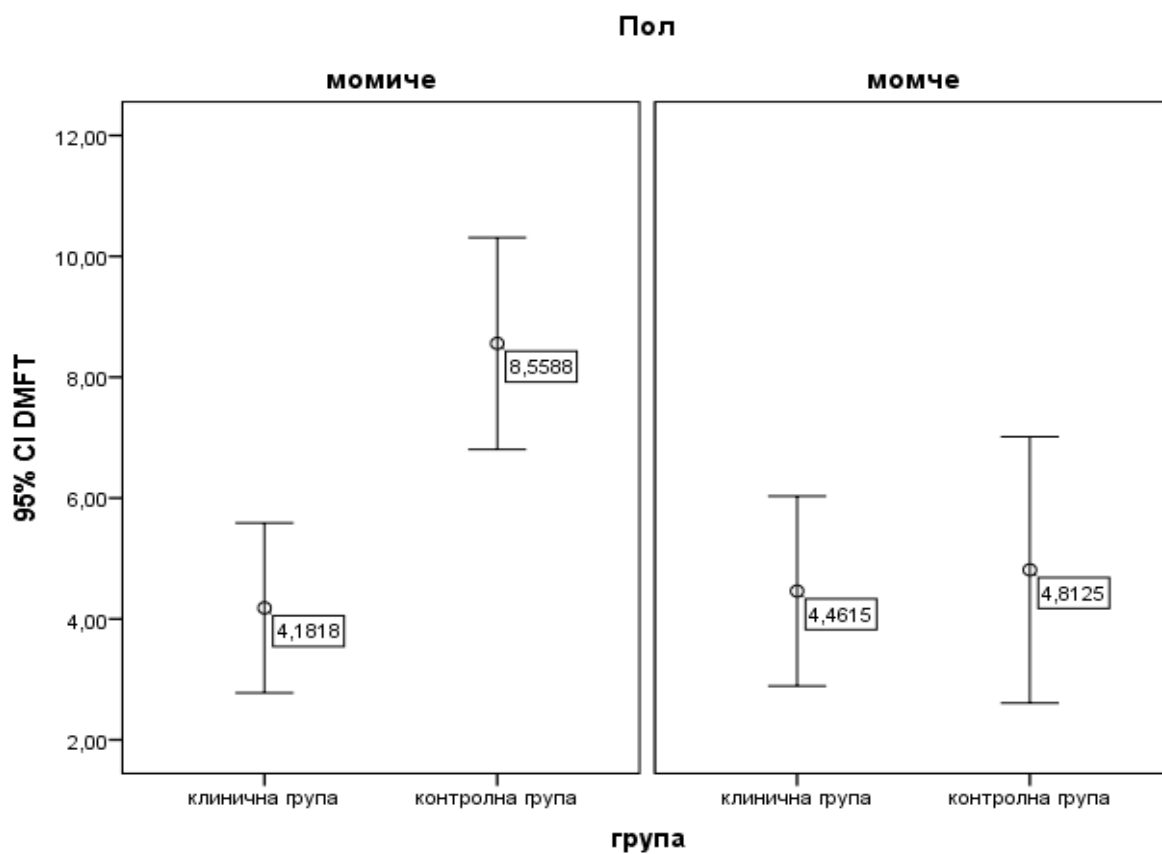
При анализът на DMFT индекса в двете групи деца се установи съществена разлика ( $p=0.001$ ), която показва, че децата от контролната група имат по-високи стойности на изследвания показател (съответно  $4.33\pm 3.54$  за децата от клиничната група и  $7.36\pm 5.03$  за децата от контролната група) (Фиг. 31).



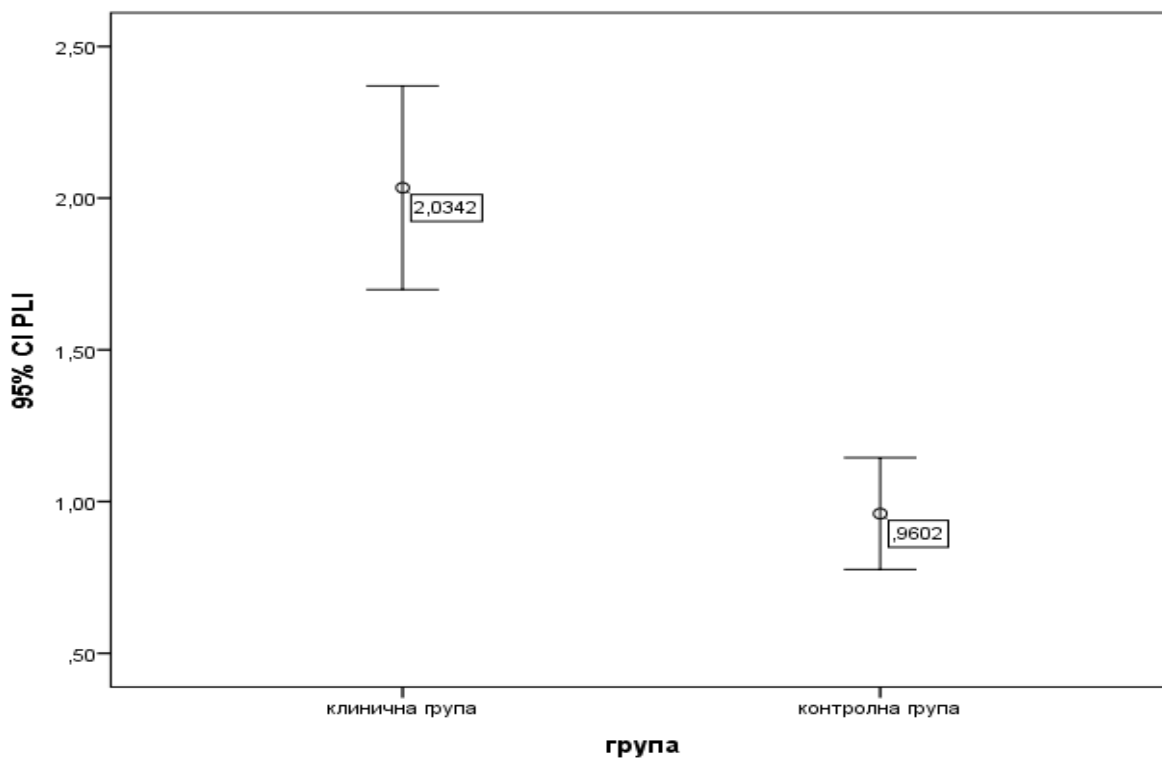
**Фиг. 31. Средни стойности на DMFT според изследваната група**

При извършване на по-детайлен анализ за оценка на DMFT индекса се установи, че разликата се дължи на по-високите стойности на индекса при момчетата от контролната група, които са два пъти по-високи отколкото тези при момчетата от клиничната група (съответно  $8.55 \pm 5.02$  за контролната група и  $4.18 \pm 3.17$  за клиничната група;  $p=0.001$ ). От друга страна при момчетата не се наблюдава разлика в DMFT индекса в двете изследвани групи (Фиг. 32).

За разлика от DMFT индекса по отношение на PLI стойностите на този показател при децата в контролната група се установават значително по-ниски стойности спрямо тези при децата от клиничната група (съответно  $0.96 \pm 0.64$  за децата от контролната група и  $2.03 \pm 1.15$  за децата от клиничната група;  $p < 0.001$ ) (Фиг. 33).



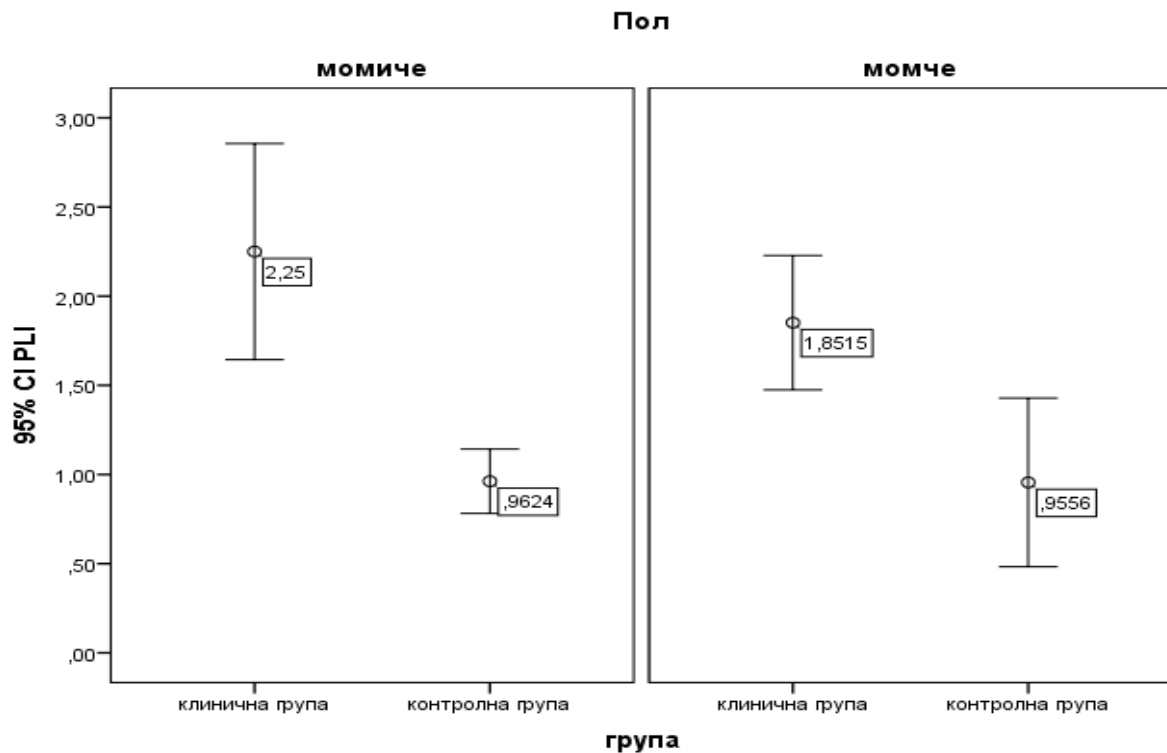
**Фиг. 32. Средни стойности на DMFT според пола и изследваната група**



**Фиг. 33. Средни стойности на PLI според изследваната група**

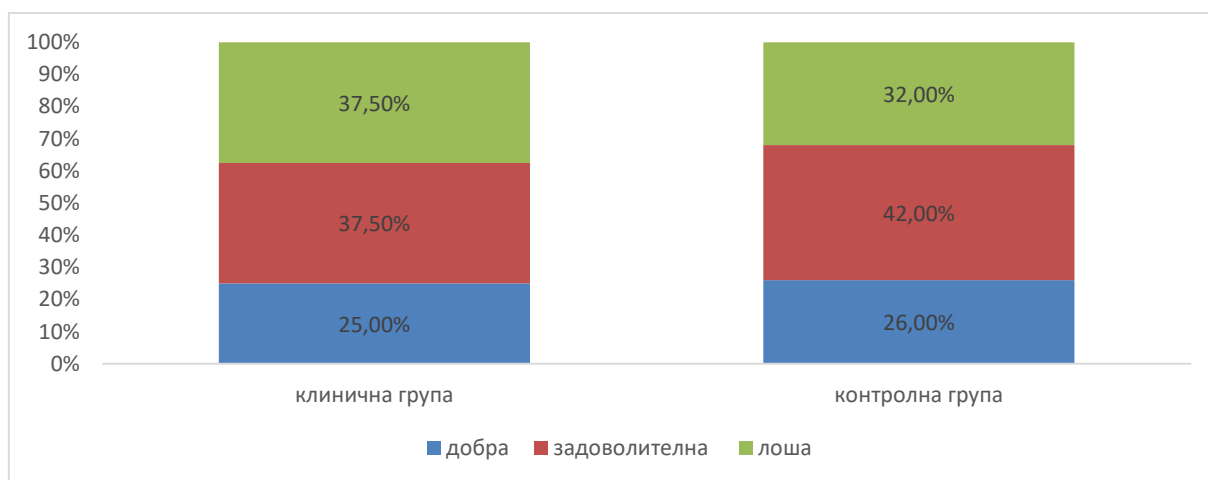


Установената разлика в стойностите на PLI между двете изследвани групи се наблюдава както по отношение на момчетата ( $p < 0.01$ ), така и по отношение на момичетата ( $p < 0.01$ ) (Фиг. 34).



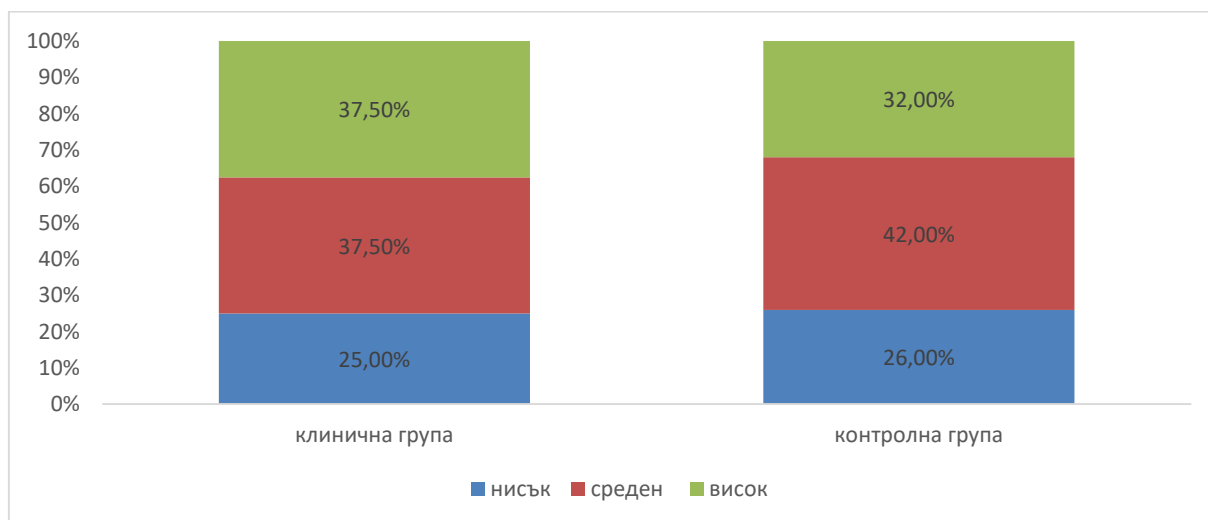
Фиг. 34. Средни стойности на PLI според пола и изследваната група

Не се установява съществена разлика при оценката на оралната хигиена, като и в двете групи преобладават децата със задоволителна и лоша орална хигиена (Фиг. 35). И при двете групи децата с добра орална хигиена са с приблизително еднакво разпределение (съответно 25 % за децата от клиничната група и 26 % за децата от контролната група). По отношение на задоволителната орална хигиена се наблюдава лек превес на децата от контролната група (съответно 42 % към 37.5 %), докато при лошата хигиена превес има при децата в клиничната група (съответно 37.5 % към 32.0 %).



**Фиг. 35. Разпределение според ОНІ и изследваната група**

За разлика от оралната хигиена при оценката на кариес риска се установи съществена разлика между двете изследвани групи ( $p=0.012$ ). Въпреки, че и при двете преобладава високият кариес риск в контролната група относителният дял на децата с нисък кариес риск е по-висок в сравнение с клиничната група (съответно 20.0 % към 8.3 %). От друга страна относителният дял на децата със среден кариес риск е по-висок с клиничната група (съответно 41.7 % към 16.0 %) (Фиг. 36).



**Фиг. 36. Разпределение според кариес риска и изследваната група**

### Обсъждане по задача 3

По-голямата част от денталната литература се занимава с оценка на състоянието на оралното здраве при деца с левкемия при диагностицирането [110] с малко данни относно оценката по време на различни фази на лечение и по-нататъшно сравнение със здрави деца [23, 130]. От друга страна настоящото проучване е проведено с цел да се оцени оралното здраве при деца с левкемия и да се сравни със здрави деца.

В настоящото проучване е установено, че разпространението на зъбния кариес е най-високо при деца от контролната група в сравнение с децата от клиничната група. Тъй като децата от клиничната група са подложени на специфичен протокол за орална грижа по време на лечението и са мотивирани да спазват мерките за хигиена на устната кухина при всяко посещение в зависимост от хематологичния статус на детето, е установено, че разпространението на зъбния кариес е по-ниско при децата, принадлежащи към тази група. По-високото разпространение на зъбния кариес при деца може да се обясни с липсата на редовно миене на зъби и използването на конец при тези пациенти, тъй като влошаването на хематологичния статус е по-голямо при деца, подложени на интензивна фаза на химиотерапия в сравнение с поддържащата фаза на лечение. [19, 137] Невъзможността за поддържане на правилна хигиена на устната кухина може също да се дължи на по-висока честота на орален мукозит и значително по-ниска скорост на нестимулиран слюнчен поток при децата от клиничната група, което води до дисгезия и по-висок прием на кариогенни закуски по време на химиотерапията. [105]

В настоящото проучване е установено, че средният резултат ОНI-S е най-висок при деца от контролната група, следван от деца от клиничната група. Това може да се обясни с факта, че децата с левкемия, следвайки специфичен протокол за орална грижа по време на терапията, са склонни да имат по-добра орална хигиена в сравнение със здравите деца. [19, 130] Тези констатации са подобни на проучване, проведено от Pels и Mielnik [130], докато Hegde et al. [67] в своето проучване установяват противоположни резултати.

В настоящото изследване се установи, че средните стойности на плаковия индекс са най-високи при деца от клиничната група, следван от деца от контролната група. Въпреки че децата от клиничната група следват строг режим на орлана грижа, намаляване на нивата на плака не се наблюдават в сравнение със здравите деца. Възможната имуносупресия, свързана с химиотерапевтични агенти, може да доведе до повишен риск от инфекция, насърчаваща бактериална колонизация на плака, незасегната от повишена честота на орелна хигиена и следователно заменя ефекта от режима на оралната грижа. [19, 137] Подобни констатации са докладвани в проучване, проведено от Krasuska-Stawinska et al. [84] Малко сравнителни проучвания съобщават за по-лоша орална хигиена при здрави деца в сравнение с деца с левкемия. [19, 130]

#### **4.4. Оценка влиянието на злокачественото заболяване върху индивидуалното качество на живот на децата**

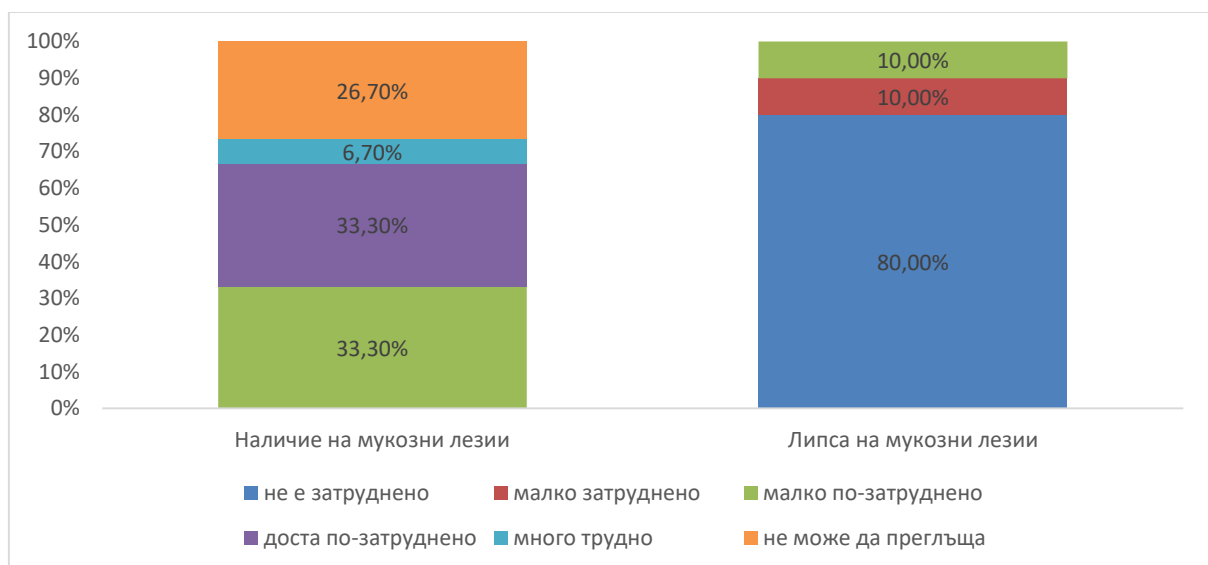
Оценката на качеството на живот в настоящото изследване е извършена чрез оценка на проявата на мукозит, болковия синдром и влиянието им върху възможността за хранене при децата с левкемия.

Както вече беше споменато по-рано по-голямата част от децата с левкемия имат мукозни лезии (60.0%), като преобладава процента на децата със затруднения в преглъщането (93.3 %), като разпределението е представено на фиг. 37.



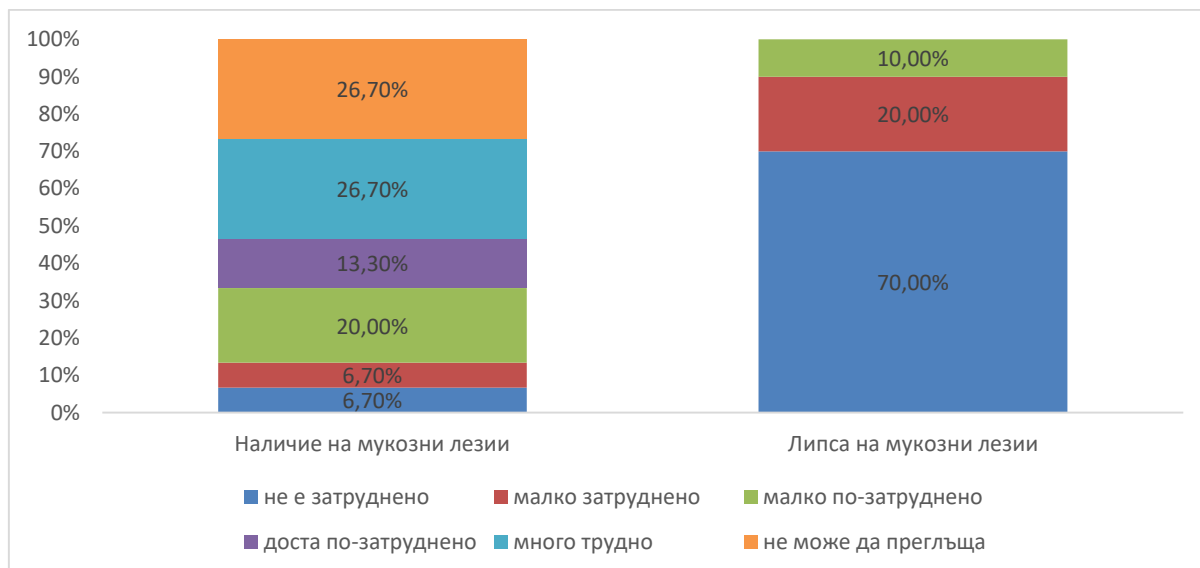
**Фиг. 37. Разпределение на децата според симптоматиката на мукозита**

Установена е изключително силна зависимост между наличието на мукозните лезии и способността на детето да преглъща ( $r=-0.845$ ;  $p<0.001$ ), като може да се каже, че при 67.8 % от случаите наличието на мукозни лезии е свързано със затруднено преглъщане. От друга страна 80.0 % от децата, които нямат мукозни лезии не изпитват и затруднения с преглъщането и само 20 % имат малко затруднено преглъщане, което се дължи на други фактори ( $p<0.001$ ) (Фиг. 38).



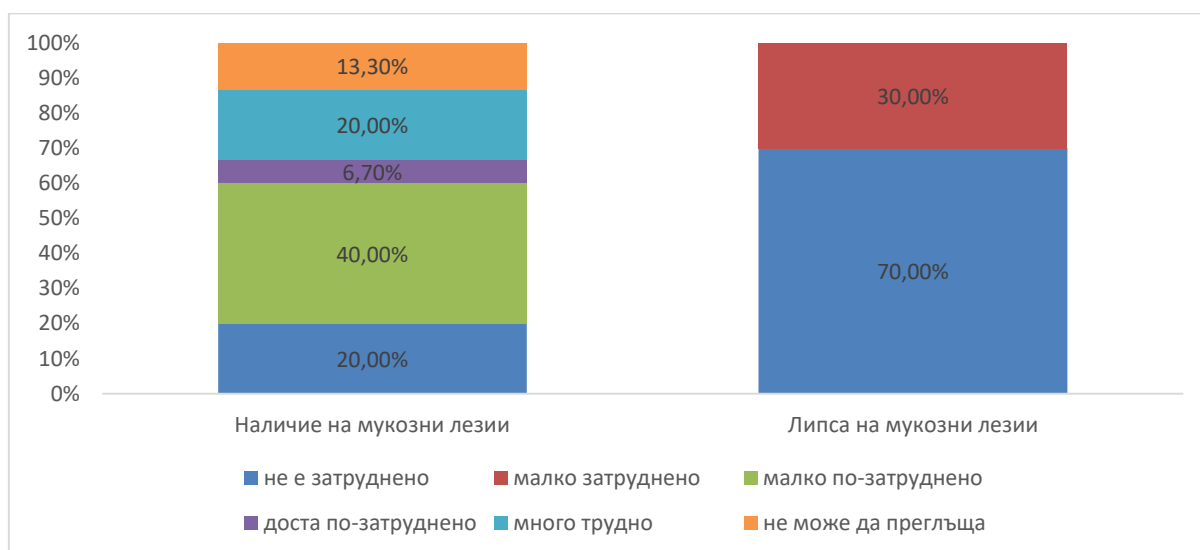
**Фиг. 38. Разпределение на децата според наличието на мукозни лезии и затруднения при преглъщането**

Изключително силна зависимост е установена и между наличието на мукозни лезии и затрудненията в храненето ( $r=-0.746$ ;  $p<0.001$ ), като може да се каже, че при 55.6 % от случаите наличието на мукозни лезии е свързано със затруднено хранене, а 26.7 % от децата с мукозни лезии не могат да преглъщат. От друга страна 70.0 % от децата, които нямат мукозни лезии не изпитват и затруднения с храненето, но 30 % от децата имат проблеми с храненето, дължащи се на други фактори ( $p<0.001$ ) (Фиг. 39).



**Фиг. 39. Разпределение на децата според наличието на мукозни лезии и затруднения при храненето**

Затрудненията при пиене на течности корелират силно с наличието на мукозни ( $r=-0.634$ ;  $p<0.001$ ), като може да се каже, че при 40.2 % от случаите наличието на мукозни лезии е свързано със затруднено пиене, а 13.3 % въобще не могат да преглъщат. От друга страна 70.0 % от децата, които нямат мукозни лезии не изпитват и затруднения при пиенето на течности, а 30 % имат малки затруднения, които не са свързани с оралното усложнение ( $p<0.001$ ) (Фиг. 40).



**Фиг. 40. Разпределение на децата според наличието на мукозни лезии и затруднения при пиене**

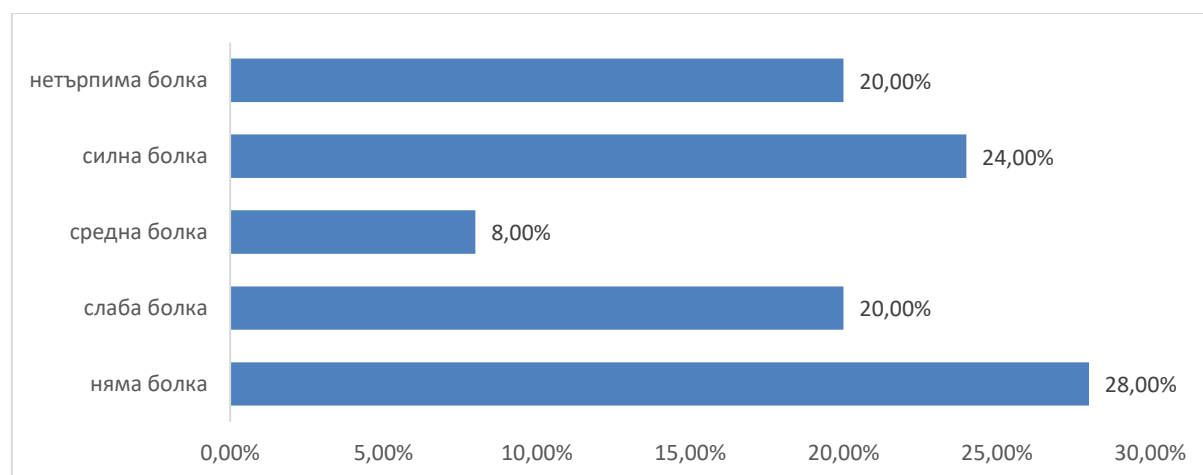
При извършения мултирегресионен анализ се установи, че мукозните лезии оказват най-съществено влияние върху възможността на децата с левкемия да преглъщат (Табл. 1).

**Табл. 1. Мултирегресионен анализ**

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	1,888	,063		29,897	,000
	Преглъщане	-,186	,042	-,669	-4,415	,000
	Хранене	-,049	,053	-,187	-,922	,361
	Пиене	,001	,046	,004	,027	,979

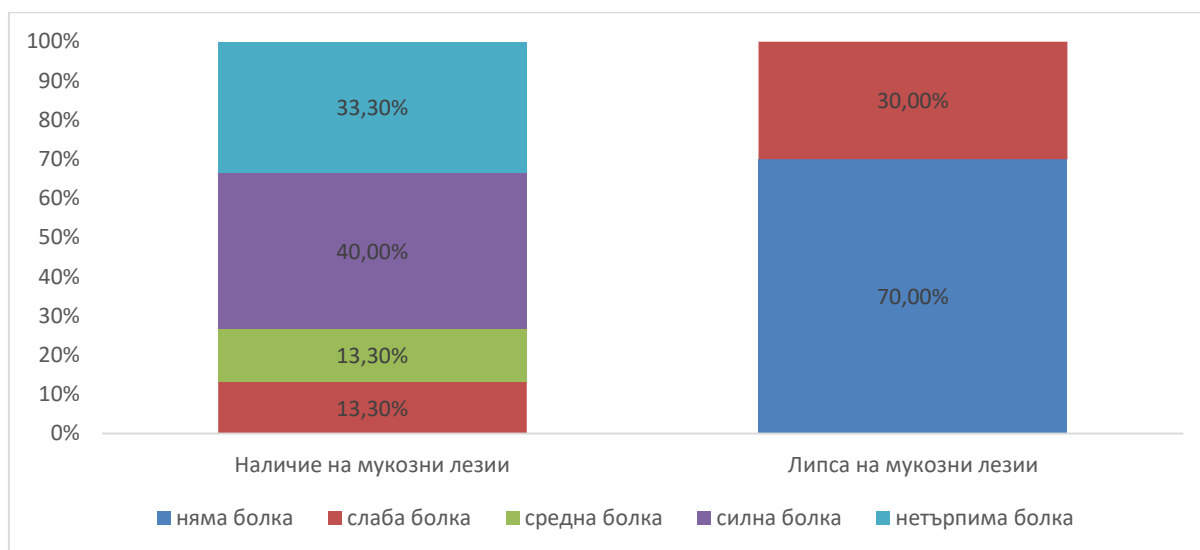
a. Dependent Variable: Мукозни лезии

Болката друг фактор, който оказва влияние върху качеството на живот при децата с левкемия. Според проведения анализ само 28.0 % нямат болка, докато останалите изпитват болка, в резултат на мукозните лезии в различна степен (Фиг. 41).



**Фиг. 41. Разпределение на децата според болката, която изпитват**

Наличието на мукозни лезии корелира изключително силно с болката ( $r=0.794$ ;  $p<0.001$ ), като може да се каже, че при 63.0 % от случаите наличието на мукозни лезии е свързано с наличието на болка. От друга страна 70.0 % от децата, които нямат мукозни лезии не изпитват и болка ( $p<0.001$ ) (Фиг. 42).



**Фиг. 42. Разпределение на децата според наличието на мукозни лезии и болка**

Анализът на връзката между наличието на болка и затрудненото преглъщане показва, че между двата показателя има силна правопрпорционална зависимост ( $r=0.691$ ;  $p<0.001$ ), която показва, че затрудненията при преглъщането се учеличават с болката, която детето изпитва при наличието на мукозните лезии (Табл. 2).

**Табл. 2. Болка и затруднения при преглъщането при деца с левкимия и мукозни лезии**

Преглъщане		Болка				
		няма болка	слаба болка	средна болка	силна болка	нетърпима болка
Не е затруднено	Count	12	4	0	0	0
	% within Болка	85,7%	40,0%	0,0%	0,0%	0,0%
малко е затруднено	Count	2	0	0	0	0
	% within Болка	14,3%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
малко по-затруднено	Count	0	2	2	6	2
	% within Болка	0,0%	20,0%	50,0%	50,0%	20,0%
доста по-затруднено	Count	0	2	0	6	2
	% within Болка	0,0%	20,0%	0,0%	50,0%	20,0%
много трудно	Count	0	0	0	0	2
	% within Болка	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	20,0%
не може да преглъща	Count	0	2	2	0	4
	% within Болка	0,0%	20,0%	50,0%	0,0%	40,0%



Болката корелира изключително силно правопрпорционално и със затрудненията при хранене ( $r=0.749$ ;  $p<0.001$ ), като колкото по-силна е болката толкова по-големи затруднения изпитва детето да се храни (Табл. 3).

**Табл. 3. Болка и затруднения при храненето при деца с левкимия и мукозни лезии**

Хранене		Болка				
		няма болка	слаба болка	средна болка	силна болка	нетърпима болка
Не е затруднено	Count	12	2	0	2	0
	% within Болка	85,7%	20,0%	0,0%	16,7%	0,0%
малко е затруднено	Count	2	2	2	0	0
	% within Болка	14,3%	20,0%	50,0%	0,0%	0,0%
малко по-затруднено	Count	0	2	0	6	0
	% within Болка	0,0%	20,0%	0,0%	50,0%	0,0%
доста по-затруднено	Count	0	2	2	0	0
	% within Болка	0,0%	20,0%	50,0%	0,0%	0,0%
много трудно	Count	0	0	0	2	6
	% within Болка	0,0%	0,0%	0,0%	16,7%	60,0%
не може да преглъща	Count	0	2	0	2	4
	% within Болка	0,0%	20,0%	0,0%	16,7%	40,0%

Болката корелира силно правопрпорционално и със затрудненията при приема на течности ( $r=0.670$ ;  $p<0.001$ ), като колкото по-силна е болката толкова по-големи затруднения изпитва детето да пие (Табл. 4).

**Табл. 4. Болка и затруднения при пиене при деца с левкимия и мукозни лезии**

Пиене		Болка				
		няма болка	слаба болка	средна болка	силна болка	нетърпима болка
Не е затруднено	Count	12	2	2	4	0
	% within Болка	85,7%	20,0%	50,0%	33,3%	0,0%
малко е затруднено	Count	2	4	0	0	0
	% within Болка	14,3%	40,0%	0,0%	0,0%	0,0%
малко по-затруднено	Count	0	4	0	4	4
	% within Болка	0,0%	40,0%	0,0%	33,3%	40,0%
доста по-затруднено	Count	0	0	0	0	2
	% within Болка	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	20,0%
много трудно	Count	0	0	0	4	2
	% within Болка	0,0%	0,0%	0,0%	33,3%	20,0%
не може да преглъща	Count	0	0	2	0	2
	% within Болка	0,0%	0,0%	50,0%	0,0%	20,0%

Извършеният мултирегресионен анализ показва, че болката оказва най-силно влияние върху храненето на децата с левкемия (Табл. 5).

**Табл. 5. Мултирегресионен анализ**

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	,454	,279		1,625	,111
	Преглъщане	,247	,186	,238	1,326	,191
	Хранене	,506	,234	,520	2,165	,036
	Пиене	,025	,204	,023	,124	,902

a. Dependent Variable: Болка

Почти всички 93.3 % от децата с левкемия, които изпитват болка по повод наличието на мукозни лезии приемат медикаменти за облекчаване на болката.

#### Обсъждане по задача 4

Болката е потенциално инвалидиращ страничен ефект, свързан с лечението на онкологичните заболявания, въпреки че много малко се знае за това как влияе върху качеството на живот на децата след изписване от болницата. Джейкб и колеги (2007) оценяват преживяването на болката на хоспитализирани деца с онкологични заболявания и установяват, че повече от половината от пациентите изпитват значителна болка. [75] Wang et al. съобщават, че причините за болка, свързани със заболяването и лечението, най-често се приписват на костни метастази (60%), следоперативна болка (57%), орален мукозит (55%) или метастази в централната нервна система (43%). [161] Ljungman и колеги откриват, че от 55 деца и юноши с рак, 49% са изпитали „силна болка“, която е свързана с лечението (напр. болка в крайниците, корема и ануса, мукозит, диспепсия и конюнктивит) [95].

Наред с гаденето и повръщането [32], мукозитът е един от най-честите странични ефекти, свързани с лечението на педиатрични ракови заболявания; това е възпаление на лигавицата на устната кухина с множество етиологии, причиняващо болка и невъзможност за хранене. Липсата на контрол и неадекватната превенция на мукозита могат да доведат до значително влошаване

на качеството на живот на пациента (т.е. болка, затруднено хранене и недोхранване) [106, 132, 142].

Честотата на орален мукозит варира от 52% до 100% от пациентите, получаващи високи дози химиотерапия. Ако не се лекува с адекватни мерки, мукозитът представлява важен ограничаващ фактор на химиотерапията и може да влоши прогнозата и спазването на терапевтичния режим от пациента [21, 37, 143]. Тази находка беше потвърдена в настоящото изследване, при което диагностицирахме мукозит при 60% от пациентите.

Последните проучвания съобщават за разлика в разпространението на мукозит по отношение на пола. Тези данни обаче не са хомогенни, тъй като някои изследователи съобщават за преобладаване на жени [139], докато други отбелязват преобладаване на мъже [97]. В настоящото изследване не се наблюдава разлика по отношение на пола; следователно, изглежда, че той не е фактор, влияещ върху появата на мукозит.

Въпреки че при нашите пациенти не е открита корелация между възрастта и броя на епизодите на мукозит [97], честотата на мукозит е значително по-висока при деца на възраст >10 години. Предполагаме, че този резултат е свързан с по-ниската способност за обновяване на устната лигавица при по-големи деца [48] и по-малкото внимание, отделено от подрастващите на устната хигиена.

Подходящата устна хигиена представлява основната интервенция при деца, получаващи химиотерапия [107, 165]. Освен това, при наличие на мукозит, систематичната оценка на болката позволява избор на подходящо лечение и намалява честотата на страничните ефекти, свързани с лечението. Въпреки че има множество публикации за превенция и лечение на орален мукозит, понастоящем не е наличен специфичен стандартен протокол за лечение на деца със злокачествени заболявания [35].

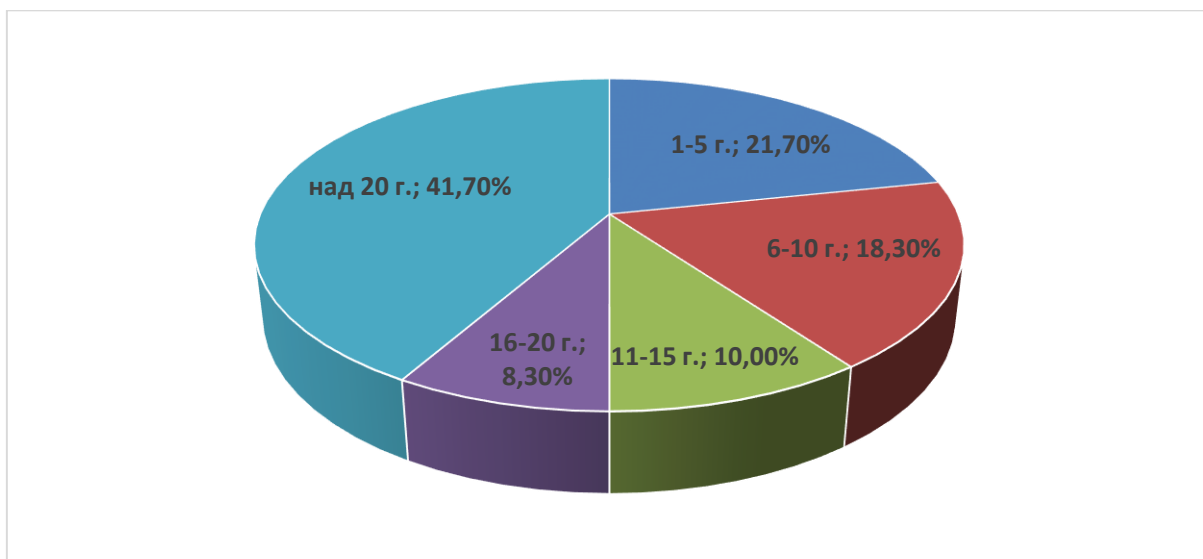
Въпреки че данните в литературата често са противоречиви и не са еднозначни в интерпретацията, значението на адекватната устна хигиена като защитен фактор за развитието на мукозит изглежда окончателно. Използването на специфични протоколи за хигиена на устната кухина за профилактични цели,

свързани с непрекъснатата образователна интервенция, извършвана от здравния персонал, макар и да не предотвратява появата на мукозит, се оказва основно за намаляване на неговата продължителност и тежест [136].

#### **4.5. Информираност на детските дентални медици за злокачествени заболявания в детската възраст**

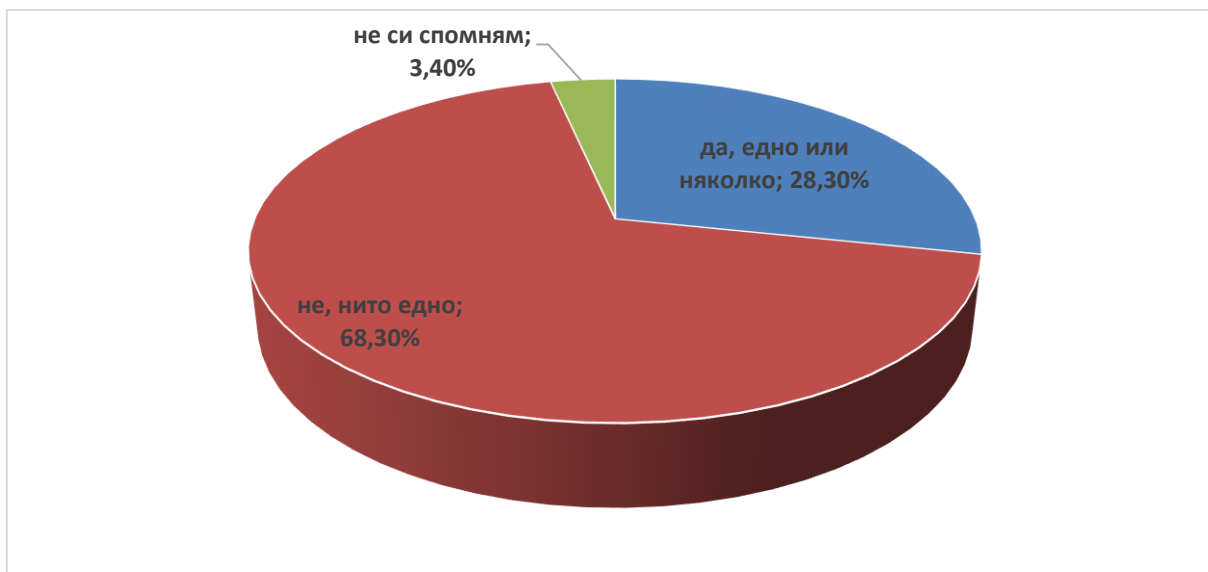
Информираността за злокачествените заболявания в детска възраст е изследвана сред 60 дентални лекари, които лекуват деца.

Разпределението на лекарите по дентална медицина според стажа показва, че са обхванати специалисти както с по-малък опит, така и такива с дългогодишен стаж, което придава по-голяма тежест на получените резултати (Фиг. 43).



**Фиг. 43. Разпределение на лекарите по дентална медицина според стажа**

Въпреки големия относителен дял на денталните специалисти с голям трудов стаж само 28.3 % посочват, че в практиката си са имали случаи на деца с онкологични заболявания (фиг. 44).



**Фиг. 44. Преглеждане на дете, страдащо от онкологично заболяване**

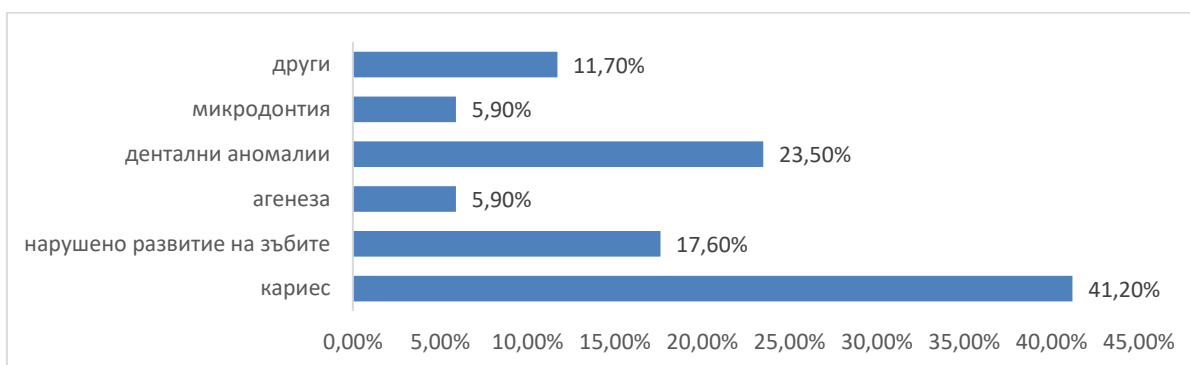
Тези резултати са обезпокояващи, тъй като показват, липсата на провеждането на редовни профилактични прегледи на тези деца, както и ограничения брой на специалистите, които се осмеляват да проведат денталното лечение на деца, чието основно заболяване е не само застрашаващо техния живот, но и денталното лечение само по себе си може да провокира усложнения.

Въпреки, че мукозитът е най-честото усложнение при провеждане на онкологичното лечение на деца с левкимия в настоящото изследване само в 11.7 % от случаите анкетираните дентални лекари са се срещали в практиката си с това заболяване при тази група деца. Малката честота на случаите с мукозит може да се тълкува и като провеждане на денталното лечение преди провеждането на онкологичното лечение на детето. Това е добър показател относно денталната грижа на тези деца. От друга страна гингивитът, пародонтитът и хипертрофията на венците имат по-честа изява (Фиг. 45).



**Фиг. 45. Увреждания на оралната лигавица при деца с онкологични заболявания**

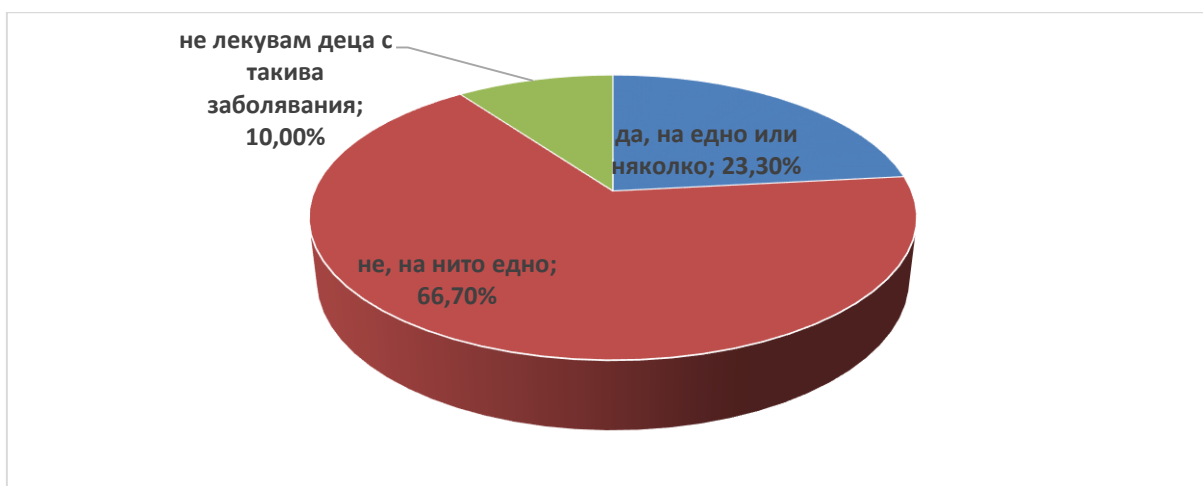
Най-честото увреждане на зъбните структури при децата с онкологични заболявания е кариес (41.2 %), следвано от дентални аномалии (23.5 %) и нарушено развитие на зъбите (17.6 %) (Фиг. 46).



**Фиг. 46. Увреждания на зъбните структури при деца с онкологични заболявания**

Само 23.3 % от анкетираните дентални лекари са провеждали лечение на дете с онкологично заболяване, като 10.0 % отказват въобще да лекуват деца със злокачествени заболявания. От друга страна значителната част от денталните специалисти споделят, че не са срещали в своята практика (66.7 %) (Фиг. 47).

Малко над половината от денталните лекари, които лекуват деца с онкологични заболявания са запознати с диагнозата на основното заболяване на детето (56.5 %). Въпреки това относителният дял на специалистите, които не познават детайлите на диагнозата е изключително голям (43.5 %) и може да крие рискове от настъпване на усложнения от денталното лечение или проблеми по време на неговото провеждане.



**Фиг. 47. Провеждане на дентално лечение на дете с онкологично заболяване**

Друг обезпокоителен факт е, че по-малко от половината дентални лекари, които лекуват деца с онкологични заболявания са запознати с терапията, която е назначена за лечение на злокачественото заболяване (Фиг. 48). Като само 47.1 % от денталните лекари, които провеждат оралното лечение на децата посочват, че работят в колаборация с лекуващите лекари – детски онколози.



**Фиг. 48. Информираност на денталните лекари относно назначената терапия за лечение на онкологичното заболяване на децата**

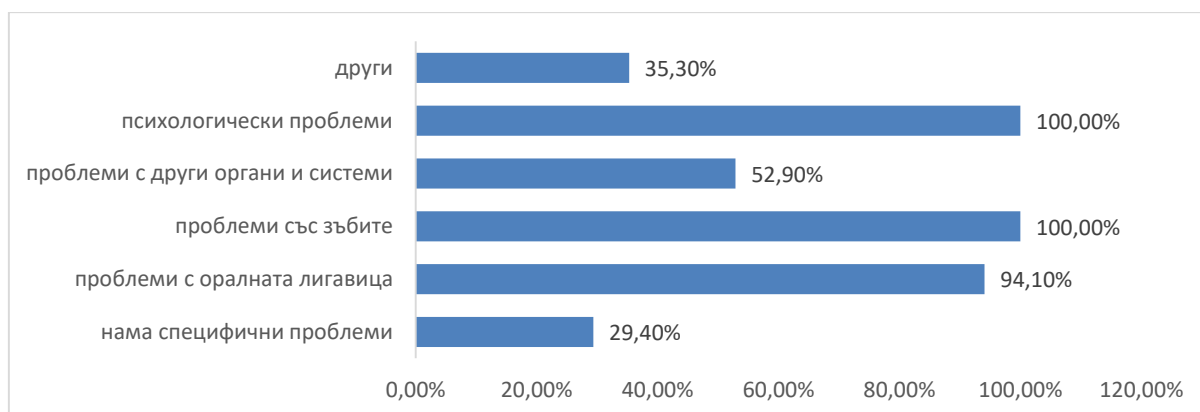
Само при 8.3 % от денталните специалисти е провеждано допълнително лекционно и/или практическо обучение за диагностиката на оралното здраве на

деца с онкологични заболявания и лечението на уврежданията на оралната лигавица и зъбните структури (Фиг. 49). Тези резултати показват, че основната част от денталните специалисти не са подготвени за работата с деца с онкологични заболявания, което обяснява и ниския процент на денталните лекари, които провеждат лечение на тези деца.



**Фиг. 49. Проведено допълнително обучение на лекарите по дентална медицина**

При всички деца с онкологични заболявания, денталните лекари съобщават за проблеми със зъбите и психологически проблеми (100 %). Значителната част от децата имат и проблеми с оралната лигавица (94.1 %) (Фиг. 50.) Малко над половината от анкетираните (52.2 %) споределят за проблеми с други органи и системи, а 35.3 % за други проблеми. Само 29.40 % посочват, че не са се срещали със специфични проблеми.



**Фиг. 50. Чести проблеми при децата и техните семейства**

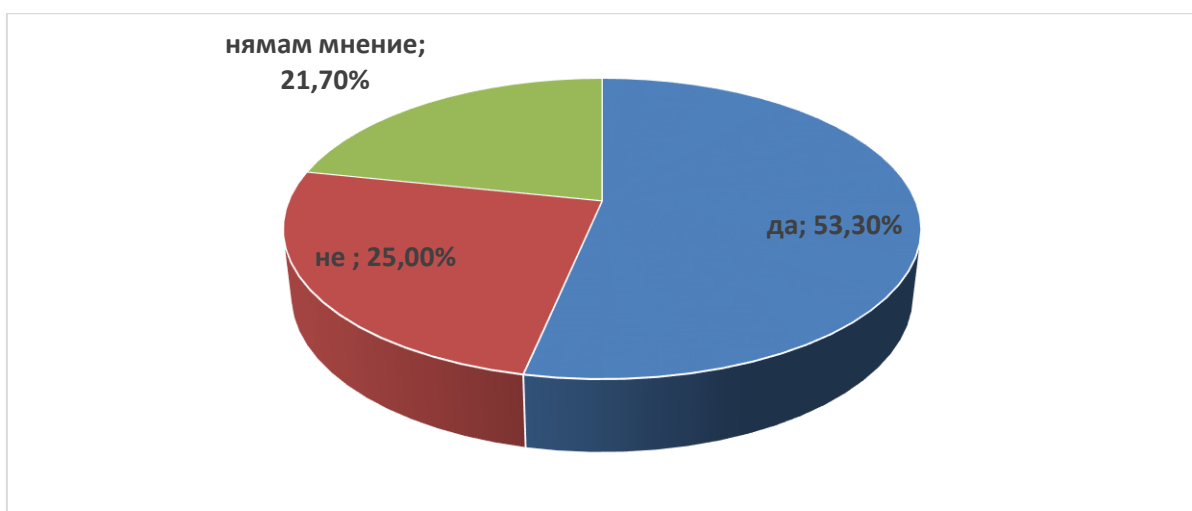


При всички деца с онкологични заболявания денталните лекари препоръчват провеждането на по-активна профилактика, а 94.1 % допълват и сътрудничеството с лекуващия лекар (Фиг. 51).



**Фиг. 51. Специфични особености при посещението на децата с онкологични заболявания в денталната практика**

Малко над половината от денталните лекари (53.3 %) са информирани, кои лекарствени средства увеличават риска от кариес, гингивит, мукозит или други орални заболявания, които са използват за лечение на злокачественото заболяване (Фиг. 52).



**Фиг. 52. Информираност на денталните лекари, относно лекарствените средства, които увеличават риска от кариес, гингивит, мукозит или друго заболяване в устната кухина**

Малко над половината дентални лекари (53.3 %) споредят, че са информирани кои са най-честите орални усложнения при химиотерапията на онкологичните заболявания при децата.

#### **4.6. Лечебни и профилактични алгоритми за поддържане на добро орално здраве на децата със злокачествени заболявания**

Диагнозата за злокачествено заболяване при децата води до незабавно лечение, което включва химиотерапия, лъчева терапия, имунотерапия, оперативно отстраняване на тумора и/или трансплантация на хематопоеични клетки за лечение на основното злокачествено заболяване. Дългосрочната преживяемост на тези деца, се подобрява, като повече от 80% от тях преживяват 5 или повече години. [29]

Оценката на оралния статус и денталното лечение са важни за всички деца, но особено важни са за децата със злокачествени заболявания. Проблемите, свързани с грижата за зъбите и устната кухина, при тези деца възникват на различни фази от лечението на злокачественото заболяване. От дентална гледна точка децата, подложени на онкологично лечение, може да:

- имат вече нелекуван зъбен кариес, пародонтално заболяване и/или патологични лезии на твърди и меки тъкани;
- имат орални прояви на злокачественото заболяване;
- развиват орални усложнения в резултат на провежданите терапии; и
- развиват дългосрочни дентални и орофациални усложнения след приключване на провежданите терапии.

Настоящите насоки препоръчват на децата с онкологично заболяване да бъде проведен дентален преглед преди започване на терапията.

Предварителният дентален преглед улеснява създаването на връзка между денталния лекар и детето със злокачествено заболяване преди появата на оралните усложнения, свързани с провеждането на терапията.

Изследването включва клинична и рентгенографска оценка на устната кухина, което дава възможност на детския дентален лекар да изгради стратегии за профилактика на кариеса и да предвиди бъдещото развитие оралния статус

въз основа на медицинската диагноза на детето и предстоящите лечения. Въпреки, че в настоящото изследване не извършена рентгенографска оценка на денталния статус на децата, поради спецификата на заболяването и провежданото лечение. Включването на рентгенографската оценка на денталния статус е свързано с оценката и планирането на необходимостта от провеждането на дентално лечение преди провеждането на химиотерапията и съпровождащите я орални усложнения.

Необходимо е да се създаде колаборация между детския дентален лекар и медицинския екип, който отговаря за основното заболяване на детето. Тази комуникация трябва да включва информация за тежестта на зъбния кариес, инвазивността на предложеното дентално лечение и наличието на патологични лезии, ако има такива. Ако зъбният кариес или патологичните орални лезии са диагностицирани преди започване на терапията, трябва да бъде осигурено необходимото дентално лечение без да се причинява забавяне на терапията на онкологичното заболяване.

## **ПРЕВАНТИЧНИ СТРАТЕГИИ**

Зъбният кариес е предотвратимо заболяване, а профилактиката на кариеса е най-важният аспект на грижите за устната кухина за деца, подложени на терапия. Детето и родителите трябва да бъдат съветвани относно техниките за устна хигиена. Зъбите и езикът трябва да се мият поне два пъти всеки ден с четка за зъби с мек косъм, който да не дразни чувствителната от химиотерапията лигавица и да се предотврати разраняване на венците и лигавицата. Препоръчва се използването на флуорирана паста за зъби. Количеството на пастата за деца под 3-годишна възраст трябва да бъде колкото големината на оризово зърно, докато за деца на възраст 3-6 години трябва да се използва количество с грахово зърно.

Флуорирана паста за зъби и течности за уста с ниска концентрация на флуор без рецепта могат да се използват у дома. Професионалното приложение на флуорид под формата на флуориден лак или флуориден гел доставя много по-високи концентрации на флуорид и се прилага в денталната клиника. Честотата

на професионално приложение на флуор трябва да се основава на оценката на риска от кариес на пациента. Паста за зъби с високо съдържание на флуор, и трябва да се предписва на пациенти, които могат надеждно да отстранят пастата за зъби без да я поглъщат.

На децата, които проявяват необходимата сръчност и двигателни умения може а се препоръча използването на конец в комбинация с вода за уста като допълнение на измиването на зъбите с четка. Флуорираните разтвори за уста могат да бъдат препоръчани за деца с деминерализация на емайла. На деца, които имат индуциран от плаката гингивит или пародонтално заболяване, им се предписва хлорхексидин за уста. Водата за уста без съдържание на алкохол за изплакване на устата с хлорхексидин се понася по-добре от децата, особено по време на епизоди на мукозит.

Диетичното консултиране трябва да включва идентифициране на некариогенни храни, които не съдържат ферментиращи въглехидрати. Консумацията на подсладени напитки като сокове и газирани напитки трябва да бъде ограничена. Предвид емоционалните обстоятелства родителите може да се изкушат да му осигурят комфортни храни, богати на захар или въглехидрати. Въпреки това родителите и детето трябва да бъдат съветвани относно важноста на диетата за предотвратяване на зъбен кариес и минимизиране на усложненията по време на лечението на онкологичното заболяване.

Децата, които са подложени на лъчева терапия за рак на главата и шията, могат да развият trismus. Физическата терапия под формата на упражнения за разтягане на дъвкателните мускули трябва да започне преди започване на лъчетерапия. Пациентът трябва да бъде насърчаван да продължи упражненията по време и след лъчетерапия.

## **ДЕНТАЛНО ЛЕЧЕНИЕ**

Когато се диагностицира зъбен кариес при дете, което е на път да започне лечение на онкологичното заболяване, детският дентален лекар и онкологичният екип трябва да установят ясна комуникация относно способността на пациента да толерира денталното лечение.

Денталното лечение на деца с левкемия може да бъде разделено най-общо на 3 фази (табл. 1):

- 1) фаза 1: грижи за зъбите и устната кухина преди започване на терапия,
- 2) фаза 2: грижи за зъбите и устната кухина по време на имunosупресивни периоди,
- 3) фаза 3: грижи за зъбите и устната кухина след приключване на терапията с рак.

Табл. 1. Кратко описание на алгоритъма за дентално лечение при деца с левкемия

Фаза	Цел	Оценка и лечение
1	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ идентифициране и стабилизиране или елиминирание на съществуващи и потенциални източници на инфекция и локални дразнители в устната кухина, без излишно забавяне на лечението на рака или предизвикване на усложнения. Всички съществуващи лезии, които обикновено са в латентно състояние, могат да се активират да станат животозастрашаващи, след като детето бъде имunosупресирано</li> <li>➤ да се обучи пациентът и родителите за значението на оптималната грижа за устната кухина, за да се сведат до минимум оралните проблеми и дискомфорт преди, по време и след лечението и за възможните остри и дългосрочни ефекти от терапията в устната кухина и черепно-лицевия комплекс</li> </ul>	<p>Първоначалната оценка на оралния и дентален преглед включва:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) преглед на медицинската история на детето,</li> <li>(2) преглед на текущия хематологичен статус,</li> <li>(3) преглед на предложения протокол за химиотерапия/лечение,</li> <li>(4) завършване на обстоен преглед на главата, шията и зъбите, включително панорамни рентгенографии.</li> </ol>
2	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ поддържане на оптимално здраве на устната кухина по време на терапия</li> <li>➤ управление на всякакви орални странични ефекти, които могат да се</li> </ul>	<p>Остри прояви, които се развиват по време на имунна супресия, са мукозит, гингивално кървене, ксеростомия, вторична кандидоза и херпес симплекс и</p>

	<p>развият в резултат на раковата терапия</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ да се засили образованието на пациента и родителите относно важността на оптималната грижа за устната кухина, за да се сведат до минимум оралните проблеми / дискомфорт по време на лечението</li> </ul>	<p>бактериални инфекции.</p> <p>Стандартна първа стъпка за предотвратяване на увреждане на лигавицата е прилагането на добра устна хигиена и използването на стандартизиран протокол за грижа за устната кухина за всички деца, подложени на химиотерапия.</p> <p>Управлението на оралния мукозит при деца е разделено на следните раздели:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) контрол на болката,</li> <li>(2) хранителен режим,</li> <li>(3) орално хигиена,</li> <li>(4) палиация на сухота в устата,</li> <li>(5) лечение на орално кървене и терапевтични интервенции за орален мукозит.</li> </ol>
3	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ поддържане на оптимално здраве на устната кухина</li> <li>➤ да се засили значението на оптималните грижи за устната кухина и зъбите през целия живот за пациента / родителите</li> </ul>	<p>Пациентът трябва да се преглежда поне на всеки 6 месеца или на по-кратки интервали, ако има проблеми като ксеростомия или тризъм.</p> <p>Пациентите, които са с изявен мукозит с тежка симптоматика, се наблюдават внимателно за всякакви промени в устната лигавица.</p> <p>Ортодонтската помощ може да започне или да се възобнови след завършване на цялата терапия и след поне 2-годишна преживяемост без заболяване, когато рискът от рецидив е намален и пациентът вече не използва имunosупресивни лекарства.</p>

Ключовите медицински показатели за безопасното провеждане на денталното лечение (възстановително лечение, пародонтална терапия и екстракции) при деца с онкологични заболявания са абсолютният брой на

неутрофилите (ANC), броят на тромбоцитите и коагулопатиите, вторични за рака или лечението.

Когато ANC  $\geq 2000 / \text{mm}^3$ , антибиотичната профилактика не е показана. ANC от  $1\ 000\text{-}2\ 000/\text{mm}^3$  изисква консултация с детския онколог, за да се установи необходимостта от антибиотично покритие. Ако ANC е  $<1000/\text{mm}^3$ , лечението на зъбите трябва да бъде отложено, докато ANC се повиши. За спешно дентално лечение детето може да се нуждае от профилактични антибиотици и хоспитализация. [63, 71]

Познаването на броя на тромбоцитите е важно дори ако не се планират зъбни екстракции поради риск от кървене и / или хематом от интраорални инжекции с упойка. Кървенето не е проблем, когато броят на тромбоцитите  $\geq 75\ 000 / \text{mm}^3$ . Ако броят на тромбоцитите на детето е под  $75\ 000 / \text{mm}^3$ , е необходима консултация с детския онколог, за да се установи необходимостта от кръвопреливане на тромбоцити и да се организира хоспитализация за продължително наблюдение. [63, 71]

Детският дентален лекар трябва да взема решения относно детайлите на денталното лечение, като например избора на възстановителни материали и техники за лечение, знаейки, че детето вероятно ще бъде имunosупресирано в близко бъдеще. В идеалния случай цялото дентално лечение трябва да бъде завършено преди започване на лечението на онкологичното заболяване. Ако денталното лечение не бъде завършено поради спешност да започне терапията, денталният лекар трябва да даде приоритет на лечението на инфекциите, екстракциите, пародонталната терапия и елиминиране на източниците на вътреорално дразнене на тъканите.

Мненията сред детските дентални лекари се различават по отношение на използването на терапевтична пулпотомия за лечение на жизненоважни временни зъби с обратим пулпит. [63, 65, 71] При липсата на доказателства, основани на препоръки за лечение на пулпит при деца с имунокомпрометирани заболявания, детските дентални лекари да предоставят лечение под формата на екстракция на временния зъб, за да се избегнат усложнения в предстоящото имunosупресирано състояние. Ако предварително лекуваните временни зъби са

клинично и рентгенологично здрави, екстракцията не е показана. Лечението на кореновите канали трябва да се извършва при постоянни зъби, когато е посочено, при условие че те могат да бъдат възстановени. В идеалния случай лечението на кореновите канали за постоянни зъби трябва да бъде завършено поне 1 седмица преди започване на лечението на онкологичното заболяване, за да се осигури зарастване на периапикалната пародонтална тъкан. Ако този момент не е осъществим, трябва да се помисли за екстракция.

Малките кариозни лезии могат да бъдат лекувани консервативно. Фисурите трябва да бъдат запечатани, за да се предотвратят кариозни лезии на здрави зъбни повърхности. Съобщава се за клиничен успех при ограничаване на кариеса при деца с многократни приложения на сребърен диамин флуорид. [39] Приложението обаче води до черно оцветяване на зъбната повърхност и следователно трябва да бъде ясно обсъдено с пациента и родителите.

Някои деца може да имат съществуващи ортодонтски апарати или местопазители. Интраоралните апарати трябва да бъдат премахнати, ако могат да предизвикат дразнене в устата, ако терапията има потенциала да причини умерен до тежък мукозит или ако оралната хигиена е лоша. Подвижните апарати могат да се носят, докато пациентът ги понася и е в състояние да поддържа добра устна хигиена. апаратите с метални компоненти трябва да бъдат премахнати от деца, които се нуждаят от множество магнитно-резонансни изображения (ЯМР) на областта на главата и шията (като деца с интракраниални тумори), за да се предотврати разсейването и артефактите върху ЯМР. Ако пациентът се подлага на ортодонтско лечение по време на провежданата терапия, разумен ход е експедитивното отстраняване на ортодонтския апарат и осигуряването на пациента на подвижни ортодонтски фиксатори. Ортодонтското лечение може да бъде възобновено след двугодишен период без провеждани онкологични терапии.

Фиксираните ортодонтски апарати могат да съдържат остатъци от храна, да нарушат хигиената на устната кухина и да действат като механични дразнителни, увеличавайки риска от вторична инфекция. Снемаемите апарати и фиксатори трябва да бъдат използвани, когато пациентът поддържа добра грижа



за устната кухина. Dahllöf и сътр. описат следните стратегии за предоставяне на ортодонтски грижи за деца с левкемия [47]:

- (1) използване на апарати, които минимизират риска от резорбция на корените,
- (2) използване на по-леки сили,
- (3) прекратяване на лечението по-рано от нормалното,
- (4) избор на най-простия метод за нуждите на лечението,
- (5) без лечение на долната челюст.

Инфектираните зъби, невъзстановими зъби, корените и пародонтално увредените зъби трябва да бъдат екстрахирани 1-2 седмици преди започване на терапията на злокачественото заболяване, за да се осигури време за възстановяване.

## **ОРАЛНИ УСЛОЖНЕНИЯ СВЪРЗАНИ С ПРОВЕЖДАНАТА ОНКОЛОГИЧНА ТЕРАПИЯ**

Децата обикновено провеждат химиотерапия на цикли или фази. Острите орални усложнения възникват 5-7 дни от началото на всеки цикъл, съответстващи на спада в кръвната картина. Кръвната картина се повишава до нормалните нива след 21 дни и остава такава до започване на следващия цикъл на химиотерапия. Подходящите режими на хигиена на устната кухина, като измиване на зъбите, трябва да продължат по време на епизоди на тромбоцитопения и неутропения.

**Орален мукозит.** Мукозитът е вероятно да се развие при 40% от децата, провеждащи химиотерапия със стандартна доза, и при 80% от пациентите, получаващи лъчетерапия за рак на главата и шията. [46, 63, 71, 134,] Мукозитът се среща при 75% от пациентите, подложени на трансплантация на костен мозък. [33, 46, 133, 134] Тя се класифицира като лека, умерена или тежка въз основа на симптомите и клиничната картина на пациента. Различни рейтингови скали могат да се използват за оценка и проследяване на оралния мукозит, предизвикана от лечението на злокачественото заболяване. [76] Тя пречи на

функционирането на пациента и толерантността към терапията. Пациентите я определят като най-изтощителния страничен ефект от лечението на рака.

При пациенти с тежка форма на онкологичното заболяване лечението на оралния мукозит е част от палиативните грижи. Поддържането на добра орална хигиена е важно за предотвратяване, както и за намаляване на тежестта на оралния мукозит. Омекотяване на четките за зъби в топла вода за няколко минути може да е необходимо, за да се улесни комфортът по време на четкане. В практиката прилоцението на пероралната криотерапия, рекомбинантен човешки кератиноцитен растежен фактор-1, ниско ниво на лазерна терапия, изплакване с натриев бикарбонат и вода за уста с бензидамин имат доказан ефект при лечението на оралния мукозит при пациенти със злокачествени заболявания. Обезболяващите лекарства също могат да се използват за лечение на болката, свързана с орален мукозит. Локалните анестетици намаляват болката за кратко време, но не лекуват мукозита. Освен това, поради системната абсорбция от устната лигавица, локалните анестетици могат да окажат влияние на сърдечно-съдовата и централна нервна система и следователно трябва да се използват разумно.

**Орални инфекции.** Децата, подложени ракова терапия, развиват опортюнистични орални инфекции (гъбични, бактериални и вирусни). Клиничните прояви на тези инфекции могат да бъдат нетипични поради неутропения. При тези деца често се наблюдават орални кандидози и херпесни инфекции. Профилактичният нистатин е неефективен за предотвратяване орална кандидоза. Когато се диагностицира кандидоза на устната кухина при деца, получаващи ракова терапия, нистатинът е първата лекарствена линия, която се изпробва, въпреки че не винаги може да разреши инфекцията. Може да са необходими системни противогъбични средства като амфотерицин В. Когато се използва нистатин, клиницистите трябва да имат предвид, че съдържанието на захар в пероралната суспензия е високо и може да увеличи чувствителността към кариес.

**Невропатична болка.** Децата, които получават растителни алкалоидни химиотерапевтични средства като винкрестин и винбластин, могат да развият

невропатична болка, която обикновено засяга долночелюстните зъби. Тези деца се оплакват от дълбока болка в челюстта и зъбите при липса на одонтогенен източник на болка. Такава невропатична болка обикновено е преходна при деца и намалява или отзвучава след завършване на химиотерапията. При липса на окончателно излекуване за индуцирана от химиотерапия невропатична болка, палиативните грижи могат да бъдат осигурени с обезболяващи, които се продават без рецепта.

**Грижа за устните.** Децата, провеждащи химиотерапия и/или лъчетерапия, често имат напукани устни и ангуларен хейлит. Кремове и мехлемите на основата на ланолин са по-ефективни при овлажняване на устните за тези пациенти, отколкото продуктите на основата на вазелин.

## **ДЕНТАЛНИ ГРИЖИ СЛЕД ПРОВЕЖДАНЕ НА ОНКОЛОГИЧНАТА ТЕРАПИЯ**

Денталните лекари трябва да бъдат подготвени да отговорят на уникалните нужди на дългосрочно преживелите рак, поради нарастващите нива на оцеляване на тези с рак в детска възраст. Децата, които получават ракова терапия, развиват зъбни и краниофациални проблеми, които се проявяват по-късно в живота. Например децата, диагностицирани с високорискова остра лимфоцитна левкемия на по-късен етап от живота си, след проведена химиотерапия и лъчетерапия, могат да развият микродонтия на всички постоянни зъби с притъпяване и изтъняване на корените.

Засегнатите постоянни зъби и тежестта на зъбните аномалии зависят от възрастта на детето и етапа на развитие на зъбите по време на химиотерапия и/или лъчетерапията, както и от интензивността на терапията. Трябва да се очаква по-висока честота на зъбни аномалии и дефекти в развитието на зъбите при деца, които получават терапия преди навършване на 3-годишна възраст. [24]

Преживелите деца често изпитват ксеростомия поради хипофункция на слюнчените жлези. Поради повишения риск от кариес, периодичните дентални прегледи са важни за оценка и лечение на зъбен кариес. Скринингът за рак на устната кухина е от решаващо значение за тези пациенти. Подозрителните лезии

на меките тъкани трябва да бъдат насочени към орален и лицево-челюстен патолог и хирург за биопсия. [24]

Поради излагане на йонизиращо лъчение, развиващият се краниофациален комплекс може да прояви неправилна малоклузия със скелетна етиология. Ортодонтските проблеми могат да се усложнят от зъбни аномалии (зъбна агенезия, микродонтия). Често през тийнейджърските години тези пациенти и техните родители може да пожелаят ортодонтско лечение. Въпреки това рискът от кариес поради ксеростомия и хипоплазия на емайла може да попречи на прилагането на идеален план за ортодонтско лечение. Ако зъбите имат притъпени корени, ортодонтското лечение е допълнително ограничено, тъй като ортодонтското движение на зъбите може допълнително да намали дължината на корена и да доведе до неблагоприятни съотношения корона-корен. [24]

Детският дентален лекар трябва да участва в лечението на деца със злокачествени заболявания от момента на диагностициране на заболяването, така че да може да се разработи индивидуална програма за превантивна грижа за устната кухина за всеки пациент. Острите и дългосрочните орални усложнения, свързани с лечението на злокачественото заболяване, могат да бъдат управлявани и лекувани по начин, ориентиран към пациента. Детският дентален лекар се нуждае от подкрепата на онкологичния екип, за да осигури безопасно и ефективно зъболечение. По същия начин онкологичният екип се нуждае от детски дентален лекар, за да гарантира, че устната кухина на детето е без болести, за да се избегнат усложнения по време на онкологичната терапия. Итердисциплинарните грижи осигуряват комфорт на пациента и най-добри резултати по време и след терапията на злокачественото заболяване.

## ИЗВОДИ

1. DMFT индекса корелира с възрастта на децата, провежданото дентално лечение, повода за посещението на дентален лекар при децата с левкемия.
2. PLI корелира с честотата на миенето на зъбите при децата с онкологични заболявания.
3. ОНІ корелира с провежданото дентално лечение при децата с онкологични заболявания.
4. Установена е съществена разлика в DMFT индекса, PLI, ОНІ и кариес риска между децата в клиничната и контролната група.
5. Мукозните лезии са най-често срещаното усложнение от провежданата терапия на онкологичното заболяване.
6. Мукозните лезии корелират със способността на детето да преглъща, затрудненията в храненето, пиенето на течности и болката.
7. Денталните лекари не са достатъчно информирани и подготвени за провеждането на лечение на деца с онкологични заболявания.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оценка на устната кухина и лечението на денталните усложнения са важни за всички деца, но особено за деца с онкологични заболявания. При тези деца в различните фази на онкологичното заболяване и провежданото лечение възникват редица проблеми свързани с денталното здраве на децата, които могат да бъдат свързани със съществуващ нелекуван зъбен кариес, пародонтално заболяване и/или патологични лезии на твърдите и меките тъкани на устната кухина, наличието на орални прояви на онкологичното заболяване, развитието на орални усложнения в резултат на онкологичните терапии и развитието на дългосрочни дентални усложнения след приключване на онкологичната терапия.

Резултатите от настоящото изследване показват, че съществува силна зависимост между оралната хигиена и тежестта на развитието на оралния мукозит при децата с онкологични заболявания преди и по време на химиотерапевтичното лечение. От друга страна тежестта на оралния мукозит, свързана с провежданата химиотерапия има значителен ефект върху способността на децата с онкологични заболявания да преглъщат, включително да се хранят и да приемат течности. Не се установява връзка между пола и възрастта на децата с онкологични заболявания и развитието на орален мукозит. Онкологичната терапия, като химиотерапията се счита за рисков фактор за развитието на орален мукозит.

Резултатите от изследването на денталните специалисти относно информираността им за спецификите на денталното лечение при деца с онкологични заболявания показват, че има някои пропуски в знанията и уменията на специалистите да лекуват такива деца, което е предпоставка денталното лечение да се провежда от малък кръг специалисти.

С цялостният анализ на оралното здраве на децата с онкологични заболявания и информираността на денталните лекари доказваме хипотезата на изследването, а именно, че децата със злокачествени заболявания имат специфични нужди в областта на денталното здраве и се нуждаят от индивидуален интердисциплинарен подход при планиране на лечението.

Денталните специалисти трябва да бъдат част от екипа, който участва в лечението на децата с онкологични заболявания от момента на диагностицирането на заболяването, до провеждането на лечението за да може да се разработи индивидуална програма за превантивна грижа за устната кухина за всеки пациент. Острите и дългосрочни орални усложнения, свързани с онкологичното лечение, могат да бъдат насочени към пациента, чрез прилагането на индивидуална интердисциплинарна грижа. Детският дентален лекар се нуждае от подкрепата на онкологичния екип, за да осигури безопасно и ефективно дентално лечение. По същия начин, екипът се нуждае от детския дентален лекар, за да гарантира, че оралното здраве на детето е добро, за да се избегнат усложнения по време на провеждането на онкологичната терапия. Интердисциплинарната грижа гарантира комфорт на пациента и най-добри резултати по време и след онкологичната терапия.

## **ПРИНОСИ**

### **Приноси с теоретичен характер**

1. За пръв път в България се изследва дентален, орално-хигиенен, пародонтален, гингивален и лигавичен статус на деца със злокачествени заболявания
2. Оригинален принос за страната е проучването мукозита, като резултат от химиотерапията на деца с онкологични заболявания

### **Приноси с практико-приложен характер**

1. Отправени са препоръки за денталното лечение на деца с онкологични заболявания преди и след започване на химиотерапия.
2. Създаден е модел на превантивни грижи на деца с онкологични заболявания с участието на различни специалисти и родителите за оказване на ефективна дентална профилактика на кариеса и неговите усложнения, гингивити, пародонтити и мукозити
3. Предложен е алгоритъм за дентално лечение на деца с онкологични заболявания
4. Предложен е модел за дентални грижи на деца с онкологични заболявания по време на провеждане на онкологичната терапия



## ИЗПОЛЗВАНА ЛИТЕРАТУРА

1. Аврамова, Б. Историческо развитие, съвременни тенденции и бъдещи предизвикателства при лечението на острата лимфобластна левкемия в детска възраст.- Педиатрия, 56, 2016, № 3, 7-12.
2. Бобев, Д. Диагностика и лечение на острата лимфобластна левкемия в детската възраст.- Health.bg, 11, 2013, № 4, 40-41.
3. Иванович, М., О. Јовчич, Ј. Мандич, Д. Богетич, М. Maddalone. Оралне промене код деце оболеле од акутна леукемије.- Srp Arh Celok Lek. 2011;139(1-2):103-106.
4. Константинов, Д. Клинична характеристика на острата левкемия в детската възраст.- Педиатрия, 40, 2000, № 1, 54-57.
5. Константинов, Д. Н. Диагностична и прогностична роля на някои цитогенетични и молекулярно-цитогенетични находки при острата левкемия в детска възраст. Дисертация за степен „доктор“. София, 2003,183 с.
6. Константинов, Д. Лечение на острата лимфобластна левкемия в детска възраст - настояще и перспективи.- Педиатрия, 44, 2004, № 1, Suppl., 12-14.
7. Стоянова, А., Й. Мършавелова, И. Мумджиев, М. Спасова. Анализ на приложението на високодозиран метотрексат в терапевтичната стратегия при лечение на остра лимфоидна левкемия у деца.- Клин. и трансфуз. хематол., 32, 1996, № 4, 35-40.
8. Юрукова, Н. Генетична диагноза на острата лимфобластна левкемия в детска възраст.-Педиатрия, 55, 2015, № 1, 10-14.
9. Abdulrhman M, Elbarbary NS, Ahmed Amin D, Saeid Ebrahim R. Honey and a mixture of honey, beeswax, and olive oil-propolis extract in treatment of chemotherapy-induced oral mucositis: a randomized controlled pilot study. *Pediatr Hematol Oncol.* 2012;29(3):285-292.
10. Albuquerque RA, Morais VLL, Sobral APV. Avaliação clínica da frequência de complicações orais e sua relação com a qualidade de higiene bucal em pacientes

- pediátricos submetidos a tratamento antineoplásico. *Arq Odontol.* 2007;43(2):9–16
11. Allen G, Logan R, Gue S. Oral manifestations of cancer treatment in children: a review of the literature. *Clin J Oncol Nurs.* 2010;14(4):481-490.
  12. Al-Mutlaq HM, Bawazir AA, Jradi H, Al-Dhalaan ZA, Al-Shehri A. Patterns of childhood cancer incidence in Saudi Arabia (1999- 2008). *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015;16(2):431-435.
  13. Al-Sudairy R, Al-Nasser A, Alsultan A, Al Ahmari A, Abosoudah I, Al-Hayek R, Al-Harbi T, Al-Manjomi F, Al-Harbi M, Al-Ghamdi H, Al-Shahrani M, Belgaumi AF. Clinical characteristics and treatment outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia in Saudi Arabia: a multi-institutional retrospective national collaborative study. *Pediatr Blood Cancer.* 2014;61(1):74-80.
  14. Alterio D, Jereczek-Fossa BA, Fiore MR, Piperno G, Ansarin M, Orecchia R. Cancer treatment-induced oral mucositis. *Anticancer Res.* 2007;27(2):1105-1125.
  15. Anirudhan D, Bakhshi S, Xess I, Broor S, Arya LS. Etiology and outcome of oral mucosal lesions in children on chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia. *Indian Pediatr.* 2008;45(1):47-51.
  16. Arisawa EAL, Silva CMOM, Cardoso CAC, Lemos NRPL, Pinto MC. Efeitos colaterais da terapia antitumoral em pacientes submetidos à quimio e à radioterapia. *Rev biociên.* 2005;11(1–2):55–61
  17. Arslan A, Guney Y, Cihan YB, Cetindag MF. Characteristics of childhood glial tumors, management approaches and life expectancy of the patients. *J BUON.* 2014;19(3):724-732.
  18. Arul AS, Verma S, Ahmed S, Arul AS. A clinical and fine needle aspiration cytology study of gingiva in acute leukemia. *Dent Res J (Isfahan).* 2012;9(1):80-85.
  19. Arwa IO, Mohammad HA, Hala SA, Suleiman S, Fareed H. Oral health status in Jordanian children with cancer undergoing chemotherapy. *Oral Health Dent Manag.* 2016;15(5):321-328

20. Atar M, Körperich EJ. Systemic disorders and their influence on the development of dental hard tissues: a literature review. *J Dent.* 2010;38(4):296-306.
21. Attinà G, Ruggiero A, Maurizi P, Arlotta A, Chiaretti A, Riccardi R. Transdermal buprenorphine in children with cancer-related pain. *Pediatr Blood Cancer* (2009) 52:125–27
22. Ayers KM, Colquhoun AN. Leukaemia in children. Part I: Orofacial complications and side-effects of treatment. *N Z Dent J.* 2000;96(424):60-65.
23. Azher U, Shiggaon N. Oral health status of children with acute lymphoblastic leukemia undergoing chemotherapy. *Indian J Dent Res.* 2013;24(4):523.
24. Bagattoni S, D'Alessandro G, Prete A, Piana G, Pession A. Oral health and dental late adverse effects in children in remission from malignant disease. A pilot case-control study in Italian children. *Eur J Paediatr Dent.* 2014;15(1):45-50.
25. Bektaş-Kayhan K, Küçük Hüseyin Ö, Karagöz G, Ünür M, Öztürk O, Ünüvar A, Devecioğlu Ö, Yılmaz-Aydoğan H. Is the MDR1 C3435T polymorphism responsible for oral mucositis in children with acute lymphoblastic leukemia? *Asian Pac J Cancer Prev.* 2012;13(10):5251-5255.
26. Bonaventure A, Simpson J, Ansell P, Roman E, Lightfoot T. Prescription drug use during pregnancy and risk of childhood cancer - Is there an association? *Cancer Epidemiol.* 2015;39(1):73-78.
27. Brito AC, Capistrano HM, Torres ML, Ramos G, Viana MB, de Oliveira BM. Isolated relapse in the oral cavity of a child with T-lineage acute lymphoblastic leukemia. *Braz Dent J.* 2012;23(6):711-715.
28. Cancer incidence in Bulgaria 2010. Vol. 21. Sofia, National Oncological Hospital, 2012.
29. Cancer facts & figures 2016. American Cancer Society. [www.cancer.org/cancer/cancer-in-children/key-statistics.html?\\_ga=2.269021617.1775200394.1539201841-743091858.1539201841](http://www.cancer.org/cancer/cancer-in-children/key-statistics.html?_ga=2.269021617.1775200394.1539201841-743091858.1539201841). Published 2018

30. Carrillo C, Vizeu H, Soares-Júnior LA, Fava M, Filho VO. Dental approach in the pediatric oncology patient: characteristics of the population treated at the dentistry unit in a pediatric oncology Brazilian teaching hospital. *Clinics (Sao Paulo)*. 2010;65(6):569-573.
31. Cauwels RG, Martens LC. Low level laser therapy in oral mucositis: a pilot study. *Eur Arch Paediatr Dent*. 2011;12(2):118-123.
32. Cefalo MG, Ruggiero A, Maurizi P, Attinà G, Arlotta A, Riccardi R. Pharmacological management of chemotherapy-induced nausea and vomiting in children with cancer. *J Chemother* (2009) 21:605–10
33. Chaudhry HM, Bruce AJ, Wolf RC, et al. The incidence and severity of oral mucositis among allogeneic hematopoietic stem cell transplantation patients: a systematic review. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016 Apr;22(4):605-616. doi: 10.1016/j.bbmt.2015.09.014
34. Chen B, Xian Y, Su YC, Wen XH, Guan XM, Zheng QC, Xiao L, Zou L, Wang SY, Li X, Yu J. A clinical study of drug-related toxicities of CCLG-ALL 08 protocol for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2013;15(9):737-742.
35. Cheng KK, Molassiotis A, Chang AM. An oral care protocol intervention to prevent chemotherapy-induced oral mucositis in paediatric cancer patients: a pilot study. *Eur J Oncol Nurs* (2002) 6:66–73
36. Cheng KKF, Goggins WB, Lee VWS, Thompson DR. Risk Factors for oral mucositis in children undergoing chemotherapy: A matched case–control study. *Oral Oncol*. 2008;44:1019–25
37. Cheng KK, Lee V, Li CH, Yuen HL, Epstein JB. Oral mucositis in pediatric and adolescent patients undergoing chemotherapy: the impact of symptoms on quality of life. *Support Care Cancer*. 2012;20(10):2335-2342.
38. Cheng KK, Lee V, Li CH, Yuen HL, Ip WY, He HG, Epstein JB. Impact of oral mucositis on short-term clinical outcomes in paediatric and adolescent patients undergoing chemotherapy. *Support Care Cancer*. 2013;21(8):2145-2152.
39. Chibinski AC, Wambier LM, Feltrin J, Loguercio AD, Wambier DS, Reis A. Silver diamine fluoride has efficacy in controlling caries progression in primary

- teeth: a systematic review and meta-analysis. *Caries Res.* 2017;51(5):527-541.  
doi: 10.1159/000478668
40. Childers NK, Stinnett EA, Wheeler P, Wright JT, Castleberry RP, Dasanayake AP. Oral complications in children with cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1993;75(1):41-47.
  41. Cossellu G, Seramondi R, Benedicenti S, Farronato G, Olivi G, Angiero F. Tooth developmental anomalies in severe combined immunodeficiency disease and juvenile myelomonocytic leukemia: common clinical features and treatment outcomes. *Eur J Paediatr Dent.* 2013;14(4):328-332.
  42. Costa EM, Fernandes MZ, Quinder LB, de Souza LB, Pinto LP. Evaluation of an oral preventive protocol in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pesqui Odontol Bras.* 2003;17(2):147-150.
  43. Cruz LB, Ribeiro AS, Rech A, Rosa LGN, Castro Júnior CG, Brunetto AL. Influence of Low-Energy Laser in the Prevention of Oral Mucositis in Children with Cancer receiving Chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer.* 2007;48:435–40
  44. Cubukçu CE, Güneş AM. Childhood leukaemia: experiences of children and attitudes of parents on dental care. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2008;17(3):285-289.
  45. Cubukcu CE, Sevinir B, Ercan I. Disturbed dental development of permanent teeth in children with solid tumors and lymphomas. *Pediatr Blood Cancer.* 2012 Jan;58(1):80-4.
  46. Curra M, Soares Junior LAV, Martins MD, Santos PSDS. Chemotherapy protocols and incidence of oral mucositis. An integrative review. *Einstein (Sao Paulo).* 2018;16(1):eRW4007. doi: 10.1590/s1679-45082018rw4007
  47. Dahllof G., A. Jonsson, M. Ulmner, and J. Huggare, "Orthodontic treatment in long-term survivors after pediatric bone marrow transplantation," *The American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, vol. 120, no. 5, pp. 459–465, 2001
  48. Damascena LCL, de Lucena NNN, Ribeiro ILA, de Araujo TLP, de Castro RD, Bonan PRF, et al. Factors contributing to the duration of chemotherapy-induced

- severe oral mucositis in oncopediatric patients. *Int J Environ Res Public Health* (2018) 15:E1153
49. de Castro JF, Abreu EG, Correia AV, da Mota Vasconcelos Brasil C, da Cruz Perez DE, de Paula Ramos Pedrosa F. Low-level laser in prevention and treatment of oral mucositis in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *Photomed Laser Surg*. 2013;31(12):613-618.
  50. de Mendonça RMH, de Araújo M, Levy CE, Morari J, Silva RA, Yunes JA, Brandalise SR. Prospective evaluation of HSV, *Candida* spp., and oral bacteria on the severity of oral mucositis in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Support Care Cancer*. 2012;20(5):1101-1107.
  51. de Oliveira Lula EC, de Oliveira Lula CE, Alves CM, Lopes FF, Pereira AL. Chemotherapy-induced oral complications in leukemic patients. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2007;71(11):1681-1685.
  52. Demirer S, Ozdemir H, Sencan M, Marakoglu I. Gingival hyperplasia as an early diagnostic oral manifestation in acute monocytic leukemia: a case report. *Eur J Dent*. 2007;1(2):111-114.
  53. Dens F, Boute P, Otten J, Vinckier F, Declerck D. Dental caries, gingival health, and oral hygiene of long term survivors of paediatric malignant diseases. *Arch Dis Child*. 1995;72(2):129-132.
  54. Dholam KP, Gurav S, Dugad J, Banavli S. Correlation of oral health of children with acute leukemia during the induction phase. *Indian J Med Paediatr Oncol*. 2014;35(1):36-39.
  55. Dogan MC, Leblebisatan G, Haytac MC, Antmen B, Surmegozler O. Oral mucormycosis in children with leukemia: report of 2 cases. *Quintessence Int*. 2007; 38(6):515-20.
  56. Erdmann F, Kielkowski D, Schonfeld SJ, Kellett P, Stanulla M, Dickens C, Kaatsch P, Singh E, Schüz J. Childhood cancer incidence patterns by race, sex and age for 2000-2006: A report from the South African National Cancer Registry. *Int J Cancer*. 2014 Nov 1. doi: 10.1002/ijc.29308.
  57. Eyssartier E, Ang P, Bonnemaïson E, Gibertini I, Diot P, Carpentier E, Chantepie A, Leclair MD, Brouard J, Boutard P, Deneuveille E, Marie-Cardine

- A, Lardy H. Characteristics of endobronchial primitive tumors in children. *Pediatr Pulmonol.* 2014;49(6):E121-E125.
58. Fallahinejad Ghajari M, Moshref M, Taghipour E. Maxilla unilateral swelling as the first diagnostic symptom of acute lymphoblastic leukemia relapse: a case report. *J Dent (Tehran).* 2011;8(1):44-47.
59. Fenesy KE. Periodontal disease: an overview for physicians. *Mt Sinai J Med.* 1998;65(5-6):362-369.
60. Figliolia SL, Oliveira DT, Pereira MC, Lauris JR, Maurício AR, Oliveira DT, Mello de Andrea ML. Oral mucositis in acute lymphoblastic leukaemia: analysis of 169 paediatric patients. *Oral Dis.* 2008;14(8):761-766.
61. Francisconi CF, Caldas RJ, Oliveira Martins LJ, Fischer Rubira CM, da Silva Santos PS. Leukemic oral manifestations and their management. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2016;17(3):911-915.
62. Gomes MF, Kohlemann KR, Plens G, Silva MM, Pontes EM, da Rocha JC. Oral manifestations during chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia: a case report. *Quintessence Int.* 2005;36(4):307-313.
63. Guideline on dental management of pediatric patients receiving chemotherapy, hematopoietic cell transplantation, and/or radiation therapy. *Pediatr Dent.* 2016 Oct;38(6):334-342
64. Hacıhamdioğlu B, Oçal G, Berberoğlu M, Savaş Erdeve S, Camtosun E, Kocaay P, Fitoz S, Ceyhan K, Dindar H, Yağmurlu A, Kır M, Unal E, Sıklar Z. The evaluation of thyroid carcinoma in childhood and concomitance of autoimmune thyroid disorders. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2014;27(9-10):901-908.
65. Halperson E, Moss D, Tickotsky N, Weintraub M, Moskovitz M. Dental pulp therapy for primary teeth in children undergoing cancer therapy. *Pediatr Blood Cancer.* 2014 Dec;61(12):2297- 2301. doi: 10.1002/pbc.25227
66. Hasan S, Khan NI, Reddy LB. Leukemic gingival enlargement: Report of a rare case with review of literature. *Int J Appl Basic Med Res.* 2015;5(1):65-67.

67. Hegde AM, Joshi S, Rai K, Shetty S. Evaluation of oral hygiene status, salivary characteristics and dental caries experience in acute lymphoblastic leukemic (ALL) children. *J Clin Pediatr Dent.* 2011;35(3):319-323.
68. Herrmann T, Dörr W, Koy S, Lesche A, Lehmann D. Frühzeitiger Zahnverlust nach Leukämiebehandlung im Kindesalter. Fallbericht und Literaturübersicht. *Strahlenther Onkol.* 2004;180(6):371-374.
69. Hespanhol FL, Tinoco EMB, Teixeira HGC, Falabella MEV, Assis NMSP. Manifestações bucais em pacientes submetidos à quimioterapia. *Ciência & Saúde Coletiva.* 2010;15(Supl. 1):1085–94
70. Honda Y, Tsuchida M, Zaike Y, Masunaga A, Yoshimi A, Kojima S, Ito M, Kikuchi A, Nakahata T, Manabe A. Clinical characteristics of 15 children with juvenile myelomonocytic leukaemia who developed blast crisis: MDS Committee of Japanese Society of Paediatric Haematology/Oncology. *Br J Haematol.* 2014;165(5):682-687.
71. Hong CH, daFonseca M. Considerations in the pediatric population with cancer. *Dent Clin North Am.* 2008 Jan;52 (1):155-181, ix. doi: 10.1016/j.cden.2007.10.001
72. Hsieh SG, Hibbert S, Shaw P, Ahern V, Arora M. Association of cyclophosphamide use with dental developmental defects and salivary gland dysfunction in recipients of childhood antineoplastic therapy. *Cancer.* 2011;117(10):2219-2227.
73. Hung GY, Horng JL, Lee YS, Yen HJ, Chen CC, Lee CY. Cancer incidence patterns among children and adolescents in Taiwan from 1995 to 2009: a population-based study. *Cancer.* 2014;120(22):3545-3553.
74. Inati A, Akouri G, Abbas HA. A rare aggravation of severe mucositis post chemotherapy in a child with acute lymphoblastic leukemia. *F1000 Res.* 2013 Sep 24;2:196. doi: 10.12688/f1000research.2-196.v1.
75. Jacob E, Hesselgrave J, Sambuco G, & Hockenberry M Variations in pain, sleep, and activity during hospitalization in children with cancer. *Journal of Pediatric Oncology Nursing* 2007;24(4):208–219



76. Jaroneski LA. The importance of assessment rating scales for chemotherapy-induced oral mucositis. *Oncol Nurs Forum*. 2006 Nov 27;33(6):1085-90; quiz 1091-1093. doi: 10.1188/06.ONF.1085-1093
77. Javed F, Utreja A, Bello Correa FO, Al-Askar M, Hudieb M, Qayyum F, Al-Rasheed A, Almas K, Al-Hezaimi K. Oral health status in children with acute lymphoblastic leukemia. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2012;83(3):303-309.
78. Jiménez LM, Duque FL, Bae PN, Jiménez SB. Necrotizing ulcerative periodontal diseases in children and young adults in Medellín, Colombia, 1965-2000. *J Int Acad Periodontol*. 2005;7(2):55-63.
79. Johnson KJ, Cullen J, Barnholtz-Sloan JS, Ostrom QT, Langer CE, Turner MC, McKean-Cowdin R, Fisher JL, Lupo PJ, Partap S, Schwartzbaum JA, Scheurer ME. Childhood brain tumor epidemiology: a brain tumor epidemiology consortium review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014;23(12):2716-2736.
80. Joshi S, Hegde AM, Rai K, Shetty S. Evaluation of salivary sialic acid levels in acute lymphoblastic leukemic children and its correlation with dental caries experience. *J Clin Pediatr Dent*. 2013;37(3):309-313.
81. Kaatsch P, Häfner C, Calaminus G, Blettner M, Tulla M. Pediatric germ cell tumors from 1987 to 2011: incidence rates, time trends, and survival. *Pediatrics*. 2015;135(1):e136-e143.
82. Kaste SC, Hopkins KP, Jones D, Crom D, Greenwald CA, Santana VM. Dental abnormalities in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 1997;11(6):792-796.
83. Keefe DM, Schubert MM, Elting LS, Sonis ST, Epstein JB, Raber-Durlacher JE, Migliorati CA, McGuire DB, Hutchins RD, Peterson DE; Mucositis Study Section of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer and the International Society for Oral Oncology. Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. *Cancer*. 2007;109(5):820-831.
84. Krasuska-Sławińska E, Brożyna A, Dembowska-Bagińska B, Olczak-Kowalczyk D. Factors influencing caries incidence in permanent teeth in

- children/adolescents under and after anti-neoplastic treatment. *Contemp Oncol(Pozn)*. 2016;1:45-51
85. Krille L, Dreger S, Schindel R, Albrecht T, Asmussen M, Barkhausen J, BertholdJD, Chavan A, Claussen C, Forsting M, Gianicolo EA, Jablonka K, Jahnen A, Langer M, Laniado M, Lotz J, Mentzel HJ, Queißer-Wahrendorf A, Rompel O, Schlick I, Schneider K, Schumacher M, Seidenbusch M, Spix C, Spors B, Staatz G, Vogl T, Wagner J, Weisser G, Zeeb H, Blettner M. Risk of cancer incidence before the age of 15 years after exposure to ionising radiation from computed tomography: results from a German cohort study. *Radiat Environ Biophys*. 2015;54(1):1-12.
  86. Kuhn A, Porto FA, Miraglia P, Brunetto AL. Low-level infrared laser therapy in chemotherapy-induced oral mucositis: a randomized placebo-controlled trial in children. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2009;31(1):33-37.
  87. Kung AY, Zhang S, Zheng LW, Wong GH, Chu CH. Oral health status of Chinese paediatric and adolescent oncology patients with chemotherapy in Hong Kong: a pilot study. *Open Dent J*. 2015;9:21-30.
  88. Lacour B, Clavel J. Epidemiological aspects of childhood cancer. *Rev Prat*. 2014;64(9):1264-1269 (in French).
  89. Lalla RV, Sonis ST, Peterson DE. Management of oral mucositis in patients who have cancer. *Dent Clin North Am*. 2008;52(1):61-77, viii.
  90. Lalla RV, Bowen J, Barasch A, Elting L, Epstein J, Keefe DM, McGuire DB, Migliorati C, Nicolatou-Galitis O, Peterson DE, Raber-Durlacher JE, Sonis ST, Elad S; Mucositis Guidelines Leadership Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer and International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer*. 2014;120(10):1453-1461.
  91. Lauritano D, Petruzzi M. Decayed, missing and filled teeth index and dental anomalies in long-term survivors leukaemic children: a prospective controlled study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2012;17(6):e977-e980.

92. Lauritano D, Petruzzi M, Di Stasio D, Lucchese A. Clinical effectiveness of palifermin in prevention and treatment of oral mucositis in children with acute lymphoblastic leukaemia: a case-control study. *Int J Oral Sci.* 2014;6(1):27-30.
93. Levy-Polack MP, Sebelli P, Polack NL. Incidence of oral complications and application of a preventive protocol in children with acute leukemia. *Spec Care Dentist.* 1998,18(5):189-193.
94. Liu YL, Lo WC, Chiang CJ Yang YW, Lu MY, Hsu WM, Ho WL, Li MJ, Miser JS, Lin DT, Lai MS. Incidence of cancer in children aged 0-14 years in Taiwan, 1996-2010. *Cancer Epidemiol.* 2015;39(1):21-28.
95. Ljungman G, Gordh T, Sorensen S, & Kreuger A Pain variations during cancer treatment in children: a descriptive survey. *Pediatric Hematology and Oncology* 2000;17(3):211–221
96. López-Castaño F, Oñate-Sánchez RE, Roldán-Chicano R, Cabrerizo-Merino MC. Measurement of secondary mucositis to oncohematologic treatment by means of different scale. Review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2005;10(5):412-421
97. Lucena NN, Damascena LC, Ribeiro IL, Lima-Filho L, Valença AM. The contribution of motor changes to oral mucositis in pediatric cancer patients: a cross-sectional study. *Int J Environ Res Public Health* (2019) 16:3395
98. Lula ECO, Lula CEO, Alves CMCA, Lopes FF, Pereira AAP. Chemotherapy-induced oral complications in leukemic patients. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2007;71:1681–85
99. Maciel JC, de Castro CG Jr, Brunetto AL, Di Leone LP, da Silveira HE. Oral health and dental anomalies in patients treated for leukemia in childhood and adolescence. *Pediatr Blood Cancer.* 2009;53(3):361-365.
100. Madanat-Harjuoja LM, Pokhrel A, Kivivuori SM, Saarinen-Pihkala UM. Childhood cancer survival in Finland (1953-2010): a nation-wide population-based study. *Int J Cancer.* 2014;135(9):2129-2134.
101. Maeda S, Suda M, Ishii M, Tomoyasu Y, Higuchi H, Okazaki Y, Egusa M, Miyawaki T. Extreme tooth abnormalities and treatment under general

- anesthesia in a child with chronic GVHD surviving relapse of acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Pediatr Dent.* 2012;37(2):199-201.
102. Maiguma T, Hayashi Y, Ueshima S, Kaji H, Egawa T, Chayama K, Morishima T, Kitamura Y, Sendo T, Gomita Y, Teshima D. Relationship between oral mucositis and high-dose methotrexate therapy in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2008;46(11):584-590.
  103. Martin MB, Li CS, Rowland CC, Howard SC, Kaste SC. Correlation of bone age, dental age, and chronological age in survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Int J Paediatr Dent.* 2008;18(3):217-223.
  104. Martins ACM, Caçador NP, Gaeti WP. Complicações bucais da quimioterapia antineoplásica. *Acta Scientiarum.* 2002;4(3):663-70
  105. Mathur V, Kalra G, Dhillon J. Oral health in children with leukemia. *Indian J Palliat Care.* 2012;18(1):12
  106. McCulloch R, Hemsley J, Kelly P. Symptom management during chemotherapy. *Pediatr Child Health (2014)* 24:166-71
  107. McGuire DB, Fulton JS, Park J, Brown CG, Correa ME, Eilers J, et al. Systematic review of basic oral care for the management of oral mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer (2013)* 21:3165-77
  108. Mendonça RM, Araújo Md, Levy CE, Morari J, Silva RA, Yunes JA, Brandalise SR. Oral mucositis in pediatric acute lymphoblastic leukemia patients: Evaluation of microbiological and hematological factors. *Pediatr Hematol Oncol.* 2015;32(5):322-330.
  109. Mercier M, Bocquet E, Danguy M, Rousset MM. Planification des soins bucco-dentaires et des traitements ODF chez les enfants atteints d'une hémopathie maligne. *Orthod Fr.* 2011;82(3):299-306.
  110. Michaud M, Baehner RL, Bixler D, Kafrawy AH. Oral manifestations of acute leukemia in children. *J Am Dent Assoc.* 1977;95(6):1145-1150
  111. Minicucci EM, Lopes LF, Crocci AJ. Dental abnormalities in children after chemotherapy treatment for acute lymphoid leukemia. *Leuk Res.* 2003;27(1):45-50.

112. Morais EF, Lira JA, Macedo RA, Santos KS, Elias CT, Morais Mde L. Oral manifestations resulting from chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2014;80(1):78-85.
113. Morales-Rojas T, Viera N, Morón-Medina A, Alvarez CJ, Alvarez A. Proinflammatory cytokines during the initial phase of oral mucositis in patients with acute lymphoblastic leukaemia. *Int J Paediatr Dent.* 2012;22(3):191-196.
114. Moritake H, Kamimura S, Nunoi H, Nakayama H, Suminoe A, Inada H, Inagaki J, Yanai F, Okamoto Y, Shinkoda Y, Shimomura M, Itonaga N, Hotta N, Hidaka Y, Ohara O, Yanagimachi M, Nakajima N, Okamura J, Kawano Y. Clinical characteristics and genetic analysis of childhood acute lymphoblastic leukemia with hemophagocytic lymphohistiocytosis: a Japanese retrospective study by the Kyushu-Yamaguchi Children's Cancer Study Group. *Int J Hematol.* 2014;100(1):70-78.
115. Mortazavi H, Tashvighi M, Azizian M, Khalighi HR, Sabour S, Movahhedian A, Baharvand M. Evaluation of relationship between demographics and dental status in a defined group of Iranian paediatric patients undergoing cancer therapy. *J Clin Diagn Res.* 2015;9(9):ZC80-ZC83.
116. Naidu MU, Ramana GV, Rani PU, Mohan IK, Suman A, Roy P. Chemotherapy-induced and/or radiation therapy-induced oral mucositis--complicating the treatment of cancer. *Neoplasia.* 2004;6(5):423-431.
117. Nemeth O, Hermann P, Kivovics P, Garami M. Long-term effects of chemotherapy on dental status of children cancer survivors. *Pediatr Hematol Oncol.* 2013;30(3):208-215.
118. Nenova I, Beleva E, Spassova M, Popov V, Grudeva-Popova J. Clinical characteristics of chronic lymphocytic leukemia in young patients. *Bulg Med.* 2014;4(4):17-21.
119. O'Neill KA, Murphy MF, Bunch KJ, Puumala SE, Carozza SE, Chow EJ, Mueller BA, McLaughlin CC, Reynolds P, Vincent TJ, Von Behren J, Spector LG. Infant birthweight and risk of childhood cancer: international population-based case control studies of 40000 cases. *Int J Epidemiol.* 2015;44(1):153-168.

120. Osterne RLV, Brito RGM, Nogueira RLM, Soares ECS, Alves APNN, Moura JFB, et al. Saúde bucal em pacientes portadores de neoplasias malignas: estudo clínico-epidemiológico e análise de necessidades odontológicas de 421 pacientes. *Rev bras cancerol.* 2008;54(3):221–26
121. O’Sullivan EA, Duggal MS, Bailey CC. Changes in the oral health of children during treatment for acute lymphoblastic leukaemia. *Int J Paediatr Dent.* 1994;4(1):31-34.
122. Otmani N, Alami R, Hessissen L, Mokhtari A, Soulaymani A, Khattab M. Determinants of severe oral mucositis in paediatric cancer patients: a prospective study. *Int J Paediatr Dent.* 2011;21(3):210-216.
123. Ou-Yang LW, Chang PC, Tsai AI, Jaing TH, Lin SY. Salivary microbial counts and buffer capacity in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Dent.* 2010;32(3):218-222.
124. Pajari U, Yliniemi R, Möttönen M. The risk of dental caries in childhood cancer is not high if the teeth are caries-free at diagnosis. *Pediatr Hematol Oncol.* 2001;18(3):181-185.
125. Pauniah SL, Salonen J, Helminen M, Heikinheimo O, Vettenranta K, Heikinheimo M. Germ cell tumors in children and adolescents in Finland: trends over 1969-2008. *Cancer Causes Control.* 2014;25(10):1337-1341.
126. Păunică SC, Dumitriu A, Mogoş M, Georgescu O, Mogoş I. The evaluation of the periodontium in patients with leukemia using thermographic imaging. *Hematology.* 2009;14(6):341-346.
127. Paiva MDEB, Biase RCCG, Moraes JJC, Ângelo AR, Honorato MCTM. Estudo retrospectivo das complicações orais decorrentes da terapia antineoplásica em pacientes do Hospital Napoleão Laureano, PB. *Odontologia clín científ.* 2007;6(1):51–5
128. Pedersen LB, Clausen N, Schrøder H, Schmidt M, Poulsen S. Microdontia and hypodontia of premolars and permanent molars in childhood cancer survivors after chemotherapy. *Int J Paediatr Dent.* 2012;22(4):239-243.
129. Pels E. Oral mucositis in children suffering from acute lymphoblastic leukaemia. *Contemp Oncol (Pozn).* 2012;16(1):12-15.

130. Pels E, Mielnik BM. Oral hygiene in children suffering from acute lymphoblastic leukemia living in rural and urban regions. *Ann Agric Environ Med.* 2012;19(3):529-533.
131. Pels E. Comparison of saliva interleukin-2 concentration to the condition of gums in children with acute lymphoblastic leukaemia during anti-tumour treatment. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2015;76(1):205-210.
132. Peterson DE, Lalla RV. Oral mucositis: the new paradigms. *Curr Opin Oncol.* 2010;22(4):318-322.
133. Peterson DE, Bensadoun RJ, Roila F; ESMO Guidelines Working Group. Management of oral and gastrointestinal mucositis: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol.* 2011 Sep;22 Suppl 6:vi78-84. doi: 10.1093/annonc/mdr391
134. Ponce-Torres E, Ruíz-Rodríguez Mdel S, Alejo-González F, Hernández-Sierra JF, Pozos-Guillén Ade J. Oral manifestations in pediatric patients receiving chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Pediatr Dent.* 2010;34(3):275-279.
135. Qutob AF, Allen G, Gue S, Revesz T, Logan RM, Keefe D. Implementation of a hospital oral care protocol and recording of oral mucositis in children receiving cancer treatment: a retrospective and a prospective study. *Support Care Cancer.* 2013;21(4):1113-1120.
136. Qutob AF, GUE S, Revesz T, Logan RM, Keefe D. Prevention of oral mucositis in children receiving cancer therapy: A systematic review and evidencebased analysis. *Oral Oncol.* 2013;49:102–07
137. Rajeswari B, Sukumaran Nair RK, Guruprasad CS, et al. Infections during induction chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia—profile and outcomes: experience from a cancer center in South India. *Indian J Med Paediatr Oncol.* 2018;39:188-192
138. Ribeiro Júnior O, Borba AM, Guimarães JJ. Prevenção e tratamento da mucosite bucal: o papel fundamental do cirurgião dentista: Revisão. *Rev clín pesq odontol.* 2010;6(1):57–62

139. Ribeiro ILA, Melo ACR, Limão NP, Bonan PRF, Lima Neto EA, Valença AMG. Oral mucositis in pediatric oncology patients: a nested case-control to a prospective cohort. *Braz Dent J* (2020) 31:78–88
140. Rimulo AL, Ferreira MC, Abreu MH, Aguirre-Neto JC, Paiva SM. Chemotherapy-induced oral mucositis in a patient with acute lymphoblastic leukaemia. *Eur Arch Paediatr Dent*. 2011;12(2):124-127.
141. Rivera-Luna R, Shalkow-Klincovstein J, Velasco-Hidalgo L, Cárdenas-Cardós R, Zapata-Tarrés M, Olaya-Vargas A, Aguilar-Ortiz MR, Altamirano-Alvarez E, Correa-Gonzalez C, Sánchez-Zubieta F, Pantoja-Guillen F. Descriptive Epidemiology in Mexican children with cancer under an open national public health insurance program. *BMC Cancer*. 2014 Oct 29;14:790. doi: 10.1186/1471-2407-14-790.
142. Rodriguez-Caballero A, Torres-Lagares D, Robles-Garcis M, Pachon-Ibanez J, Gonzalez-Padilla D, Gutierrez-Perez JL. Cancer treatment-induced oral mucositis: a critical review. *Int J Oral Maxillofac Surg* (2012) 41:225–38
143. Ruggiero A, Coccia P, Arena R, Maurizi P, Battista A, Ridola V, et al. Efficacy and safety of transdermal buprenorphine in the management of children with cancer-related pain. *Pediatr Blood Cancer* (2013) 60:433–7
144. Sandahl JD, Kjeldsen E, Abrahamsson J, Ha SY, Heldrup J, Jahnukainen K, Jónsson OG, Lausen B, Palle J, Zeller B, Forestier E, Hasle H. Ploidy and clinical characteristics of childhood acute myeloid leukemia: A NOPHO-AML study. *Genes Chromosomes Cancer*. 2014;53(8):667-675.
145. Santos de Faria AB, Silva IH, de Godoy Almeida R, Silva SP, Carvalho AT, Leão JC. Seroprevalence of herpes virus associated with the presence and severity of oral mucositis in children diagnosed with acute lymphoid leukemia. *J Oral Pathol Med*. 2014;43(4):298-303.
146. Sepúlveda E, Brethauer U, Fernández E, Cortés G, Mardones C. Oral manifestations as first clinical sign of acute myeloid leukemia: report of a case. *Pediatr Dent*. 2012;34(5):418-421.
147. Sergeantanis T, Dessypris N, Kanavidis P, Skalkidis I, Baka M, Polychronopoulou S, Athanassiadou F, Stiakaki E, Frangandrea I, Moschovi M,



- Petridou ET. Socioeconomic status, area remoteness, and survival from childhood leukemia: results from the Nationwide Registry for Childhood Hematological Malignancies in Greece. *Eur J Cancer Prev.* 2013;22(5):473-479.
148. Silva BA, Siqueira CR, Castro PH, Araújo SS, Volpato LE. Oral manifestations leading to the diagnosis of acute lymphoblastic leukemia in a young girl. *J Indian Soc Pedod Prev Dent.* 2012;30(2):166-168.
149. Singh N, Bakhshi S. Imatinib-induced dental hyperpigmentation in childhood chronic myeloid leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2007;29(3):208-209.
150. Soares AF, Aquino AR, Carvalho CH, Nonaka CF, Almeida D, Pinto LP. Frequency of oral mucositis and microbiological analysis in children with acute lymphoblastic leukemia treated with 0.12% chlorhexidine gluconate. *Braz Dent J.* 2011;22(4):312-316.
151. Sonis ST, Fazio RC, Fang L. Complicações bucais da terapia do câncer. In: Sonis ST, Fazio RC, Fang L, editors. *Princípios e prática de medicina oral.* 2nd ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1996. p. 358–83
152. Sonis ST, Elting LS, Keefe D, Peterson DE, Schubert M, Hauer-Jensen M, Bekele BN, Raber-Durlacher J, Donnelly JP, Rubenstein EB; Mucositis Study Section of the Multinational Association for Supportive Care in Cancer; International Society for Oral Oncology. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. *Cancer.* 2004;100(9 Suppl):1995-2025.
153. Stammers DM, Israels SJ, Lambert PJ, Cuvelier GD. Cancer incidence, morbidity, and survival in Canadian first nation children: a Manitoba population-based study from the cancer in young people in Canada (CYP-C) registry. *Pediatr Blood Cancer.* 2014;61(12):2164-2169.
154. Subramaniam P, Babu KL, Nagarathna J. Oral manifestations in acute lymphoblastic leukemic children under chemotherapy. *J Clin Pediatr Dent.* 2008;32(4):319-324.
155. Thomaz EB, Mouchrek JC Jr, Silva AQ, Guerra RN, Libério SA, da Cruz MC, Pereira AL. Longitudinal assessment of immunological and oral clinical

- conditions in patients undergoing anticancer treatment for leukemia. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2013;77(7):1088-1093.
156. Tomlinson D, Ethier MC, Judd P, Doyle J, Gassas A, Naqvi A, Sung L. Reliability and construct validity of the oral mucositis daily questionnaire in children with cancer. *Eur J Cancer.* 2011;47(3):383-388.
  157. Trindade AKF, De Biase RCCG, Filho GG, Pereira BC, Sousa EMD, Queiroga AS. Manifestações orais em pacientes pediátricos leucêmicos. *Arq odontol.* 2009;41(1):22–9
  158. Valéra MC, Noirrit-Esclassan E, Pasquet M, Vaysse F. Oral complications and dental care in children with acute lymphoblastic leukaemia. *J Oral Pathol Med.* 2015;44(7):483-489.
  159. Vasconcelos NP, Caran EM, Lee ML, Lopes NN, Weiler RM. Dental maturity assessment in children with acute lymphoblastic leukemia after cancer therapy. *Forensic Sci Int.* 2009;184(1-3):10-14.
  160. Volpato LER, Silva TC, Oliveira TM, Sakai VT, Machado MAAM. Radiation therapy and chemotherapy-induced oral mucositis. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2007;73(4):562–68
  161. Wang XS, Tang JY, Zhao M, Guo H, Mendoza T, & Cleeland CS Pediatric cancer pain management practices and attitudes in China. *Journal of Pain and Symptom Management* 2003;26(2):748–759
  162. Weiss AR, Lyden ER, Anderson JR, Hawkins DS, Spunt SL, Walterhouse DO, Wolden SL, Parham DM, Rodeberg DA, Kao SC, Womer RB. Histologic and clinical characteristics can guide staging evaluations for children and adolescents with rhabdomyosarcoma: a report from the Children's Oncology Group Soft Tissue Sarcoma Committee. *J Clin Oncol.* 2013;31(26):3226-3232.
  163. Xavier AM, Hegde AM. Preventive protocols and oral management in childhood leukemia - the pediatric specialist's role. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2010;11:39–43
  164. Yang L, Yuan Y, Sun T, Li H, Wang N. Characteristics and trends in incidence of childhood cancer in Beijing, China, 2000-2009. *Chin J Cancer Res.* 2014;26(3):285-292.

165. Yavuz B, Bal Yilmaz H. Investigation of the effects of planned mouth care education on the degree of oral mucositis in pediatric oncology patients. *J Pediatr Oncol Nurs* (2015) 32:47–56
166. Ye Y, Carlsson G, Agholme MB, Karlsson-Sjöberg J, Yucel-Lindberg T, Pütsep K, Modéer T. Pretherapeutic plasma pro- and anti- inflammatory mediators are related to high risk of oral mucositis in pediatric patients with acute leukemia: a prospective cohort study. *PLoS One*. 2013;8(5):e64918. doi: 10.1371/journal.pone.0064918.
167. Ye Y, Carlsson G, Agholme MB, Wilson JA, Roos A, Henriques-Normark B, Engstrand L, Modéer T, Pütsep K. Oral bacterial community dynamics in paediatric patients with malignancies in relation to chemotherapy-related oral mucositis: a prospective study. *Clin Microbiol Infect*. 2013a;19(12):E559-E567.
168. Zen Y, Vara R, Portmann B, Hadzic N. Childhood hepatocellular carcinoma: a clinicopathological study of 12 cases with special reference to EpCAM. *Histopathology*. 2014;64(5):671-682.
169. Zhang L, Samad A, Pombo-de-Oliveira MS, Scelo G, Smith MT, Feusner J, Wiemels JL, Metayer C. Global characteristics of childhood acute promyelocytic leukemia. *Blood Rev*. 2015;29(2):101-125.

## Приложение 1

### Изследване на общия статус на дете

Родител.....тел. ....  
подпис.....

#### I Лични данни за пациента/детето

Име.....Пол:  М  
 Ж .....год.

#### III. Общо-медицинска анамнеза

##### Бременност на майката:

1. Как е протекла бременността?  без усложнения  с усложнения
2. Заболявания на майката по време на бременността?  НЕ  ранни  
токсикози  късни токсикози  
 други/пояснете.....
5. Раждане:  нормално  с Цезарово сечение  с усложнения   
доносено  недоносено
6. Тегло на детето при раждането.....Ръст .....

Хранене на детето:  естествено  смесено  изкуствено

##### Анамнеза на живота ( история на заболяването, от досието на детето):

##### Диагноза на основното

заболяване.....

Начало.....

Рецидиви.....

Ремисии .....

Към датата на прегледа.....

Първи симптоми на заболяването.....

Дишане.....

ССС.....

Корем.....

черен дроб.....

Крайници.....

КК (дата.....)

.....

Урина ( )

.....

Вирусология

(АТ)+.....

Миелограма.....

ФЦМИ на КМ.....

Цитогенетично на КМ.....

Лечение (от кога.....)

.....

Лечение към момента

.....

### Орална анамнеза

1. Провеждано ли е досега лечение/преглед в устата?  НЕ

редовно  при нужда

2. По какъв повод?  по спешност/пояснете.....

профилактичен преглед

кариес

изваждане на зъб

кореново

лечение (пулпит)

възпаление на венците

лигавично заболяване

### **ЮОрално хигиенен навик**

3. Мие ли детето зъбите си?  НЕ  ДА, нередовно (сутрин/вечер или понякога)  ДА, редовно (сутрин и вечер)

4. Каква паста за зъби използва детето?

с флуор  без флуор  не зная точно  детска паста  паста за възрастни

5. Кой мие зъбите на детето?  родител  детето само  детето с помощ от родител

6. Кървят ли венците на детето, когато мие зъбите си?  НЕ  понякога  често  не зная

### **Хранителни навици и флуорни добавки**

Употребява ли детето?  често и много газирани напитки  често и много въглехидрати

често и много цитрусови плодове

Приемало ли е детето флуорни добавки?  НЕ  редовен прием  нередовен прием

Какви? .....

от.....до.....

### **ОРАЛЕН СТАТУС**

Ръст/см.....  в норма  под/над нормата

Тегло/кг.....  в норма  под/над нормата

Симетрия на лицето  ДА  НЕ локализация:  ляво  дясно

Кожа на лицето и видимите части на тялото

Цвят:  нормален  зачервен  блед  цианотичен

Тургур:  нормален  понижен

Обривни елементи:  НЕ  ДА/пояснете.....

локализация.....

Оток:  НЕ  ДА

локализация.....

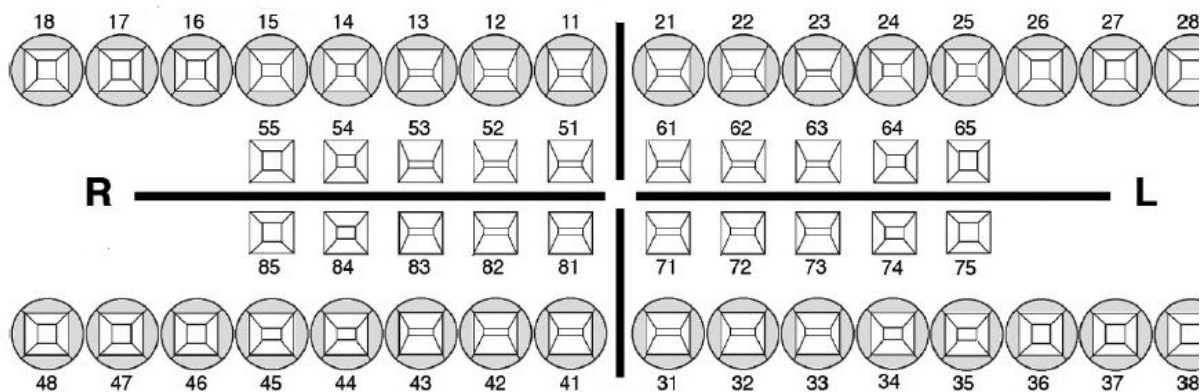
Лимфни възли (букални, субментални и субмандибуларни)

Големина:  Б.О.  уголемени Коя група?

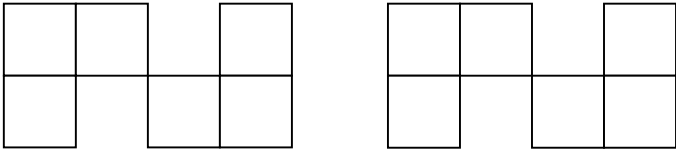
.....

Болезненост:  Б.О.  болезнени Коя група?.....

### 1. Зъбен статус



<p><b>Зъбен статус:</b>          здрав Б. О.          кариес С (D3, D4)          обтурация О          фрактура F          липсващ зъб X          обт. и кариес O.C.          зъб в пробив ↑          корен R</p>	<p><b>Друго</b>          Силант-S          Dys.....          .....          .....    <b>DMF-T ..... dmf-t.....</b></p>
--	--

<p><b>2. Орално-хигиенен статус за този индекс зъбите са</b>          PLI Silness-Loe = PLI ..... GI .....</p> 	<p><b>14, 12, 26, 34, 42, 46</b> на същите се прави и GI          При деца под 9г.</p> <p>ЛЕГЕНДА</p> <p>PLI Silness-Loe</p> <p>0 - липсва плака          1 - малко плака          2 - умерена плака          3 - много плака</p> <p>GI Loe-Silness</p> <p>0 - Б. О.          1 - лек едем, без кървене          2 - едем с кървене          3 - едем, спонтанно кървене</p>
--	--

### 3. Рискови индикатори за пародонтално здраве и пародонтален статус при деца

**Първо ниво - пациент** - системни фактори (обща заболявания)  Не  Да

**Второ ниво - орална среда** (отбелязват се данните от прегледа, свързани с оралната среда)

ОНИ= .....  ОХ добра  ОХ задоволителна  ОХ лоша  Зъбен камък

**Качества на слюнката** (прави се с тест за оценка на слюнката при възможност):

РН .....  норма  кисело  силно кисело Буферен капацитет.....т.  намален  в норма

Консистенция:  течна  с мехурчета  вискозна

**Трето ниво - зъби и гингива** (Оценката се прави чрез оглед)

**Съзъбие:**  постоянно  временно  смесено съзъбие  зъби в пробив; кои?.....

**Гингива:**  бледо розова  зачервена  ливидна в областта на .....зъби

**Интрадентални папили:**  в нормата  оточни  отлепени  хиперплазирали  изрязани  липсващи в областта на.....зъби

**Гингивален ръб:**  в нормата  оточен  задебелен  отлепен в областта на..... зъби

Рецесия:  ДА  НЕ в областта на ..... зъби

Гноен ексудат  НЕ  ДА в областта на ..... зъби

**Прикрепената гингива:**

Текстура:  портокалова кора  изгладена  лъскава (хиперемирана)

Ширина:  в нормата  намалена под 2 мм в областта на.....зъби

Френулуми и гингиво-букални връзки:  неизразени  изразени - къде?.....

Подвижност на зъбите:  НЕ  ДА .....зъби

**Четвърто ниво - гингивален сулкус** (Оценката се прави чрез сондиране)



**1. Индекс за скринингова пародонтална оценка и регистрация (PSR по ADA)**

16	11	26
46	31	36

<p><b>PSR =</b></p> <p>(най-високата стойност)</p>
--

**2. Оценка на гингивалното кървене - GI Loe-Silness (виж по горе)**

**3. Състояние на оралната лигавица**

**От анамнезата**

**7. Рецидивиращи орални мукозни лезии?**

- стоматит със засягане на общото състояние  НЕ  ДА  
Кога?.....
- лабиален херпес  НЕ  ДА  
Кога?.....
- рецидивиращи лезии по лигавицата  НЕ  ДА  
Кога?.....
- напукани устни (с крусти)  НЕ  ДА  
Кога?.....
- цепки в устните ъгли  НЕ  ДА  
Кога?.....

обложен език

**Орален мукозен статус**

Орална мукоза

- бледорозова  червена  бледа  цианотична  суха лигавица

Мукозни лезии:  НЕ  ДА

<i>Мукозни лезии - клиника</i>	устни	език	букална лигавица	вести-булум	под	прикрепена гингива	твърдо небце – небце	меко небце
везикуло-ерозивни,								
булозо-ерозивни,								
ерозии,								
афти,								
улцери,								
други.....								
.....								

При мукозит /код/ 1 = еритемна лигавица 2 = ерозии, улцерации, псевдомембранозен налет 3 = конфлуиращи лезии с кървене при лека травма 4 = некроза със спонтанно кървене по лигавицата – животозастрашаващо състояние	При мукозит /орална функция/ симптоматика Код 1 = минимални симптоми, нормално хранене 2 = със симптоми, но може да приема и преглъща преработена храна 3 = със симптоми и неспособно да се храни адекватно или да овлажнява устата си 4 = симптомите са свързани с животозастрашаващи последици
---	---

.....  
 .....

**Език**  бледорозов  червен  блед  цианотичен  обложен

Вкусови папили:  Б.О.  хипертрофирани  полета с атрофични  изцяло атрофични

Мукозни лезии:  НЕ  ДА  
 пояснете\*.....

**Устни**

розови  червени  бледи  цианотични  суха лигавица с крусти  цепки

**Лезии по кожата:**  НЕ  ДА пояснете (вид, локализация).....

**Заключение от оралния мукозен статус**.....

.....  
 .....

**Ако има мукозит какво лечение е провеждано**.....

**Какво се препоръчва**.....  
 .....

## Инструмент за оценка на кариес - риск на децата в България

Рискови фактори	Нисък риск-код 0	Среден риск-код 1	Висок риск-код 2
<b>Рискови възрасти</b> 1-2 г. 5-7 г. 11-14 г.	Не Не Не		Да Да Да
<b>1. Честота на кариеса DMF</b>	0 до 2 DMF	1 до 4 DMF	2 над 4 DMF
<b>2. Активен кариес</b>	0 - не	1- да, един	2- да, повече от един
<b>3.Общи заболявания</b>	0 - няма	1 – има, но не са свързани с кариеса	2 - има
<b>4. Хранителен режим</b>	0 - Ограничаване или приемане на въглехидратите с основните хранения	1 - рядко между храненията	2 - често приемане на прости захари
<b>5. Орална хигиена</b> ОХИ /GreenVermillion/ ОХ-навик	0- ОХИ <1 0 - отличен	1- ОХИ 1-2 1 - добър	2- ОХИ >2 2 - незадоволителен
<b>6. Флуорна профилактика</b>	0 - оптимална F-профилактика	1 - само F-паста	2 - липса на F-профилактика
<b>7. Кариозност на родител</b>	0 - с единични обтурации	1 - 6-10 обтурации, саниран, 1-2 екстр.	2 - много обтурации и екстракции, несаниран
<b>8. Социален статус</b>	0 - над средния стандарт	1 - от средно статист. семейство	2 - от семейство на безработни, инвалиди,

			малцинства
<b>9. Посещения при зъболекар</b>	0 – 2 пъти годишно	1 - 1 път годишно	2 - рядко, при нужда
<b>10. Кариес през миналата година</b>	0 - няма кариес	1 - има поне 1 нов кариес	2 - повече от един нов кариес
<b>11. Стимулирана слюнка</b>	0 - норма – >5 мл/ 5мл	1 - слаб ток- 5-3,5 мл/5 мл	2 - много слаб ток <3,5 мл/5 мл
<b>12. Нестимулирана слюнка</b>	0 - поява на слюнка по долната устна за под 1мин		2 - поява на слюнка по долната устна за над 1мин
<b>13. Консистенция на слюнката</b>	0 -течна (норма)	1 - с мехурчета	2 -гъста, вискозна
<b>14. рН</b>	0 – зелено - неутрална	1 – жълто - слабо кисела	2 – червено - кисела
<b>15. Буферен капацитет</b>	0 – 10 -12 точки	1- 6-9 точки- слаб буфер	2 - 0-5т – много слаб
<b>16. Микроорганизми S.mutans, Lactobacilli</b>	малко	средно	много

## Приложение 2

### **Информирано съгласие на родителите на пациенти под 16 годишна възраст относно осъществяването на профилактичен орален преглед**

Уважаеми родители,

Профилактичният орален преглед на Вашето дете има за цел да регистрира състоянието на устната кухина на детето с оглед превенция на орални усложнения свързани със системното заболяване или неговото лечение, както и да бъде проведено необходимото лечение при вече съществуваща патология.

Този преглед ще се осъществи на територията на лечебното заведение УМБАЛ Св. Марина - гр. Варна, при спазване на всички изисквания за добра дентална практика. За целта ще се използват индивидуални еднократни стерилни комплекти и индивидуални ръкавици и маска.

Данните ще се регистрират в специално изработени за целта бланки, няма да съдържат поверителна информация и ще се ползват само за нуждите на изследването и от преглеждащия дентален лекар. Прегледът ще се проведе от лекар-специалист по Детска дентална медицина.

Диагностиката е неинвазивна и включва само регистриране на нивото на орална хигиена, преглед на зъбите с цел откриване на кариозни лезии или други структурни дефекти, както и на оралната лигавица за регистриране на промени по нея във връзка с общото състояние на пациента. С цел по-добрата регистрация на оралния статус ще бъдат правени и фотоснимки.

Резултатите от този преглед ще послужат за изработване на комплекс от профилактични грижи с цел подобряване на оралното здраве и намаляване на риска от развитие на орални усложнения при деца подложени на химио или лъчетерапия във връзка с общото им заболяване.

Профилактичният преглед не крие никакъв риск по отношение на общото и орално здраве. При нужда и с Ваше съгласие бихме могли да проведем нужното лечение на регистрираната орална патология.

Аз,  
долуподписаният.....

....

ЛК №.....издадена  
на.....ОТ.....

Адрес:

гр.....ж.к.....№.....

Тел.№.....GSM.....

.....

Родител на

.....

### Д Е К Л А Р И Р А М,

Че след като се запознах с протокола за провеждане на профилактичния преглед, зададох своите въпроси и получих нужните ми разяснения от Д-р.....

.....разбирам, че профилактичният преглед не крие риск по отношение на общото състояние на детето ми и съм съгласен да бъде проведен.

Дата.....

Декларатор:.....

/подпис/

### Приложение 3

## ВЪПРОСНИК ЗА СКАЛАТА НА СИМПТОМИТЕ НА ОРАЛНИЯ МУКОЗИТ, СЪОБЩЕНИ ОТ ПАЦИЕНТА (PROMS)

С този въпросник Ви умоляваме да оцените някои ситуации, които сте преживявали през миналата седмица. Всички тези преживявания се отнасят до състоянието на Вашето здраве. Можете да посочите тежестта на ситуацията чрез поставяне на цифрова оценка на степента на влияние (между „0“ и „100“) на конкретната ситуация през миналата седмица върху Вас по съответната линия при всеки от следните 10 въпроса.

*Благодарим Ви за вниманието!*

1) Болка в устата

никаква болка \_\_\_\_\_ възможно най-силна болка

2) Затруднение при говоренето поради възпалено гърло (язви в устата)

никакви проблеми при говоренето \_\_\_\_\_ говоренето е невъзможно

3) Ограничения при говоренето поради възпалено гърло (язви в устата)

никакви ограничения при говоренето \_\_\_\_\_ пълно ограничение на говоренето

4) Затруднение при яденето на твърди храни (твърд хляб, чипс от картофи и др.)  
поради възпалено гърло (язви в устата)

никакви проблеми при ядене на твърди храни \_\_\_\_\_ яденето на твърди храни е  
невъзможно

5) Затруднение при яденето на меки храни (желе, пудинг и др.) поради възпалено гърло (язви в устата)

никакви проблеми при ядене на меки храни \_\_\_\_\_ яденето на меки храни е невъзможно

6) Ограничения при храненето поради възпалено гърло (язви в устата)

никакви ограничения при хранене \_\_\_\_\_ пълно ограничение на храненето

7) Затруднение при пиенето поради възпалено гърло (язви в устата)

никакви проблеми при пиенето \_\_\_\_\_ пиенето е невъзможно

8) Ограничения при пиенето поради възпалено гърло (язви в устата)

никакви ограничения при пиенето \_\_\_\_\_ пълно ограничение на пиенето

9) Затруднение при преглъщането поради възпалено гърло (язви в устата)

никакво затруднение при преглъщането \_\_\_\_\_ преглъщането е невъзможно

10) Промяна в усещането на вкуса

никаква промяна във вкуса \_\_\_\_\_ пълна промяна във вкуса





## Приложение 4

### АНКЕТНА КАРТА

*Уважаеми колеги,*

Заболяемостта, болестността и смъртността от злокачествени заболявания при децата са с нарастващо медико-социално значение въпреки значителните успехи на съвременните диагностични и лечебни методи. Тези болести и приложеното комплексно лечение оказват неблагоприятно въздействие върху организма, вкл. и върху оралния статус на децата. Най-често се увреждат зъбните структури и оралната лигавица. У нас до сега не е провеждано запитване сред лекарите по дентална медицина по въпросите на оралното здраве на децата с онкологично заболяване.

Моля Ви да отговорите на въпросите на тази анонимна анкета, като, отбележете с **X** правилния отговор според Вас.

#### **1. Преглеждали ли сте дете, страдащо от онкологично заболяване?**

- да, едно или няколко
- не, нито едно
- не си спомням

#### **2. Ако отговорът Ви е „да“, за какви увреждания на оралната лигавица се касае:**

- мукозит
- гингивит
- пародонтит
- хипертрофия на венците
- други
- липсват увреждания на оралната лигавица

**3. Ако отговорът Ви на първия въпрос е „да“, за какви увреждания на зъбните структури се касае:**

- кариес
- нарушено развитие на зъбите
- агенеза
- дентални аномалии
- микродонтия
- други
- липсват увреждания на оралната лигавица

**4. Провеждали ли сте дентално лечение на дете, страдащо от онкологично заболяване?**

- да, на едно или няколко
- не, на нито едно
- не лекувам деца с такива заболявания

**5. Знаете ли диагнозата/диагнозите на лекуваните от Вас деца с онкологично заболяване?**

- да, наясно съм с диагнозата
- не познавам детайлите на диагнозата

**6. Знаете ли, каква терапия е назначена при това дете (при всяко от тези деца)?**

- да, наясно съм с назначената терапия
- не познавам детайлите на терапията и страничните ѝ ефекти

**7. Провеждано ли Ви е допълнително лекционно/практическо обучение, свързано с диагностиката на оралното здраве на деца с онкологични заболявания?**

- да
- Не

**8. Провеждано ли Ви е допълнително лекционно/практическо обучение, свързано с лечението на уврежданията на оралната лигавица и зъбните структури при деца с онкологични заболявания?**

- да
- не

**9. Влизали ли сте в контакт с лекуващите лекари (детски онколози) на децата?**

- да
- не

**10. Какви чести проблеми сте забелязали при децата и техните семейства?**

*Можете да посочите повече от един отговор.*

- няма специфични проблеми
- проблеми с оралната лигавица
- проблеми със зъбите
- проблеми с други органи и системи
- психологически проблеми
- други

**11. Какви са специфичните особености при посещенията на тези деца във Вашия дентален кабинет?**

- необходими са по-активна профилактика
- необходими са по-продължителни клинични визити
- необходими са по-кратки интервали между профилактичните визити
- необходимо е сътрудничество с лекуващия лекар
- други
- нямам мнение

**12. Наясно ли сте с това, дали някое лекарствено средство увеличава риска от кариес, гингивит, мукозит или друго заболяване в устната кухина?**

- да
- не
- нямам мнение

**13. Имате ли представа, кои са най-честите орални усложнения при химио-терапията на онкологичните заболявания при децата?**

- да
- не

**14. Моля, посочете годината си на дипломиране в Факултета по дентална медицина?**

*Благодарим Ви за любезното съдействие!*

## ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПАЦИЕНТА

Уважаеми пациенти,

Вие сте поканени да се включите в изследване, свързано с оценката на оралното здраве при деца с онкологични заболявания, повеждали химиотерапия.

**Каква е целта на настоящия проект** – да се извърши оценка на оралното здраве, която да послужат за оптимизация на лечебния процес с цел превенция на денталните проблеми, свързани с основното заболяване и страничните ефекти от лечението.

Проблемът с онкологичните заболявания и страничните ефекти от провежданото лечение е един от най-актуалните и важни проблеми имайки предвид медико - социалната значимост свързана с разпространението и изхода от заболяването. Резултати от многоцентрични епидемиологични изследвания проведени в последните години в различни страни свидетелстват за значителен ръст на онкологичните заболявания сред деца.

Поради тези причини и спецификата на онкологичните заболявания се налага да се търсят начини за превенция и ранно лечение на оралните проблеми, които да допринесат за подобряване качеството на живот.

**В какво се състои участието в проекта** – изследване на пациенти с доказано онкологично заболяване, провели химиотерапия. Анализ на тяхното общо и дентално здраве преди и в хода на проведеното лечение.

**Ползи за участника в проекта** – индивидуалните ползи за всеки участник в изследването са свързани с възможността да им бъде създаден алгоритъм за лечение и съвременно проследяване, целящ добър контрол на болестта и добро качество на живот.

**Потенциални рискове за пациента** – не съществуват потенциални рискове за пациентите тъй като планираните тестове и изследвания не се характеризират с

агресивен характер и използването на техники, които изисват оперативна намеса.

**Оттегляне от участие в проекта** - участието в изследването е абсолютно доброволно и става след разговор с водещия изследовател за същността и целите на изследването и подписване на декларацията за информирано съгласие. Пациента може да се откаже във всеки един момент от провеждането на тестовете.

**Поверителност** - съгласно националните и международните закони за защита на информацията, Вие имате права на достъп и контрол върху медицинската информация, свързана с Вас. Самоличността Ви ще се пази в тайна през цялото време на изследването и ще бъде достъпна само на специалистите, работещи по проекта. Името Ви няма да фигурират в никакви публикации или отчети, свързани с изследването.

В случай на **възникнали** в хода на проучването **въпроси** може да се обръщате към **главния изследовател - д-р Г. Трифонова на GSM: 0878620132 или стационарен 052/677201. Адрес за контакт: гр. Варна, бул. Цар Освободител №84, ФДМ - Варна, ет. 6, к-т 621**

В случай, че искате да получите независимо експертно мнение на капацитет в тази област, можете да позвъните на **д-р Х. Бозуков на GSM 0888 932 109, Адрес за контакт: гр. Варна, бул. Цар Освободител №84, ФДМ - Варна, ет. 6, к-т 622**