ИЗМЕНЕНИЯ В ОРАЛНАТА ЛИГАВИЦА ПРИ ДЕЦА СЪС ЗЛОКАЧЕСТВЕНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

Трифонова Г., В. Калева¹, Е. Петева¹

Key words: *malignant diseases, children, chemotherapy, oral mucositis, gingivitis*

Увод

Системната химиотерапия при децата със злокачествени заболявания предизвиква тежки и трудно лечими увреждания в гингивата и оралната лигавица. Това води до допълнително влошаване на индивидуалното качество на живот на болните деца.

Ние се поставихме за цел да анализираме някои орални патологични изменения при деца с онкологични заболявания и да ги сравним с тези при контролна група на клинично здрави деца.

Материал и методи

Ние изследвахме статуса на гингивата и оралната лигавица на 15 деца на средна възраст от $10,67 \pm 4,03$ г. (между 5 и 17 г.) с различни онкологични заболявания, хоспитализирани в УМБАЛ „Св. Марина“-Варна през 2017 г., и на 16 клинично здрави деца на средна възраст от $10,18 \pm 3,68$ г. (между 5 и 17 г.). Касае се за болни със следните заболявания: остра лимфобластна левкемия, Б- и Т-клетъчна левкемия, Ходжкинов лимфом, астроцитом, сарком на Юинг, карцином на гърдния кош и назофарингеален карцином (табл. 1). Момчетата са общо 10 на сред-

Катедра по детска дентална медицина, Факултет по дентална медицина,

¹Клиника по детска клинична хематология и онкология, Катедра по педиатрия, Факултет по медицина, Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“-Варна

Oral mucosal alterations in children with oncological diseases

Trifonova G., V. Kaleva, E. Peteva

Systemic chemotherapy in children with malignant diseases causes severe and difficultly treatable lesions of gingiva and oral mucosa. The objective of the present communication was to examine the alterations of the gingiva and oral mucosa in children with oncological diseases and to compare them with those of a control group of clinically healthy children. Fifteen children, 10 boys and 5 girls at a mean age of $10,67 \pm 4,03$ years (range, 5 to 17 years) with acute leukemia or solid malignant tumors hospitalized in St. Marina University Hospital of Varna in 2017 as well as 16 clinically healthy children, 10 boys and 6 girls at a mean age of $10,18 \pm 3,68$ years (range, 5 to 17 years) were examined. The values of Silness-Loe plaque index and of Loe-Silness gingival index were registered and the status of oral mucosa was described according to a mucositis scale. Plaque index mean value was of $1,57 \pm 0,90$ in the patients but of $1,82 \pm 0,67$ in the healthy children ($t=0,87$; $p>0,10$), while gingival index mean value was of $1,02 \pm 1,16$ and $0,50 \pm 0,90$ ($t=1,39$; $p>0,10$), respectively. A regular careful monitoring of the oral mucosal status in the children with malignant diseases on chemotherapy by pediatric dental physicians in collaboration with pediatricians and oncologists is required.

на възраст от $11,3 \pm 3,43$ г. (между 5 и 16 г.), а момичетата - 5 на средна възраст от $9,4 \pm 5,13$ г. (между 5 и 17 г.). Контролната

Табл. 1. Разпределение на децата с онкологични заболявания

№ по ред	Диагноза	Момчета	Момичета	Общо
1.	Остра лимфобластна левкемия	4	2	6
2.	Ходжкинов лимфом	2	1	3
3.	Б-клетъчна левкемия	1	-	1
4.	Т-клетъчна левкемия	1	-	1
5.	Сарком на Юинг	-	1	1
6.	Астроцитом	1	-	1
7.	Назофарингеален карцином	1	-	1
8.	Карцином на гръдния кош	-	1	1
Общо		10	5	15

Табл. 2. Разпределение на децата по пол и възрастова група

Възрастова група	Болни		Клинично здрави		Общо	
	момчета	момичета	момчета	момичета	момчета	момичета
5-8 г.	2	3	2	3	4	6
9-12 г.	5	1	4	2	9	3
13-17 г.	3	1	4	1	7	2
Общо	10	5	10	6	20	11

група включва 10 момчета на средна възраст от $10,6 \pm 3,38$ г. (между 8 и 17 г.) и 6 момичета на средна възраст от $9,5 \pm 4,18$ г. (между 5 и 16 г.). Възрастовата разлика между болните и клинично здравите деца не е статистически достоверна ($t=0,55$; $p>0,10$). Разпределението на децата по пол и възрастова група се вижда на табл. 2.

При всяко дете ние описахме състоянието на оралната лигавица по скалата на мукозита и отчетохме стойностите на два специфични индекса - плаковия индекс на Silness-Loe и гингивалния индекс на Loe-Silness.

Резултати

Средната стойност на плаковия индекс е $1,57 \pm 0,90$ при болните и $1,82 \pm 0,67$ при здравите лица, а на гингивалния индекс - съответно $1,02 \pm 1,16$ и $0,50 \pm 0,90$. Разликите между двете групи не са статистически достоверни ($t=0,87$; $p>0,10$ по отношение на плаковия индекс и $t=1,39$; $p>0,10$ - на гингивалния индекс), най-вероятно поради малкия брой на наблюдаваните случаи.

Разпределенията на стойностите на плаковия и на гингивален индекс при децата със злокачествени заболявания и клинично здравите деца са систематизирани на табл. 3. Броят и относителният дял на болните деца със патологични стойности на плаковия индекс са по-големи от тези на здравите деца. Правят впечатление сравнително големият брой и относителен дял на болните и на здравите деца с нулеви стойности на гингивалния индекс (съответно 7 или 46,67% и 12 или 75,00% от случаите)

При седем деца с неопластични заболявания се диагностицира мукозит. Уврежданията са локализирани по букалната лигавица, страничните участъци на езика, небцето и пода на устната кухина. Налице са конфлуирани лезии с кървене при лека травма, ерозии, улцерации, псевдомембранозен налеп, а при отделни случаи - само еритемна лигавица, едем на езика или крусти по вермилиона. При особено тежките случаи детето не може да отваря устата си.

Табл. 3. Разпределение на децата според стойностите на плаковия и гингивалния индекс

Стойности	Плаков индекс				Гингивален индекс			
	болни		клинично здрави		болни		клинично здрави	
	n	%	n	%	n	%	n	%
0	-	-	-	-	7	46,67	12	75,00
0,5-1,00	6	40,00	3	18,75	1	6,67	-	-
1,17-2,0	5	33,33	8	50,00	4	26,67	-	-
2,04-3,0	4	26,67	5	31,25	3	20,00	4	25,00
Общо	15		16		15		16

Фиг. 1. Ерозии по букалната лигавица на дете с остър мукозит

Фиг. 2. Плака по гингивата на дете с остър гингивит

Дискусия

Редица чуждестранни изследователи проучват разнообразните патологични промени, настъпващи в гингивата и оралната лигавица при децата с остра левкемия и солидни злокачествени тумори, подложени на системна противоракова химиотерапия. Ние не открихме подобни изследвания от български авто-

ри в достъпната ни литература по детска дентална медицина.

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 (8). Най-честите клинични прояви са гингивитът и оралният мукозит. Средният индекс deft остава един и същ през шестмесечния период на проследяване ($1,9 \pm 2,7$). 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 ($p = 0,04$).

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 (6). Честотата на възпалението на гингивата е по-висока при болните, отколкото при здравите лица.

Оралният статус на 47 деца на възраст между 6 и 14 г. с левкемия, подложени на противораково лечение, е изследван с помощта на модифицирания гингивален индекс (9). Налице е обратна пропорционална зависимост между броя на тромбоцитите и оценката на модифицирания гингивален индекс.

Проведено е ретроспективно търсене на литературата, реферирана в базите-данни PubMed/MEDLINE, ScienceDirect, Scielo и Scopus през периода между м. януари 1992 г. и м. април 2013 г. и посветена на оралните прояви при децата с остра лимфобластна левкемия, подложени на химиотерапия (4). Според резултатите на осем изследвания, включени в мета-анализа, най-честите нарушения са мукозитът, кандидиазата, пародонтитът и гингивитът. Клиничната картина зависи от поддържането на оралната хигиена на децата.

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 (3). 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 (7). 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 ($p=0,03$).

Динамиката на бактериите в устната кухина се проследява при 37 деца със злокачествени заболявания и 38 референтни лица (10). 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 ($p<0,01$).

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 (5). Налице са статистически значими различия по отношение на концентрациите на IL-6 и TNF- α в кръвта и на IL-6 в слюнката между болните след трикратно приложение в сравнение с контролната група деца с еднократно приложение на метотрексат.

При наблюдението на 11-годишно момче с Ходжкинов лимфом, подложено на химиотерапия в референтна бол-

ница в 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) (2). Най-сериозните прояви на оралния мукозит се диагностицират на първия и на 15-ия ден от началото на втория курс на химиотерапията.

При изследването на 24 деца на възраст по 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 орален мукозит при 63% от случаите (1).

Заклучение

Сериозните морфологични нарушения на гингивата и оралната лигавица при децата с остра лимфобластна левкемия и солидни злокачествени тумори, подложени на системна химиотерапия, налагат провеждане на системни проучвания и редовен щателен контрол на статуса на оралната лигавица от страна на детските дентални лекари съвместно с педиатрите и онколозите.

Литература

1. 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.* 9, 2015, 21-30.
2. Lima Arrais Ribeiro I, Gondim Valença AM, Ferreti Bonan PR, Galbiatti de Carvalho Carlo F. Monitoreo oral de un paciente pediátrico durante el tratamiento de quimioterapia. *Rev Cub Estomatol.* 52, 2015, No 2, 196-201.
3. Mendonça RM, Araújo Md, Levy CE, Morari J, Silva RA, Yunes JA, et al. Oral mucositis in pediatric acute lymphoblastic leukemia patients: Evaluation of microbiological and hematological factors. *Pediatr Hematol Oncol.* 32, 2015, No 5, 322-330.
4. 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.* 80, 2014, No 1, 78-85.
5. 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.* 22, 2012, No 3, 191-196.
6. 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.* 76, 2015, No 1, 205-210.
7. 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.* 43, 2014, No 4, 298-303.
8. 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.* 77, 2013, No 7, 1088-1093.
9. Venkataraghavan K, Majithia U, Choudhary P, Trivedi K, Shah S. Relationship between oral health status and hematological values in pediatric leukemic patients: an evaluative survey. *J Contemp Dent Pract.* 15, 2014, No 5, 614-617.

10. Ye Y, Carlsson G, Agholme MB, Wilson JA, Roos A, Henriques-Normark B, et al. Oral bacterial community dynamics in paediatric patients with malignancies in relation to chemotherapy-related oral mucositis: a prospective study. Clin Microbiol Infect. 19, 2013, No 12, e559-e567.

Адрес за кореспонденция:

д-р Гертана Трифонова
Катедра по детска дентална
медицина, Факултет по дентална
медицина, Медицински университет
„Проф. д-р Параскев Стоянов“ -
Варна, гр. Варна 9002, бул. „Цар
Освободител“ № 84
E-mail: gtrifonova@gmail.com