

**ИНФЕКЦИИ В ОРОФАЦИАЛНАТА ОБЛАСТ ПРИ БОЛНИ
СЪС ЗЛОКАЧЕСТВЕНИ ТУМОРИ – ПОСЛЕДИЦИ
И ТЕРАПЕВТИЧНО ПОВЕДЕНИЕ****Р. Угринов***Катедра по орална и лицево-челюстна хирургия
Факултет по дентална медицина, МУ – София*

Резюме. В представения литературен обзор са разгледани различните видове инфекции (бактериални, гъбични, вирусни), които се наблюдават при болни, лекувани по повод на злокачествени тумори в орофациалната област. Разглеждат се причините за тяхното развитие. Анализират се разнообразните клинични форми, както и възможностите за тяхното лечение, с което се предотвратява развитието на усложнения.

Ключови думи: *тумори в орофациалната област, инфекциозни усложнения*

R. Ugrinov. INFECTIONS IN THE OROFACIAL REGION IN PATIENTS WITH MALIGNANCIES – CONSEQUENCES AND THERAPEUTIC BEHAVIOUR

Summary. This review deals with different types of infections (bacterial, fungal, viral) encountered in patients treated for orofacial malignancies. Presented are the reasons for the development of the infections. Different clinical varieties of some diseases and the ways for treatment that restrict the development of complications are analyzed.

Key words: *tumors in orofacial region, infection complications*

При болните, лекувани по повод на злокачествени тумори в орофациалната област, съществува риск от развитие на различни инфекции, екзацербирание на хронични инфекции или реактивиране на намираща се в латентно състояние вирусна инфекция. Причините за това са различни:

– *продължително лечение* (хирургично, лъчево), което води до намаляване количеството на неутрофилните левкоцити;

– *компрометирани функции на Т-лимфоцитите*, при което се повлияват имунните процеси в организма на болния и възникват благоприятни условия за развитие на инфекции;

– *химиотерапевтично индуцирани мукозити* – входна врата за проникване в кръвта на бактериална инфекция; бактериемията може да е причина за развитие на сепсис [5].

Бактериални инфекции

Източник на **одонтогенна инфекция** е пулпата или периодонциума. При изследването на болните в тези случаи се търсят симптомите на възпалителния отговор: болка в зъбите, подутина в съответната област, зачервяване на лигавицата, фистули, супурация, възпалителна контрактура (тризмус), дисфагия. За диагностиката важно значение имат и параклиничните изследвания: на кръвта за наличие на неутропения; чрез средствата на образната диагностика – за откриване на периапикални изменения. Периодонталната деструкция протича по-агресивно при миелосупресирани болни или при болни с неконтролиран диабет [3]. Инцизия, дрениране и екстракция на зъба с периапикални изменения – входна врата за инфекция, са индикирани и се налага да се извършат в такива случаи.

Периапикалните инфекции в дисталната част на горната челюст (моларите) са причина за перфориране на мембраната на Schneiderian и за развитие на максиларни синусити. Лечението им включва отстраняване на източника на инфекция и антибактериална терапия в продължение на 3-4 седмици [10]. Емпирична терапия с клиндамицин или амоксицилин при подобни случаи се назначава, когато е установена резистентност към пеницилина [26].

Персистирането на възпалителен процес (въпреки прилагано лечение) обикновено става причина за развитие на **остеомиелит** с характерната клинична симптоматика: болка, супурация, кожни и/или лигавични фистули, секвестрация на костта [2, 33]. При болните с метастатична болест (костни метастази), които се лекуват с бифосфонати, усложнение, което може да настъпи, е вторичен бифосфонат-индуциран остеомиелит или бифосфонатна некроза [72]. Лечението им изисква продължителен прием на широкоспектърни антибиотици, адекватна (изчерпателна по обем на всеки етап от развитието) хирургична намеса (дебридиране на остеомиелитното огнище) и хипербарна оксигенация [24, 72].

Оралният мукозит и неутропения при наличието на *Streptococcus viridans* са причина за развитието на **бактериемия** (най-често при гингивални улцерации), тъй като е нарушена бариерната защитна функция на устната лигавица [32, 66]. Некротичните промени и улцерации при перикоронарити също могат да доведат до развитие на бактериемия. Най-често причина за бактериемия при болни с неутропения са Грам-положителните коки, включващи и *Streptococcus viridans* [66]. Най-чест симптом в клинична ° характеристика е фебрилитетът, който персистира въпреки негативната хемокултура [6, 7, 66]. Развитието на септицемия, причинена от *Streptococcus mitis*, се характеризира със симптоми, подобни на тези при шок: понижено кръвно налягане, обрив, палмарна десквамация и респираторен дистрес-синдром [14, 42, 43, 66]. Назначават се пеницилин и цефалоспоринов антибиотик, а при наличие на резистентност – ванкомицин. Профилактиката на бактериемията при болните с неутропения включва използването на хинолони, които добре се понасят и при миелосупресирани болни. Различни растежни фактори потискат клетъчната пролиферация на епитела, което осигурява известна възможност за нейното регулиране. За тази цел се използва кератиноцитен растежен рекомбинантен фактор-1 – Palifermin, Amgen. Те се прилагат интравенозно, повлияват в III и IV стадий оралния мукозит при болни с хемобластози (лимфоми, мултиплен миелом), лекувани с високи дози цитостатици или подложени на лъчетерапия, както и при болни след трансплантация на костен мозък. Намалената възможност за развитие на орален мукозит от палифермина понижава риска от развитие на бактериемия [42, 62].

В някои случаи периодонталният възпалителен процес може да е един от симптомите за развитие на малигном.

Лечението на екзацериращите периодонтални заболявания включва почистване на зъбния камък и кюртаж, екстракция на зъбите – входна врата за инфекция, локално и системно прилагане на антимикробни препарати, включващи и такива срещу анаеробната инфекция: пеницилин, клиндамицин, метронидазол.

Рисков фактор за развитието на **сиалоденити/паротити** е миелосупресията при болни, провеждащи лечение по повод на злокачествени тумори, както и хипосаливацията при лъчелечение, химиотерапия и/или дехидратация. Непосредствена причина за тяхното развитие е асцендираща бактериална инфекция (най-

често със *Staphylococcus aureus*). Емпиричната антибиотична терапия се провежда с амоксицилин или клиндамицин. При идентифициран причинител (след микробиологично изследване) се прилага антибиотик, към който изолираната бактериална флора е с най-голяма чувствителност.

Гъбични инфекции

Орофарингеалната кандидоза е най-често диагностицираната гъбична инфекция при болните с тумори с тази локализация. *Candida albicans* е коменсален микроорганизъм, който при 38 до 68% от случаите се открива като нормален обитател на устната кухина [17, 18]. Промененият имунен статус (химио-, лъчетерапия), продължителното антибиотично лечение, хипосиалията – резултат от функционални промени в слюнчените жлези при лечението на болни с тумори в орофациалната област, са причина за колонизация на кандидозната инфекция при 50-70% от болните [60].

Дълбока микозна инфекция най-често се развива при наличие на ерозивно-улцерозни промени по устната лигавица. Причинява се от опортюнистична (*Aspergillus*, *Zygomycetes*) и ендемична (*Histoplasma capsulatum*) гъбична инфекция. За диагностицирането значение имат: клиничното изследване, специфичните антигенни тестове, хистологичното изследване и образната диагностика – КТ и МР (при засягане на максиларния синус или другите лицеви кости, както и в случаи на дисеминиране на инфекцията).

Клинични форми. Кандидозата се проявява като еритематозна, псевдомембранозна и хиперпластична форма или ангуларен хейлит. Субективните оплаквания включват ксеростомия, дисгеузия, парене и общ дискомфорт. Най-често се среща *псевдомембранозната* форма. Наблюдават се папули или плаки с белезникав цвят, разположени върху еритемна основа. Засягането на слюнчените жлези е свързано с развитието на хипосиалия. *Еритематозната* форма протича с развитието на атрофични, пигментирани в червено участъци по устната лигавица, в които болните имат усещане като при изгаряне. Най-честата локализация е върху небцето или езика, който е депилиран и гладък в засегнатите участъци. В редки случаи се наблюдава *хиперпластичната* форма – бели плаки със зачервена лигавица около тях. Те се локализируют най-често на небцето, орофаринкса или езика. Диференцирането на тази форма от левкоплакия клинично е трудно и се налага биопсично изследване [2]. Болните с

ангуларен хейлит се оплакват от сухота и болка в устните ъгли, които са ерозирани (фисури, цепки). Тази форма често е комбинирана с някоя от вече описаните.

Рисковите фактори за развитие на орофарингеална кандидоза при болни със злокачествени тумори са:

- хипофункция на слюнчените жлези (лъче-, химиотерапия);
- продължително лечение с широкоспектърни антибиотици;
- приложение на кортикостероиди;
- неутропения;
- лъчева болест;
- колонизация при генерализирани случаи на кандидоза;
- продължително лечение в стационарни условия;
- субпротезен кандидозен стоматит.

Хипофункцията на слюнчените жлези е най-честата причина за рецидивирание на кандидозната инфекция. Известно е антимикробното, фунгистатично и/или фунгицидно действие на слюнката поради съдържащите се в нея компоненти: лизоцим, муцин, IgA, трансферин, лактофермин, хистатин и дефензин [15, 39]. Тези протеини и пептиди инхибират адхезията и мултиплицирането на кандидата по устната лигавица. Освен това слюнката съдържа и фагоцити, които имат регулиращо влияние върху развитието на *Candida albicans*. Радиотерапията при лечението на злокачествените тумори в орофациалната област потиска слюнчената секреция и е причина за намаляване на изброените протективни механизми. Реализирана доза от 20 Gy при лъчелечение води до необратими промени в паренхима на слюнчените жлези, респективно до намаляване на слюнчената секреция [59]. Химиотерапията също е причина за хипофункция на жлезите и намаляване на слюнчената секреция, но ефектът от нея е обратим [44].

За диагностицирането на кандидозата от значение е съпоставянето на данните от анамнезата, клиничната картина, цитологичното и микробиологичното изследване, както и от хистологичното (при персистиращите след противогъбична терапия кандидози, а също и при хиперпластичните ° форми).

Лечението се провежда с лекарствени средства за локално и общо приложение. Лекарствените средства за локално приложение включват:

- Nystatin (суспензия за орално приложение) – 4 x 5 ml дневно, 10-14 дни;
- Daktarin oral gel – 4 x 1/2 мерителна лъжица на ден, 10-14 дни, като гелът се задържа в устата и след това може да се погълне;
- Clotrimazol (Canesten) – 10 mg, 4-5 пъти на ден, 10-14 дни;
- Fluconazol (Diflucan, Fungulon) – разтвор;
- Amphotericin B (Fungizon) – орална суспензия – 4 x 1 ml на ден, 10-14 дни.

Освен изброените противогъбични препарати локално се използват антисептични и други лекарствени средства: хлорхексидин глюконат – 0.12% разтвор, натриев хипохлорит (1:10) или натриев бензоат за изплакване на устата неколkokратно до 20 min дневно.

В групата на лекарствените средства за общо системно лечение се включват: Fluconazol (400 mg дневно); Echinocandin, Caspofungin, Micafungin или Anidulafungin. Последните препарати влияят и върху аспергилус и кандида. При имunosупресирани болни в резултат на химиотерапия за лечение на гъбичната инфекция се прилага флуконазол. Негова алтернатива са каспофунгинът или микафунгинът. При непоносимост към тях или резистентност се използват иконазол или позаконазол.

Превенцията на гъбичните инфекции при болни, подложени на лечение по повод на тумори в орофациалната област, или при имunosупресирани болни включва: контрол на кръвната картина с оглед появата на неутропения; профилактика и лечение на орофарингеалния мукозит; профилактикитичен прием на противогъбични препарати при продължителна терапия с широкоспектърни антибиотици.

Хлорхексидинът инхибира адхерентността на гъбичките към епителните клетки и зъбните повърхности. Противогъбичното му действие се засилва, когато се комбинира с нистатин [20, 21]. За профилактиране развитието на гъбична инфекция се назначават клотримазол (5 x 10 mg на ден) или флуконазол, включително и при болни с HIV инфекция [54]. При персистираща неутропения се назначават Fluconazol (400 mg дневно), Fludarabine или 2-Chlorodeoxyadenosine.

Профилактиката по отношение на развитието на гъбични инфекции включва:

- намаляване на имunosупресивния ефект чрез подходяща дозировка на различни лекарства, които имат такъв ефект върху организма; контрол на неутрофилите;
- контролиране на вирусната инфекция (цитомегаловирус);
- адекватно по обем хирургично дебридиране на засегнатите от Zygomycetes и Aspergillus тъканни структури;
- насочено антифунгицидно медикаментозно лечение: Voriconazole или Posaconazole; ехинокандин, каспофунгин, микафунгин или анидулафунгин [9, 47, 68].

Вирусни инфекции

Вирусната инфекция при болни с малигнени тумори в орофациалната област може да доведе до сериозни усложнения. Групата на човешките херпес-вируси, които са причина за различни заболявания с клинични прояви в орофациалната област, включва следните техни представители:

Таблица 1. Човешки херпес-вирус

Herpes virus	Алтернативно наименование	Серопозитивиране в %	Клинични прояви в орофациалната област
HHV-1	Herpes simplex-1	80	Остър гингивостоматит Рецидивираща херпесна инфекция
HHV-2	Herpes simplex-2	20	Остър гингивостоматит Рецидивираща херпесна инфекция
HHV-3	Varicella zoster virus	95	Варицела Херпес зостер
HHV-4	Epstein-Barr virus	90	Инфекциозна мононуклеоза Вилозна левкоплакия Назофарингеален Ca Лимфом на Burkitt Следтрансплантационни лимфопролиферативни заболявания
HHV-5	Cytomegalovirus	70	Неспецифични улцери
HHV-6		99	Розеола при децата
HHV-7		85	Розеола при децата
HHV-8	Капоши-сарком, асоцииран с херпес-вирус	2-30	Капоши-сарком Болест на Каstellman Лимфом

Herpes simplex virus. HSV-1 най-често е причина за развитие на инфекцията в орофациалната област, а HSV-2 – обикновено в областта на гениталиите [45]. Между 60 и 90% от населението е изложено на възможността за заразяване с HSV-1 [16, 73]. При 1% обаче се развива първичен херпетичен гингивостоматит, характеризиращ се с фарингит, дифузни улцерации, еритем на устната лигавица, фебрилитет и неразположение [58]. В латентно състояние HSV се намира в тригеминалния ганглий. Причини за реактивирането му са хормонални промени, травма, стрес, ултравиолетова светлина, други имунокомпрометиращи болести [75]. При 20 до 40% от случаите от последната група се наблюдават рецидиви на HSV инфекцията. Продромален симптом е появата на херпес на вермилиона на долната устна [75]. Интраорално се наблюдава кератинизация на устната лигавица (твърдото небце, гингивите, дорзалната повърхност на езика) [69]. По-нататъшното развитие е свързано с появата на везикули с диаметър около 0,5 cm, които руптурират и се разявяват. След лечение за 1-2 седмици епителизират.

Рецидивиращите лезии при болни с имунокомпрометиран статус са силно болезнени и се различават в клиничното си протичане (в сравнение с тези при клинично здрави индивиди). Те са единични, с диаметър, по-голям от 0,5 cm, кератинизиращи или некератинизиращи, персistirат месеци въпреки провежданото антивирусно лечение. За предотвратяване на рецидивите при болни, лекувани по повод на злокачествени тумори в орофациалната област, се налага провеждането на антивирусна профилактика. При имунокомпрометирани болни се наблюдава резистентност по отношение на провежданото антивирусно лечение (от 4,1 до 7,1% от случаите).

Диагнозата се поставя, като се съпоставят резултатите от вирусологичното изследване, ексфолиативното цитологично изследване с директна флуоресцентна микроскопия – антителин тест. Биопсията е индикирана при персistirащи лезии въпреки приложеното лечение [16, 41].

Лечението при имунокомпрометирани болни с рецидивираща HSV инфекция и клинични прояви в устната кухина се провежда с различни противовирусни препарати:

– Acyclovir 3 x 400 mg на ден, перорално, за 10 дни или за по-продължителен период в зависимост от клиничния ефект;

– Valacyclovir 2 x 500-1000 mg дневно, перорално, за 10 дни или за по-продължителен период. Famacyclovir се използва като алтернатива на Valacyclovir в дозировка 2 x 500 mg дневно за 10 дни.

Лезиите може да персистират поради наличието на резистентен вирус. Възможно е развитието на суперинфекция. При Acyclovir-резистентен HSV алтернативен вариант за лечение са медикаментите Foscarnet или Cidofovir.

За профилактиката се използват същите медикаменти:

– Acyclovir – перорален прием по 400-800 mg на 3 приема за ден;

– Valacyclovir – 2 x 500-1000 mg дневно, перорално;

– Famacyclovir – 2 x 500-1000 mg дневно, перорален прием.

При 70 до 80% от серопозитивните пациенти с HSV се установява реактивиране на вирусната инфекция след профилактичен прием на Acyclovir, а при 20-30% от случаите резултатите от проведено лечение на HSV са с траен ефект [23, 56, 70].

Най-често HSV инфекции се развиват при болни със злокачествени тумори в орофациалната област след проведено лечение и/или химиотерапия [19].

Varicella zoster virus. Варицела зостер вирусът предизвиква рецидивираща инфекция, която е причина за развитието на варицела (лещенка) или зона. При около 20% от населението се наблюдава развитието на херпес зостер. Предиспониращи фактори за това са възрастта, увреждането на клетъчните имунни медиатори, злокачествените тумори, радиацията и цитотоксичните лекарства [20, 63]. Реактивирането на инфекцията при 70-80% от случаите е свързано с продромален симптом – болка, която се появява от 1 до 4 дни преди останалите симптоми: едностранно групирани везикули и/или язви на кожата или устната лигавица по хода на нервния клон. При около 2% от случаите се засягат клоновете V2 и V3 на троичния нерв [55]. Постхерпетична невралгия се развива при 6 до 18% от заболялите над 60-годишна възраст. Тя персистира повече от 4 месеца след развитие на обрива [50]. При 20 до 40% от случаите се наблюдава реактивиране на херпес зостер инфекцията [8]. Това преимуществено се наблюдава при имunosупресирани болни. развитието на процеса е: дисеминация, бактериална суперинфекция и смърт [40].

Диагноза се поставя при съпоставяне на данните от клиничната картина, потвърдена от вирусологичното изследване, и след цитологично изследване за диференциране на HSV от VZV.

Лечението се провежда с високи дози ацикловир, както при HSV. При имunosупресирани болни се провежда 2-седмичен курс с ацикловир, валацикловир или фамацикловир, назначени през първите пет дни от диагностициране на инфекцията, което редуцира възможността за развитие на постхерпетична невралгия [36, 63]. Ако тя се развие, се назначават трициклични антидепресанти, наркотични аналгетици, Pregabalin, Gabapectin и/или блокади с Lidocain [17, 18]. За превенция по отношение на реактивирането на зостер-вирусната инфекция се назначава ацикловир [8].

Вирус на Epstein-Barr (EBV). Свързва се с развитието на инфекциозната мононуклеоза, назофарингеалния карцином (лимфоепителиом, тумор на Шминке), влакнестата (вилозна) левкоплакия по устната лигавица и различни други лимфопрлиферативни заболявания. Клинични проучвания показват, че той се изолира в 90% от слюнката при възрастните северноамериканци. В латентна субклинична форма вирусът се намира в В-клетките и епитела [27, 46]. Симптомите на инфекциозната мононуклеоза са фарингит, тонзилит, фебрилитет, неразположение. Диагнозата се потвърждава с позитивен тест за хетерофилни антитела или специфични за EBV антитела [52].

Лимфопрлиферативните асоциирани с вируса EBV заболявания включват лимфома на Burkitt, лимфома на Hodgkin, В-клетъчния лимфом, както и следтрансплантационни такива състояния [61, 65]. Последните се проявяват с лимфаденопатия или екстранодални прлиферативни промени в гастроинтестиналния тракт. В устната кухина протичат под формата на гингивална хиперплазия [35, 49].

Вилозната (влакнеста) левкоплакия най-често се развива в устната кухина на имунокомпрометирани болни (с HIV инфекция или миелосупресия-левкемия). Лезиите се локализируют по латералната или вентралната повърхност на езика двустранно [22]. Диагнозата се поставя след хистологично изследване. Лечението се провежда с антиретровирусни медикаменти, както при болни със СПИН.

Цитомегаловирус. Имунологични изследвания на населението показват, че 50% са серопозитивни за цитомегаловирус,

въпреки че клинични симптоми най-често се наблюдават при деца и имунокомпрометирани болни [30]. След първичния афект вирусът остава в латентно състояние в слюнчените жлези, епителните клетки и левкоцитите. Активирането му се получава на фона на задълбочаваща се имunosупресия.

Клиничните прояви включват: ретинит, пневмонит, енцефалит, хепатит и гастроентерит. Вътреустните лезии не са специфични – язви най-често по букалната лигавица или лигавицата на устния под и много рядко с друга локализация. На този фон е възможно коинфектиране с друга вирусна или гъбична инфекция [37, 48].

Лечението на цитомегаловирусната инфекция зависи от степента на имunosупресията. Ефективен в тези случаи е Ganacislovir. Той се прилага и за профилактика при серопозитивни болни. При липса на отговор от лечението може да се използват още Valganciclovir или Cidofavir (венозно) [51, 53, 64].

Други херпес-вируси. HHV-6 е лимфотропен вирус във варианти А и В, изолирани при имунокомпрометирани болни. HHV-6 вирусната инфекция е типична за детската възраст. При носителите на този вирус може да няма симптоми (вирусът е в латентно състояние в слюнчените жлези и Т-лимфоцитите) или да се наблюдава инфантилна розеола. Реактивиране на този вид вирусна инфекция настъпва при 40 до 60% от случаите [34, 38, 71, 74]. Симптомите са неспецифични треска и обрив. Типични симптоми за устната лигавица са язви по палатоглосалните дъги [13]. Енцефалит се развива в случаи, когато вирусът е тип В [28, 31]. Диагнозата се потвърждава от серологично изследване.

Лечението се провежда с Ganacislovir.

HHV-7, подобно на HHV-6, е причина за инфантилна розеола. Серопозитивни са 85% от израсналите индивиди. В латентно състояние вирусът се намира в слюнчените жлези и Т-клетките. Реактивирането му най-често се наблюдава при имунокомпрометирани болни.

HHV-8 вирусът се свързва с развитието на Капоши-сарком [25]. Той е причина за лимфопролиферативни заболявания: болест на Castelman (ангиофоликуларен лимфом) и първични лимфоми [11, 12].

Папиломавируси. Познати са 70 вида човешки папиломавируси (HPV), които са причина за различни цитопатични промени в клетките. В орофациалната област HPV инфекцията (субтип 6, 11) е причина за развитие на папиломи, разположени по езика, гингивите и лабиалната лигавица, както и на *condiloma acuminatum*, а субтип 2 и 4 – на *verruca vulgaris*. Субтип 16 и 18 са с висок онкогенен потенциал и са причина за развитието на карцином на орофаринкса, а заедно със субтипове 31, 33 и 35 са причина за развитието на верукозната форма на карцином по устната лигавица [2]. Субтип 6 и 11, както вече беше отбелязано, са с по-нисък онкогенен потенциал, като те са причина за появата на различни кожни верукозни образувания в областта на гениталиите.

Създадени са два вида ваксини срещу вирусните субтипове 6, 11, 16 и 18, като за целта са използвани тези от субтип 16 и 18 [4, 57].

Библиография

1. Л а м б е в, И. и П. Узунов. Справочник на лекарствените средства, С., Мед. и физк., 2004, 672.
2. Л и ц е в о - ч е л ю с т н а и орална хирургия (ред. проф. Р. Угринов), С., Печатна база „Киви“, 2006, 664.
3. A r m i t a g e, G. C. Diagnosis of periodontal diseases. – J. Periodontol., **74**, 2003, № 8, 1237-1247.
4. B a r r, E. et G. Tamms. Quadrivalent human papillomavirus vaccine. – Clin. Infect. Dis., **45**, 2007, № 5, 609-617.
5. B o d e y, G. P. Infection in cancer patients. A continuing association. – Am. J. Med., **81**, 1986, № 1A, 11-26.
6. B o c h u d, P. Y., T. Calandra et P. Francioli. Bacteremia due to viridans streptococci in neutropenic patients: a review. – Am. J. Med., **97**, 1994, № 3, 256-264.
7. B o c h u d, P. Y. et al. Bacteremia due to viridans streptococcus in neutropenic patients with cancer: clinical spectrum and risk factors. – Clin. Infect. Dis., **18**, 1994, № 1, 25-31.
8. B o e c k h, M. et al. Long-term acyclovir for prevention of varicella zoster virus disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation – a randomized double-blind placebo-controlled study. – Blood, **107**, 2006, № 5, 1800-1805.
9. B ö h m e, A. et M. Karthaus. Systemic fungal infections in patients with hematologic malignancies: indications and limitations of the antifungal armamentarium. – Chemotherapy, **45**, 1999, № 5, 315-324.
10. B r o o k, I. Sinusitis of odontogenic origin. – Otolaryngol. Head Neck Surg., **135**, 2006, № 3, 349-355.
11. C a s p e r, C. The aetiology and management of Castleman disease at 50 years: translating pathophysiology to patient care. – Br. J. Haematol., **129**, 2005, № 1, 3-17.

12. Chang, Y. et al. Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. – *Science*, **266**, 1994, № 5192, 1865-1869.
13. Chua, K. B. et al. The predictive value of uvulo-palatoglossal junctional ulcers as an early clinical sign of exanthem subitum due to human herpesvirus 6. – *J. Clin. Virol.*, **17**, 2000, № 2, 83-90.
14. Cohen, J. et al. Septicaemia caused by viridans streptococci in neutropenic patients with leukaemia. – *Lancet*, **2**, 1983, № 8365-66, 1452-1454.
15. Contucci, A. M. et al. Statherin levels in saliva of patients with precancerous and cancerous lesions of the oral cavity: a preliminary report. – *Oral Dis.*, **11**, 2005, № 2, 95-99.
16. Corey, L. Laboratory diagnosis of herpes simplex virus infections. Principles guiding the development of rapid diagnostic tests. – *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, **4**, 1986, № 3 (Suppl), 111S-119S.
17. Dubinsky, R. M. et al. Practice parameter: treatment of postherpetic neuralgia: an evidence-based report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. – *Neurology*, **63**, 2004, № 6, 959-965.
18. Epstein, J. B., M. Gorsky et J. Caldwell. Fluconazole mouthrinses for oral candidiasis in postirradiation, transplant, and other patients. – *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, **93**, 2002, № 6, 671-675.
19. Epstein, J. B. et al. The prevalence of herpes simplex virus shedding and infection in the oral cavity of seropositive patients undergoing head and neck radiation therapy. – *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, **94**, 2002, № 6, 712-716.
20. Epstein, J. B., P. J. Hancock et S. Nantel. Oral candidiasis in hematopoietic cell transplantation patients: an outcome-based analysis. – *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, **96**, 2003, № 2, 154-163.
21. Epstein, J. B. et al. Topical polyene antifungals in hematopoietic cell transplant patients: tolerability and efficacy. – *Support. Care Cancer*, **12**, 2004, № 7, 517-525.
22. Epstein, J. B. et al. Hairy leukoplakia after bone marrow transplantation. – *Oral Surg., Oral Med., Oral Pathol., Oral Radiol. Endod.*, **75**, 1993, № 6, 690-695.
23. Erd, V. et al. Use of long-term suppressive acyclovir after hematopoietic stem-cell transplantation: impact on herpes simplex virus (HSV) disease and drug-resistant HSV disease. – *J. Infect. Dis.* **196**, 2007, № 2, 266-270.
24. Ferrera, P. C., L. J. Busino et H. S. Snyder. Uncommon complications of odontogenic infections. – *Am. J. Emerg. Med.*, **14**, 1996, № 3, 317-322.
25. Flaitz, C. M. et al. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-like DNA sequences (KSHV/HHV-8) in oral AIDS-Kaposi's sarcoma: a PCR and clinicopathologic study. – *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, **83**, 1997, № 2, 259-264.
26. Flynn, T. R. et al. Severe odontogenic infections, part 1: prospective report. – *J. Oral Maxillofac. Surg.*, **64**, 2006, № 7, 1093-1103.
27. Frangou, P., M. Buettner et G. Niedobitek. Epstein-Barr virus (EBV) infection in epithelial cells in vivo: rare detection of EBV replication in tongue mucosa but not in salivary glands. – *J. Infect. Dis.*, **191**, 2005, № 2, 238-242.
28. Fujimaki, K. et al. Human herpesvirus 6 meningoencephalitis in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. – *Int. J. Hematol.*, **84**, 2006, № 5, 432-437.

29. G n a n n, J. W. et R. J. Whitley. Clinical practice. Herpes zoster. – N. Engl. J. Med., **347**, 2002, № 5, 340-346.
30. G l u c k m a n, E. et al. Prevention and treatment of CMV infection after allogeneic bone marrow transplant. – Ann. Hematol., **64**, 1992, Suppl., A158-A161.
31. H e n t r i c h, M. et al. Impact of human herpesvirus-6 after haematopoietic stem cell transplantation. – Br. J. Haematol., **128**, 2005, № 1, 66-72.
32. H o l m s t r u p, P. et M. Glick. Treatment of periodontal disease in the immunodeficient patient. – Periodontol. 2000, **28**, 2002, 190-205.
33. H u d s o n, J. W. Osteomyelitis of the jaws: a 50-year perspective. – J. Oral Maxillofac. Surg., **51**, 1993, № 12, 1294-1301.
34. I m b e r t - M a r c i l l e, B. M. et al. Human herpesvirus 6 infection after autologous or allogeneic stem cell transplantation: a single-center prospective longitudinal study of 92 patients. – Clin. Infect. Dis., **31**, 2000, № 4, 881-886.
35. J o h n s o n, J. et al. Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disease in oral cavity in a renal transplant recipient: a case report. – Pediatr. Transplant., **11**, 2007, № 3, 340-344.
36. J o h n s o n, R. W. Herpes zoster in the immunocompetent patient: management of post-herpetic neuralgia. – Herpes, **10**, 2003, № 2, 38-45.
37. J o n e s, A. C. et al. Cytomegalovirus infections of the oral cavity. A report of six cases and review of the literature. – Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol., **75**, 1993, № 1, 76-85.
38. K a d a k i a, M. P. et al. Human herpesvirus 6: infection and disease following autologous and allogeneic bone marrow transplantation. – Blood, **87**, 1996, № 12, 5341-5354.
39. L i, X. C. et al. Candida albicans cell wall ssa proteins bind and facilitate import of Salivary histatin 5 required for toxicity. – J. Biol. Chem., **281**, 2006, № 32, 22453-22463.
40. L o c k s l e y, R. M. et al. Infection with varicella-zoster virus after marrow transplantation. – J. Infect. Dis., **152**, 1985, № 6, 1172-1181.
41. M a c P h a i l, L. A. et al. Direct immunofluorescence vs. culture for detecting HSV in oral ulcers: a comparison. – J. Am. Dent. Assoc., **126**, 1995, № 1, 74-78.
42. M a r r o n, A. et al. Serious complications of bacteremia caused by Viridans streptococci in neutropenic patients with cancer. – Clin. Infect. Dis., **31**, 2000, № 5, 1126-1130.
43. M c W h i n n e y, P. H. et al. Streptococcus mitis and ARDS in neutropenic patients. – Lancet, **337**, 1991, № 8738, 429.
44. M e u r m a n, J. H. et al. Five-year follow-up study of saliva, mutans streptococci, lactobacilli and yeast counts in lymphoma patients. – Oral Oncol., **33**, 1997, № 6, 439-443.
45. M i l l e r, C. S., R. J. Danaher et R. J. Jacob. Molecular aspects of herpes simplex virus I latency, reactivation, and recurrence. – Crit. Rev. Oral Biol. Med., **9**, 1998, № 4, 541-562.
46. M i y a s h i t a, E. M. et al. A novel form of Epstein-Barr virus latency in normal B cells in vivo. – Cell, **80**, 1995, № 4, 593-601.
47. M u l l e r, R. J. A brief review of antifungal therapy for deep fungal infection. – Oncology, **15**, 2001, № 11 (Suppl. 9), 21-25.

48. Myerson, D. et al. Widespread presence of histologically occult cytomegalovirus. – *Hum. Pathol.*, **15**, 1984, № 5, 430-439.
49. Nalesnik, M. A. et al. The pathology of posttransplant lymphoproliferative disorders occurring in the setting of cyclosporine A-prednisone immunosuppression. – *Am. J. Pathol.*, **133**, 1988, № 1, 173-192.
50. Oxman, M. N. et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. – *N. Engl. J. Med.*, **352**, 2005, № 22, 2271-2284.
51. Palestine, A. G. et al. A randomized, controlled trial of foscarnet in the treatment of cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. – *Ann. Intern. Med.*, **115**, 1991, № 9, 665-673.
52. Peter, J. et C. Ray. Infectious mononucleosis. – *Pediatr. Rev.*, **19**, 1998, № 8, 276-279.
53. Pescovitz, M. D. et al. Valganciclovir results in improved oral absorption of ganciclovir in liver transplant recipients. – *Antimicrob. Agents Chemother.*, **44**, 2000, № 10, 2811-2815.
54. Powderly, W. G. et al. A randomized trial comparing fluconazole with clotrimazole troches for the prevention of fungal infections in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. NIAID AIDS Clinical Trials Group. – *N. Engl. J. Med.*, **332**, 1995, № 11, 700-705.
55. Ragozzino, M. W. et al. Population-based study of herpes zoster and its sequelae. – *Medicine (Baltimore)*, **61**, 1982, № 5, 310-316.
56. Saral, R. et al. Acyclovir prophylaxis against herpes simplex virus infection in patients with leukemia. A randomized, double-blind, placebo-controlled study. – *Ann. Intern. Med.* **99**, 1983, № 6, 773-776.
57. Schiffman, M. H. et al. Epidemiologic evidence showing that human papillomavirus infection causes most cervical intraepithelial neoplasia. – *J. Natl. Cancer Inst.*, **85**, 1993, № 12, 958-964.
58. Scott, D. A., W. A. Coulter et P. J. Lamey. Oral shedding of herpes simplex virus type 1: a review. – *J. Oral Pathol. Med.*, **26**, 1997, № 10, 441-447.
59. Shibusaki, C. H. et al. Management of salivary hypofunction during and after radiotherapy. – *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, **103**, 2007, Suppl: S66, e1-19.
60. Ship, J. A., A. S. Vissink et S. J. Challacombe. Use of prophylactic antifungals in the immunocompromised host. – *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, **103**, 2007, Suppl: S6, e1-14.
61. Simon, M. et al. Fatal B-cell lymphoproliferative syndrome in allogeneic marrow graft recipients. A clinical, immunobiological and pathological study. – *Virchows Arch. B Cell Pathol. Incl. Mol. Pathol.*, **60**, 1991, № 5, 307-319.
62. Spielberger, R. et al. Palifermin for oral mucositis after intensive therapy for hematologic cancers. – *N. Engl. J. Med.*, **351**, 2004, № 25, 2590-2598.
63. Straus, S. E. et al. NIH conference. Varicella-zoster virus infections. Biology, natural history, treatment, and prevention. – *Ann. Intern. Med.*, **108**, № 2, 1988, 231-237.
64. Taber, D. J. et al. Valganciclovir prophylaxis in patients at high risk for the development of cytomegalovirus disease. – *Transplant. Infect. Dis.*, **6**, 2004, № 3, 101-109.

65. Teira, P. et al. Primary Epstein-Barr virus infection with pneumonia transmitted by allogeneic bone marrow after transplantation. – Clin. Infect. Dis., **43**, 2006, № 7, 892-895.
66. Tunkel, A. R. et K. A. Sepkowitz. Infections caused by viridans streptococci in patients with neutropenia. – Clin. Infect. Dis., **34**, 2002, № 11, 1524-1529.
67. Ugrinov, R. Primary multiple tumors. – Int. J. Oral Maxillofac. Surg., **30**, 2001, № 5, 463-464.
68. Viscoli, C., E. Castagnola et M. Machetti. Antifungal treatment in patients with cancer. – J. Intern. Med. Suppl., **740**, 1997, 89-94.
69. Weathers, D. R. et J. W. Griffin. Intraoral ulcerations of recurrent herpes simplex and recurrent aphthae: two distinct clinical entities. – J. Am. Dent. Assoc., **81**, 1970, № 1, 81-87.
70. Whitley, R. J., D. W. Kimberlin et B. B. Roizman. Herpes simplex viruses. – Clin. Infect. Dis, **26**, 1998, № 3, 541-553.
71. Wilborn, F. et al. Herpesvirus type 6 in patients undergoing bone marrow transplantation: serologic features and detection by polymerase chain reaction. – Blood, **83**, 1994, № 10, 3052-3058.
72. Woo, S. B., J. W. Hellstein et J. R. Kalmar. Narrative [corrected] review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. – Ann. Intern. Med., **144**, 2006, № 10, 753-761.
73. Xu, F. et al. Seroprevalence and coinfection with herpes simplex virus type 1 and type 2 in the United States, 1988-1994. – J. Infect. Dis., **185**, 2002, № 8, 1019-1024.
74. Yoshikawa, T. Human herpesvirus 6 infection in hematopoietic stem cell transplant patients. – Br. J. Haematol., **124**, 2004, № 4, 421-432.
75. Young, S. K., N. H. Rowe et R. A. Buchanan. A clinical study for the control of facial mucocutaneous herpes virus infections. I. Characterization of natural history in a professional school population. – Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol., **41**, 1976, № 4, 498-507.

☒ *Адрес за кореспонденция*

Проф. д-р Радомир Угринов
 Катедра по орална и лицево-челюстна хирургия
 Факултет по дентална медицина
 ул. „Свети Георги Софийски” № 1
 1431 София

☎ 952-60-34