

ИВАНОВА ОЛЬГА ВЯЧЕСЛАВОВНА

**ОБОСНОВАНИЕ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ
СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
У БОЛЬНЫХ С МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ
СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА**

**диссертация на соискание ученой степени
доктора медицинских наук**

**Специальности 14.01.14 – стоматология
14.01.12 - онкология**

**Научные консультанты:
доктор медицинских наук, профессор,
Заслуженный врач РФ,
Лепилин А. В.
доктор медицинских наук
Мудунов А.М.**

Саратов - 2016

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5 - 13
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ (ОСНОВНЫЕ ТЕНДЕНЦИИ ЛЕЧЕНИЯ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА).	14
1.1. Общие принципы лечения больных местно-распространенным раком слизистой оболочки полости рта. Побочные эффекты и осложнения этих методов лечения.	14 - 15
1.1.1. Лучевая терапия и ее осложнения.	15 - 27
1.1.2. Химиотерапия. Основные вопросы развития осложнений при лечении цитостатиками.	27 - 32
1.1.3. Хирургическое лечение. Основные методы профилактики осложнений со стороны полости рта.	32 - 38
1.2. Стоматологические осложнения комбинированного и комплексного лечения рака слизистой оболочки полости рта.	38 - 52
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.	52
2.1. Общая характеристика больных	53 – 56
2.2. Материалы исследования	56 - 57
2.2. Методы исследования оценки общего состояния больных.	57 - 59
2.3. Алгоритм оценки исходного стоматологического состояния пациента.	60 - 72
2.4. Методы оказания хирургической стоматологической помощи.	72 - 73
2.5. Статистическая обработка материала.	73
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.	73
3.1. Стоматологическое сопровождение комбинированного и комплексного лечения местно-распространенного рака слизистой оболочки полости рта.	73
3.1.1. Стоматологическая санация как неотъемлемый компонент специализированного лечения рака полости рта.	73 - 85

3.1.2. Профилактика и лечение мукозита.....	85 - 97
3.2. Роль гипотермии в профилактике осложнений химиолучевой терапии.	98 - 104
3.3. Роль вакуумтерапии в профилактике ксеростомии.....	104 - 118
3.4. Лечение начальных кариозных поражений зубов как компонент стоматологического сопровождения комбинированного и комплексного лечения рака слизистой оболочки полости рта.....	119 - 123
3.5. Клиническое значение лактоферрина слюны в индивидуальном прогнозировании осложнений санации полости рта у больных местнораспространенным раком слизистой оболочки полости рта.....	123 - 129
3.6. Роль реамберина в проведении адекватного стоматологического сопровождения при лечении местнораспространенного рака слизистой оболочки полости рта.	129 - 136
3.7. Роль цитологического метода исследования в мониторинге стоматологических осложнений химиолучевой терапии.	136 - 141
3.8. Внутрикостное введение антибиотиков.....	141 - 150
3.9. Результаты оказания хирургической стоматологической помощи.	150 - 164
ГЛАВА 4. КОНЦЕПЦИЯ ОРГАНИЗАЦИИ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА.....	165 - 172
ГЛАВА 5. АЛГОРИТМЫ ОКАЗАНИЯ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ НА ВСЕХ ЭТАПАХ КОМБИНИРОВАННОГО И КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА.....	173 - 175
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	176 - 192
ВЫВОДЫ	193 - 195
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	196
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	197 - 217

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

СОПР – слизистая оболочка полости рта

ГИ – гигиенический индекс

ДГТ - дистанционная гамма терапия

СОД - суммарная очаговая доза

ЛТ - лучевая терапия

ЛФ - лактоферрин

КТ – компьютерная томография

ИП – индекс прогнозирования

АСТ – аспартат аминотрансфераза

АЛТ – аланин аминотрансфераза

ЩФ – щелочная фосфатаза

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

УЗИ – ультразвуковое исследование

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время онкология вышла на новые рубежи своего развития и характеризуется агрессивной противоопухолевой химиотерапией, новыми подходами к проведению лучевой терапии, органосохраняющим оперативным лечением и системной сопроводительной терапией [80, 32, 74, 102, 154, 105, 68, 72, 70, 120, 121, 152, 215, 263, 241].

В результате этого все больше заболевших получили шанс на полное выздоровление от онкологических заболеваний, и многие авторы под излечением подразумевают не только клиническое выздоровление больных, но и качественную жизнь их в последующем [53, 30, 4, 112, 136, 193].

Особая роль в совершенствовании онкологической помощи и улучшении качества жизни пациентов отводится своевременной и качественной стоматологической поддержке больным на всех этапах их лечения и реабилитации [242, 236].

Среди злокачественных опухолей головы и шеи рак слизистой оболочки полости рта по частоте занимает 2-е место в мире [2, 3, 152]. До 80% больных с этой локализацией поступают в специализированные стационары с местнораспространенными формами заболевания [59].

Плоскоклеточный рак различной степени дифференцировки – преобладающий морфологический вариант среди опухолей слизистой оболочки полости рта.

Определенная чувствительность этих опухолей к лучевому и лекарственному воздействию, а также первичная запущенность процесса, сложность выполнения хирургических операций, а, следовательно, и возможность радикального удаления опухоли сделали химио- и лучевую терапию необходимыми компонентами (а иногда и единственными формами) лечения вышеуказанной патологии [233].

Применение же двух повреждающих противоопухолевых агентов увеличивает частоту и тяжесть побочных эффектов, которые могут приводить к тя-

желому мукозиту с вовлечением в этот процесс всех составных компонентов ротовой полости: самой слизистой, малых и больших слюнных желез, костных структур с обязательными изменениями в зубах [64, 23, 34, 172, 209, 237, 240].

Это связано с тем, что являясь одними из самых биологически активных физиологических средств, цитостатики и лучевая терапия в первую очередь повреждающе действуют на наиболее быстро и сходно с опухолью по темпу пролиферирующие нормальные ткани, в число которых входит эпителий полости рта.

Наличие же различной микрофлоры, способной в любой момент привести к серьезным осложнениям со стороны зубов, обостряющейся при проведении химиолучевой терапии. Все это увеличивают число осложнений при терапевтической и хирургической санации полости рта в процессе или ранние сроки после проведения химиолучевой терапии заставляют постоянно проводить специальные осмотры полости рта с профилактическими лечебными мероприятиями, изучать и совершенствовать методы прогнозирования осложнений в полости рта [174].

Необходимость совершенствования системы стоматологической помощи онкологическим больным определяется побочными эффектами со стороны полости рта при проведении комплексного противоопухолевого лечения - химиолучевой терапии [94, 233, 208].

Особые сложности возникают при подготовке пациентов к санации полости рта с учетом выработанного плана лечения, который обязательно должен обсуждаться со стоматологом.

Санация полости рта должна заключаться в лечении заболеваний зубов и пародонта, оценки качества имеющихся ортопедических конструкций, нормализации бактериального состояния слизистой полости рта. При этом важно ликвидировать острые или просто травмирующие края зубов, нависающие края пломб, расцементированные, травмирующие мостовидные протезы.

Диагностические трудности связаны с тем, что клинические проявления осложнений нередко возникают по истечению определенного промежутка времени после химиолучевой терапии (через много дней и даже месяцев) и манифестация их может быть самой разнообразной [182, 177, 7, 250, 237, 241].

Все эти проявления определяют трудности подбора адекватного лечения.

Санация полости рта у больных местно-распространенным раком слизистой полости рта в процессе специальной терапии сопряжена с возникновением различных осложнений, что связано как с основным заболеванием, так и последствиями комбинированного и комплексного лечения. Поэтому существует необходимость в изучении вопросов прогнозирования, профилактики и лечения этих осложнений в процессе применения цитостатиков и лучевой терапии, в послеоперационном периоде.

На сегодняшний день нет достаточно четких критериев, позволяющих стоматологу определить объем и вид санации в различные периоды консервативного и хирургического лечения каждого пациента, что делает весьма актуальной проблему разработки определенного плана стоматологической сопроводительной терапии на всех этапах лечения больных раком слизистой полости рта. В настоящее время в онкологических диспансерах нет специальных кабинетов, а тем более выделенных коек для данной категории больных, а также нет разработанных программ по ведению этих больных. Их лечением занимаются в большинстве случаев стоматологи общей лечебной сети, не имеющие специальной подготовки в данной области медицины.

Таким образом, проблема стоматологического сопровождения больных местнораспространенным раком слизистой оболочки полости рта представляется чрезвычайно важной. Это связано, с одной стороны, с распространенностью и необходимостью многокомпонентного подхода к противоопухолевой терапии, с другой – отсутствием обстоятельных исследований, посвященных профилактике и коррекции стоматологических осложнений комбинированного и комплексного лечения этого контингента больных.

Цель исследования: обосновать методы профилактики и лечения стоматологических заболеваний у больных местно-распространенным раком слизистой оболочки полости рта с учетом проведения комбинированного и комплексного их лечения путем разработки системы стоматологического сопровождения на всех этапах ведения этих больных.

Задачи исследования

1. Изучить частоту, клинические особенности основных химиолучевых реакций и осложнений при комбинированном и комплексном лечении местно-распространенного рака слизистой оболочки полости рта.
2. Разработать методологию профессиональной стоматологической подготовки пациентов к комплексному лечению злокачественных новообразований слизистой оболочки полости рта.
3. Изучить эффективность использования реамберина для профилактики и лечения побочных эффектов химиолучевой терапии рака слизистой оболочки полости рта.
4. Оценить возможности применения гипотермии для профилактики стоматологических осложнений при проведении химиолучевой терапии у больных местно-распространенным раком слизистой оболочки полости рта.
5. Определить эффективность применения вакуумтерапии для профилактики ксеростомии, возникшей на фоне химиолучевого лечения.
6. Изучить возможность и оценить эффективность использования метода инфльтрации при начальных кариозных поражениях зубов у больных с местно-распространенным раком слизистой оболочки полости рта, получающих химиолучевую терапию.
7. Определить диагностическую и прогностическую ценность показателей лактоферрина слюны при разработке способов профилактики осложнений химиолучевого лечения злокачественных опухолей полости рта.
8. Создать индивидуальные защитные устройства для профилактики осложнений при проведении противоопухолевой терапии.

9. Обосновать необходимость стоматологической сопроводительной терапии на всех этапах лечения больных местно-распространенным раком слизистой оболочки полости рта и предложить алгоритм реабилитационных стоматологических мероприятий после завершения комбинированного и комплексного лечения у них.

Научная новизна работы

Впервые осложнения химиолучевого лечения местно-распространенного рака слизистой оболочки полости рта изучены на основании междисциплинарного подхода - как единая онкологическая и стоматологическая проблема.

Установлено, что выраженность нежелательных клинических эффектов химиолучевой терапии обусловлена разными компонентами лечения, и возникновение их возможно даже при условии их адекватного проведения.

Впервые оценена возможность применения ремаксола и реамберина для профилактики и лечения токсического воздействия при проведении химиолучевой терапии злокачественных опухолей полости рта.

Определены оптимальные сроки проведения и объем стоматологических мероприятий у больных местно-распространенным раком слизистой оболочки полости рта на всех этапах лечения основного заболевания.

Впервые проведена сравнительная оценка заживления лунок удаленных зубов на различных этапах химиолучевого лечения.

Выявлено, что в структуре нежелательных эффектов химиолучевого лечения рака слизистой оболочки полости рта преобладают стоматологические осложнения, тяжесть которых иногда может влиять на тактику лечения.

Разработаны и внедрены в практическое здравоохранение новые методики стоматологического сопровождения на этапах комплексного противоопухолевого лечения, позволяющие улучшить результаты противоопухолевой терапии.

Впервые в комплексном лечении рака слизистой оболочки полости рта показана возможность применения физических методов воздействия для профилактики осложнений этого лечения.

Впервые изучены клинические данные при комбинированном и комплексном лечении рака слизистой оболочки полости рта с целью выявления факторов риска для прогнозирования воспалительных изменений тканей парадонта.

Практическая значимость

1. На основании полученных данных выявлены факторы, способствующие развитию стоматологических осложнений, и разработаны диагностические и прогностические критерии поражения пародонта и твердых тканей зуба при химиолучевом лечении больных местно-распространенным раком слизистой оболочки полости рта.

2. Внедрена и научно обоснована система стоматологической подготовки и сопровождения пациентов со злокачественными опухолями слизистой оболочки полости рта на всех этапах специализированного лечения.

3. Созданы, апробированы и внедрены в практическое здравоохранение индивидуальные защитные ортопедические устройства для профилактики побочных эффектов химиолучевой терапии в полости рта.

4. Обоснована целесообразность выполнения вакуумтерапии для профилактики ксеростомии.

5. Доказана эффективность гипотермии для профилактики мукозита при проведении химиолучевой терапии злокачественных опухолей полости рта.

6. Показана прогностическая ценность лактоферина слюны для лечения побочных эффектов химиолучевой терапии.

7. Разработаны алгоритмы профилактики и лечения стоматологических осложнений на различных этапах комбинированной и комплексной терапии при раке слизистой оболочки полости рта.

8. Предложена программа организации профилактики, ранней диагностики и лечения осложнений химиолучевой терапии рака слизистой оболочки полости рта.

Апробация работы

Результаты доложены на 78-й итоговой научно-практической конференции сотрудников АГМА. Астрахань 2001г. 3-ем Российском научном форуме «Достижения современной хирургии» 2001г. Конгрессе онкологов Закавказских государств в г. Баку 2001г. Межрегиональной конференции «Состояние и перспективы развития медико-социальной помощи г. Астрахань 2003г. Онкологической научно-практической конференции г. Тобольск 2003г. Научно-практической конференции «Актуальные вопросы хирургии» Астрахань 2003г. VI Всероссийском съезде онкологов г. Ростов-Дон 2005г. II Конференции с международным участием «Проблемы боли и обезболивания в клинической медицине Египет, г. Хургада 2005г. IV съезде онкологов и радиологов СНГ г. Баку 2006г. Научно-практической конференции «Актуальные вопросы современной медицины» г. Астрахань 2007г. Межрегиональной научно-практической конференции «Сопроводительная терапия в онкологии» г. Пермь 2007г. Научно-практической конференции с международным участием «Совершенствование медицинской помощи при онкологических заболеваниях, включая актуальные проблемы детской гематологии и онкологии г. Москва 2009г. VII съезде онкологов России г. Москва 2009г. Конференции «Мультидисциплинарный подход к лечению опухолей головы и шеи» г. Москва 2011г. XI Всероссийской конференции молодых ученых «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической онкологии» г. Москва 2011г. I-ом Междисциплинарном конгрессе по заболеваниям органов головы и шеи «Медицина XXI века – междисциплинарный подход к патологии органов головы и шеи г. Москва 2013г. III-ем съезде хирургов Южного Федерального округа России с международным участием г. Астрахань 2013г. XII Всероссийской конференции

молодых ученых «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической онкологии» 2014г. VIII съезде онкологов и радиологов СНГ и ЕВРАЗИИ 2014г.

Материалы диссертационного исследования обсуждены на совместном заседании кафедр терапевтической, хирургической и ортопедической стоматологии Саратовского Государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского.

По теме диссертации опубликовано 50 работ, в том числе 15 статей в журналах, рекомендованных ВАК РФ; издана 1 монография и 1 учебное пособие, получены 3 патента на полезные модели.

Положения, выносимые на защиту

1. Химиолучевое лечение местно-распространенного рака слизистой оболочки полости рта в обязательном порядке приводит к развитию осложнений, которые требуют стоматологической коррекции, так как влекут за собой выраженные функциональные изменения и оказывают неблагоприятное влияние на качество жизни данной категории больных.

2. Предложенная методика комплексной стоматологической подготовки и сопровождения больных раком слизистой оболочки полости рта позволяет уменьшить выраженность химиолучевых реакции и снизить количество осложнений хирургического лечения.

3. Увеличение показателей лактоферрина слюны коррелируют с воспалительными процессами слизистой оболочки полости рта при проведении химиолучевой терапии, что позволяет использовать этот тест для прогнозирования и определения тактики лечения этих осложнений.

4. Препараты янтарной кислоты (реамберин, ремаксол) обладают положительным влиянием на ткани парадонта при проведении химиолучевой терапии и могут быть использованы, как эндогенный адаптоген, повышающий

резистентность здоровых тканей к повреждающим воздействиям этого лечения.

5. Разработанные индивидуальные ортопедические устройства для защиты органов и тканей полости рта во время химиолучевой терапии снижают выраженность нежелательных реакций и осложнений этого лечения и обеспечивают быстрое восстановление основных ее функций (жевания, глотания, речи).

Структура и объем работы

Диссертация изложена на 219 страницах машинописи и состоит из введения, обзора литературы, 5 глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Список литературы включает 263 источника, из них 191 отечественных и 72 иностранных. Текст иллюстрирован 29 таблицами и 17 рисунками.

ОСНОВНЫЕ ТЕНДЕНЦИИ ЛЕЧЕНИЯ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1. 1. Общие принципы лечения больных местно-распространенным раком слизистой оболочки полости рта.

Побочные эффекты и осложнения этих методов лечения

Несмотря на появление новых методик лечения рака слизистой полости рта, его терапия в каждом конкретном случае оставалась и остается достаточно трудной задачей. Это связано в большей степени с поздним обращением за медицинской помощью больных, из которых почти 2/3 к моменту начала лечения уже имеют опухоли, соответствующие символам T3 и T4 [191, 17, 75, 26, 58, 74, 178, 25, 105, 72, 124, 152, 204, 258, 225, 218].

Радикальное лечение больных при такой распространенности ракового процесса, по мнению ряда авторов [65, 4, 32, 162, 143, 245, 217], ограничено даже при использовании комбинированного и комплексного лечения.

Одной из важных проблем оказания помощи больным с местнораспространенным раком слизистой полости рта является сопроводительная терапия в процессе и после проведения таких методов лечения, что связано с тяжелой симптоматикой заболевания и выраженностью общих и местных побочных реакций [17, 75, 131, 58, 171, 87, 1, 181, 217, 245, 223, 211, 220, 241].

Местные реакции проявляются изменениями как в самой слизистой полости рта, малых и больших слюнных железах, в костных структурах с обязательными изменениями в зубах и т. д. [11, 13, 49, 14, 27, 99, 23, 92, 194, 210, 223, 195, 198, 214, 242].

Комплекс профилактических мероприятий с санацией полости рта до начала лечения с последующим проведением адекватных лечебных воздействий

у данной категории больных позволит не только своевременно провести весь комплекс лечебных мероприятий, но и улучшить качество жизни больных.

Последнее явилось посылом к совершенствованию стоматологической сопроводительной терапии и к поиску оптимального ее сочетания на всех этапах лечения (хирургического, лекарственной и лучевой терапии).

Рассмотрим некоторые направления в разработках основных методов лечения местно-распространенного рака слизистой полости рта в сочетании со специальной стоматологической помощью на различных этапах этого лечения.

1. 1. 1. Лучевая терапия и ее осложнения

Использование только дистанционного облучения до настоящего времени имеет место у подавляющего числа пациентов со злокачественными опухолями слизистой оболочки полости рта в нашей стране, что находит свое отражение в многочисленных сообщениях [157, 191, 92, 23, 25, 171, 168, 223, 231, 220].

При этом пятилетняя выживаемость у этой категории больных не превышает 15-50% [125, 222, 230] и только при I и II стадиях данный метод позволяет добиться излечения соответственно у 70-85% и 38-61% больных [37, 27, 116, 211, 204].

Для повышения эффективности дистанционной гамма-терапии используют расщепленные курсы облучения, различные режимы фракционирования дозы и т. д. [191, 215, 226].

Несмотря на это не получено улучшения результатов лечения при гиперфракционном облучении при распространенном раке слизистой оболочки полости рта. То же можно сказать и о запланированном расщепленном курсе [126, 230].

По данным ряда авторов [223, 204], даже при таких чувствительных к облучению опухолях как рак языка и ротоглотки рекомендуется комбинирован-

ное лечение, как более эффективное, а лучевое лечение в самостоятельном виде показано только при центральных поражениях корня языка [197, 225].

Важенин А. В. с соавт. [27] для лечения рака I - III стадий в целях оптимизации лучевого воздействия рекомендуют сочетать дистанционную гамма-терапию с внутрисполостным или интратканевым методами облучения.

Однако метод сочетанной лучевой терапии с применением шланговых аппаратов может применяться самостоятельно только лишь при ранних стадиях заболевания, когда инфильтрация подлежащих тканей не превышает 5мм [38, 39, 225].

При более распространенных процессах у 45% больных имелась остаточная опухоль после данного вида терапии, а безрецидивное течение наблюдали только у 5% больных [26].

Двухлетняя выживаемость при сочетанной лучевой терапии составляет от 26% до 36% [191, 4, 197]. Поэтому ряд авторов считает необходимым использовать лучевой метод на I этапе комбинированного лечения [217, 230] при опухолях III и IV стадии с последующей комбинированной операцией.

Ряд авторов [126, 207]. указывали на преимущества интратканевой лучевой терапии, как одного из наиболее перспективного среди контактных методов лечения, что связано с созданием высокой локальной дозы непосредственно в тканях опухоли. При этом удается достичь полной ремиссии у 69-100% пациентов [223] при II-III стадиях заболевания.

Несколько ниже результаты у других авторов. Так, С. Б. Алиева и др. [134] сообщает, что у 341 больного раком языка II-III стадии, двухлетний срок выживаемости составил 61%, что ниже показателей при комбинированном лечении.

Д. Ю. Семин и др. [34] сообщали о выживаемости от 71, 7% до 95, 3% после использования различных методик радиохирургического лечения у 195 пациентов. При этом, больных III стадией было только 40%, а у 67% имели место опухоли с экзофитной и смешанной формами роста. Данные о 2-х летней вы-

живаемости - 54%, у больных с опухолями Т3 и Т4 после радиохирургического лечения (^{137}Cs), которые приводит М. Г. Джумаев [61], оказались несколько ниже указанных показателей, но число данных пациентов невелико.

Последние 20 лет проведено большое число исследований, показавших возможность усиления повреждающего действия ионизирующего излучения на опухолевую ткань в условиях гипертермии [27, 245, 223, 198].

По данным этих авторов, локальная гипертермия радиосенсибилизирует опухоль при температуре 40-42° С и повышает эффективность лучевой терапии. Согласно рандомизированному исследованию Д. Ю. Сёмина и др. [34] эффект радиотерапии при I и II стадиях рака по сравнению с обычным лечением был одинаков, но при III и IV стадиях результаты были значительно лучше.

Гипертермия использовалась в сочетании с дистанционным, либо с внутривнутриполостным, или внутритканевым облучением [23, 190, 199]. При этом цифры 2-летней выживаемости колеблются от 32 до 75% при III стадии.

Манихас Г. М. и соавт. [82] использовали термордиотерапию на I этапе комбинированного лечения местно-распространенного рака полости рта и ротоглотки либо его метастазов у 18 больных с изначально неоперабельными метастазами в области шеи, что позволило в дальнейшем выполнить радикальные операции. По данным И.Н. Бойко и др. [140] лучевому и комбинированному лечению с гипертермией подверглись 167 больных со злокачественными опухолями головы и шеи. Из них только 17 пациентов имели рак органов полости рта. Трехлетняя выживаемость этой группы больных составила 20%. У всех больных выполнялись деструктивные операции.

По данным различных авторов [24, 14, 56, 33, 140, 245, 223, 219, 250, 251, 199, 197] любой из перечисленных методов лучевого лечения местно-распространенного рака слизистой полости рта вызывает повреждение здоровых тканей, что может приводить к серьезным осложнениям.

Основными факторами, способствующими развитию этих осложнений является степень выраженности лучевой нагрузки на ткани, окружающие опу-

холь, механическое повреждение мягких и костных тканей, возникающее во время или после лучевой терапии, а так же обострение хронических одонтогенных очагов инфекции полости рта, в связи с резкой активизацией патогенной микрофлоры [51, 93, 214, 244, 223, 215].

В настоящее время полость рта рассматривается как сбалансированная биологическая система, а патологические состояния, возникающие в ней, в большинстве случаев являются результатом нарушения равновесия общих и местных факторов [6, 20, 118, 244, 211, 209].

Поданным Д. Ю. Семина и др. [34] в этиологии развития патологических изменений в полости рта основным являются три группы факторов: 1. Состояние и продукты обмена в зубной бляшке и зубном налете; 2. Факторы полости рта, способные усиливать или ослаблять патогенетический потенциал микроорганизмов и продуктов их обмена; 3. Общие факторы, регулирующие метаболизм тканей полости рта, от которых зависит ответная реакция на патогенные воздействия.

При этом лучевая терапия приводит к поражению сосудов и микроциркуляторных расстройств, в результате чего возникают дистрофические изменения тканей пародонта, а микрофлора полости рта на фоне сниженной барьерной функции пародонта вызывает воспалительный процесс, который при наличии первичной дистрофии способствует прогрессированию деструктивных изменений парадонтальных тканей и костных структур [174, 175, 139, 227, 211, 217].

Ряд авторов пытались предложить свои классификации лучевых повреждений [51, 132, 133]. М. С. Бардычев [11, 12] местные лучевые повреждения подразделял на ранние – до 100 дней (3 месяца) и поздние. И в каждой группе в зависимости от характера выраженности осложнения им выделяется 4 степени. В этой классификации нашли отражение местные постлучевые повреждения кожи, слизистой оболочки, слюнных желез и других тканей. Однако в ней не приводятся изменения эмали, дентина, цемента, пульпы зубов, тканей пародонта.

донта, которые также повреждаются при лучевом и комбинированном лечении злокачественных новообразований и имеют непосредственное отношение к стоматологии.

Н. М Белова [15] подразделяла лучевые повреждения полости рта на легкие и тяжелые, а также в зависимости от локализации – в слизистой оболочке (лучевые язвы) и в кости (радиационные некрозы челюстей).

Ю. И. Воробьев [38] выделяет III степени выраженности постлучевых изменений со стороны эпидермиса и эпителия, костной ткани, слюнных желез, которые неизбежно оказываются в зоне лучевого воздействия.

Первым клиническим проявлением повреждения является гиперемия [36, 38, 223, 214, 244], затем наблюдается очаговое помутнение и десквамация эпителия (очаговый эпителиит). Слизистая оболочка отекает, становится болезненной, очаги помутнения сливаются (сливной мукозид). После отслойки некротизированного эпителия образуется эрозивно-язвенная поверхность, которая покрывается серозным, серозно-гнойным, а в тяжелых случаях и геморрагическим налетом.

Эти изменения в слизистой оболочке усиливаются в первые дни после окончания курса лучевого лечения, а затем в течение 3-6 недель идут на убыль [133,14, 250, 223, 206, 198, 199, 207]. При этом отмечается болезненность, что затрудняет прием пищи и проведение гигиены полости рта. А это в свою очередь способствует образованию мягких и твердых отложений на зубах, т. е. увеличению кариесогенных микроорганизмов и грибковой инфекции [13, 14, 227, 216, 204, 219].

Дополнительное инфицирование на фоне лучевых повреждений влечет за собой воспаление тканей пародонта [37, 38, 175, 231, 215, 220, 242].

Г. М. Барер [13] все изменения в зубах подразделял на 4 группы: 1 – без нарушения анатомической формы зуба; 2 – по типу патологической стираемости; 3 – по типу клиновидного дефекта; 4 – по типу эрозий твердых тканей. По литературным данным [223] обычно имеет место сочетание указанных изме-

нений. При этом спустя 3-6 месяцев после курса лучевой терапии эмаль теряет характерный блеск, прозрачность и становится тусклой. Появляются трещины. Происходит быстрое прогрессирующее и стирание режущих краев эмали и жевательных поверхностей. При препарировании твердых тканей отмечается их податливость.

Ряд авторов [51, 19, 133, 67, 215, 223, 214, 211] при изучении ультраструктуры твердых тканей выявили в эмали изменения в виде поперечной исчерченности отдельных кристаллов, нарушение их положения. В дентине местами отсутствовали дентинные канальцы, не определялся коллаген. Уменьшалась также микротвердость эмали и дентина. В пульпе зубов, подвергшихся воздействию лучевой энергии СОД 45-65 Гр. обнаруживали выраженное нарушение микроциркуляции, дистрофические изменения в слое одонтобластов, уменьшение клеточного состава.

А. В. Важенин и др. [27] относят к постлучевым повреждениям только те, которые не купируются самостоятельно или под воздействием терапии через 1, 5 – 2 месяца после окончания лечения.

Многие авторы [11, 12, 27, 13, 114, 250, 216, 212, 211, 206, 199, 207] различают лучевые реакции и лучевые повреждения (осложнения) тканей.

Лучевые реакции являются неизбежными компонентами радиотерапии, и развиваются почти в 100% случаев. Они полностью обратимы при адекватной терапии [36,37,38,39, 81, 132,133, 93, 92, 4, 227, 245, 212, 217, 259]. Различают три стадии течения лучевой реакции: 1 стадия - эритема, 2 стадия – островковый эпителиит, 3 стадия-сливной или пленчатый эпителиит [13, 14, 86, 210].

Местные лучевые реакции в полости рта развиваются очень быстро, и они более выражены у пациентов злоупотребляющих алкоголем и, особенно, курением [11, 27, 139, 223, 253,254].

Одними из ранних проявлений лучевых реакций являются гиперемия слизистой оболочки полости рта и ксеростомия [132,133, 223, 207, 242], что связано с повреждением больших и малых слюнных желез.

Примерно к середине курса лучевой терапии (30-35 Гр при дистанционной гамма-терапии) развивается вторая стадия - островковый эпителиит, который проявляется белесовато-серыми островками некротической пленки, иногда сливающимися в одну сплошную пленку, покрывающую поверхность слизистой оболочки полости рта.

По данным Elting L. S.[212] максимальная выраженность местных лучевых реакций достигается к концу лечения (СОД 50-60 Гр), одновременно с нарастанием клинических проявлений (усилением сухости, болью, жжением в полости рта, отсутствием вкусовых ощущений, что приводит к значительному затруднению приема пищи, развитию обезвоживания, интоксикации, обострению хронических процессов и т. д.).

Лучевые осложнения или лучевые повреждения, в отличие от реакций, не возникают в случае правильно проведенного курса лечения [36,38, 66, 92, 93, 4, 86, 210, 231, 195, 244, 207]. Причиной их развития является погрешность в проведении курса лучевой терапии (высокая СОД, повторные курсы облучения через короткие промежутки времени, отсутствие защитных устройств во время облучения и т. д.). Кроме того, причиной лучевых осложнений может быть также неправильная тактика ведения больных в предлучевой период, в период лечения и, особенно, в постлучевой период. Эти осложнения трудно поддаются лечению.

О неблагоприятном влиянии рентгеновского излучения на твердые ткани зубов указывали М. С Бардачев [12], Г. М. Барер [13], Е.И. Гончарова с соавт. [53], М.В. Арчакова [8]. Они полагали, что причиной разрушения зубов в случае лучевой терапии является нарушение фосфорно-кальциевого, углеводного обменов, а также снижение саливации. В фундаментальной работе Барера Г. М. [13] обобщены данные исследования более 300 зубов. Лучевой кариес, по их данным, развился через 4-6 месяцев после облучения. Лучевому кариесу предшествует обнажение корней зубов, что сопровождается острой болью от холодной и горячей пищи. На обнаженных корнях между десневым краем и

шейкой зуба появляются коричневые пигментные пятна. В дальнейшем пигментация усиливается, поверхность зуба разрушается, кариозный процесс распространяется вглубь, иногда происходит безболезненное вскрытие полости зуба. Эти изменения в однокорневых зубах начинаются на контактных поверхностях, а у премоляров и моляров на вестибулярных и оральных [116, 234].

Лучевой кариес заканчивается безболезненным отломом коронки, чаще во время еды [54, 27, 174, 215, 217]. По их данным, после лучевого лечения происходило не только интенсивное разрушение интактных зубов, но и резкое сокращение числа полноценных пломб.

Наиболее тяжелым и грозным осложнением радиотерапии является остео радионекроз [119, 215].

М.С. Бардычев и А.Ф.Цыб [11] в эксперименте на кроликах изучали влияние на область нижней челюсти локального фракционированного гаммаоблучения с разовой дозой 3 Гр. и СОД 60 Гр. микроангиографическим методом. Через 1 сутки ими обнаружены частичные или полные дефекты заполнения артериальных разветвлений в пародонте, зубные веточки доходили до 1/3 протяженности канала корня. На 4-6 сутки отмечена непроходимость концевых артерий. Через 12, 15, 30 суток проходимость сосудов улучшалась. А через 60, 90 суток после облучения, в результате склеротических процессов, проходимость сосудов ухудшалась, развивалась обширная аваскулярная зона.

В настоящее время доказано, что во многом частота развития остео радионекроза зависела от качества излучения [37, 38, 39, 78, 170, 206]. Когда в силу технических возможностей использовалась только рентгенотерапия, процент лучевых осложнений со стороны костей (в частности, нижней челюсти) был настолько высок, что ставился вопрос о запрещении этого метода лечения. С развитием современных методов лучевой терапии, а именно, мегавольтных излучений (гамма-облучение, нейтронное облучение, быстрые электроны, тормозное излучение бетатрона) положение изменилось к лучшему. Так, при об-

лучении гамма лучами радиоактивного кобальта $Co\ 60$ коэффициенты поглощения костных и мягких тканей практически одинаковы, а при облучении нейтронами даже ниже. Однако, и в настоящее время частота развития лучевого остеомиелита составляет от 3,8 % до 4,0% [27, 119, 167]. При этом остеонекроз нижней челюсти развивается в 4 раза чаще, чем верхней. Это объясняется особенностями их кровоснабжения: в нижней челюсти преобладает магистральный тип кровообращения с минимумом анастомозов, а на верхней челюсти - обилие анастомозов, что является залогом хорошего кровоснабжения [36]. В результате лучевого воздействия на костную ткань развивается остеопороз с изменением внутрикостных сосудов, нарушением местного кровообращения, что приводит к повреждению и гибели остеоцитов. Начальные изменения в сосудах проявляются застойной гиперемией, расширением сосудов надкостницы. В дальнейшем, при увеличении СОД, нарастает склероз сосудов, их запустевание и гипоксия тканей [119, 194, 252, 253, 254].

При облучении челюстей с несанированной полостью рта к вышеописанным изменениям может присоединиться инфекционный процесс. Пусковым моментом в развитии воспалительного процесса является травма: повреждение слизистой оболочки полости рта неудовлетворительно припасованным протезом, острым краем зуба, пораженного кариесом, удаление зубов. Остеобласты чувствительнее к облучению, чем остеокласты. Травма вызывает гибель поврежденных, но жизнеспособных клеток, что ведет к остеонекрозу, а присоединение инфекции делает вполне правомочным термин «лучевой остеомиелит» [11, 38, 132, 133, 14, 119, 215, 216, 201, 260, 237].

Ряд авторов [132, 133, 119, 206] изучали экспериментальный лучевой остеомиелит у собак после облучения нижней челюсти в дозе 43 Гр. и инфицирования культурой золотистого стрептококка полости 8 нижнего зуба. При гистологическом исследовании было выявлено, что лучевым остеомиелитам были присущи вялые воспалительные реакции с преобладанием процессов де-

струкции и некроза, и они должны быть отнесены этиологически к воспалению, протекающему по гипозэргическому типу.

Развитие остео радионекроза нижней челюсти в сроки от нескольких месяцев до 4 лет после облучения наблюдали Г.М. Барер [13] у 13 из 76 больных. Причины развития этого осложнения они видели в плохой гигиене полости рта, курении, злоупотреблении алкоголем и т. д. .

Ряд авторов [14, 119, 167, 169, 212, 244, 256] считали, что факторами, способствующими развитию остео радионекрозу, являются: одонтогенная инфекция, доза облучения, подводимая к опухоли и травма.

Шемонаев В. И. и соавт. [184] считают, что поле 40 лет в 70-80% случаев отмечается дефект зубных рядов. Это способствует функциональной перегрузке зубо-челюстной системы, что играет важную роль в развитии остео радионекроза.

Учитывая вышеизложенное можно сделать заключение, что при проведении лучевой терапии во многих случаях возникают лучевые реакции и лучевые осложнения, о которых постоянно должны помнить радиологи. К сожалению, большинство из них недостаточно осведомлены о методике оказания различных видов стоматологической помощи пациентам до, во время и после лучевой терапии местно-распространенного рака слизистой полости рта.

И только профилактика и ранняя диагностика симптомов этих патологических состояний, правильная тактика ведения этих больных радиологами совместно со стоматологами может способствовать улучшению ближайших результатов лечения пациентов с этой патологией.

Таким образом, лучевая терапия является одним из эффективных методов лечения злокачественных опухолей челюстно-лицевой области. Недостатком её является возможность развития различных тяжелых осложнений (повреждений). Наиболее грозным из них является лучевой остеомиелит (преимущественно нижней челюсти) и лучевая язва в полости рта, возникающие на фоне различных патологических процессов.

Решающую роль в предупреждении этих осложнений играет своевременная и качественная санация полости рта. Однако, до настоящего времени среди клиницистов нет единого мнения о наиболее рациональной методике проведения санационных мероприятий, сроках проведения хирургической санации и одномоментном объеме удаленных зубов, методик ведения больного с целью создания оптимальных условий заживления лунки после удаления зубов.

На повестке дня стоит вопрос об организации квалифицированной стоматологической помощи больным со злокачественными опухолями челюстно-лицевой области до, во время проведения лучевого лечения и в послелучевой период.

1.1.2. Химиотерапия. Основные вопросы развития осложнений при лечении цитостатиками

Химиотерапия рака слизистых оболочек полости рта до недавнего времени в качестве самостоятельного метода лечения предлагалась только с паллиативной целью, когда все другие виды специального лечения исчерпаны [16, 125, 28, 62, 134, 29, 199].

Значительно расширились показания к проведению химиотерапии с внедрением в клиническую практику цисплатина, в том числе и при распространенных опухолях [136, 199, 241].

Но это лечение при местно-распространенных формах всегда сочеталось с лучевым и оперативным, а средняя продолжительность жизни больных составила 12, 5 мес. [52, 189, 204].

Рядом авторов [132, 133, 139, 116, 104, 243, 199] было доказано, что масса злокачественной опухоли ротовой полости представлена несколькими клеточными субпопуляциями, проявляющими избранную неодинаковую чувствительность не только к ионизирующему излучению, но и к химиотерапии. В связи с этим не всегда удается подобрать нужное лекарственное вещество, обладающее противоопухолевым многоплановым действием.

Была доказана эффективность сочетания цисплатина и 5-фторурацила, и многими авторами отмечены результаты более успешного лечения [16, 63, 35, 29, 210]. Авторы приводят данные о том, что полная резорбция опухоли отмечена в 54% - 98% наблюдений, хотя эту комбинацию препаратов они использовали у пациентов с опухолями головы и шеи всех локализаций. Число же больных раком органов полости рта составляло от 10 до 17%. Сочетание карбоплатина с 5-фторурацилом также не дало существенного эффекта. Только в 33% наблюдений отмечена полная ремиссия [238].

С. Б. Алиева и др. [63] в своей статье делает вывод о том, что в самостоятельном плане данный метод возможен только при отказе больных от других видов лечения, либо, когда последние исчерпаны. По их мнению ремиссии после химиотерапии короткие, хотя чувствительность может достигать 75-100% и данный метод необходимо сочетать с другими способами специального лечения.

Подобную точку зрения в настоящее время разделяют многие авторы, сочетавшие лекарственное лечение с лучевой терапией [4, 70, 143, 250]. Первое при этом проводилось как в системном режиме, так и в режиме непрерывной инфузии препаратов.

Так, Sessions D. G. et al. [248], Rischin D. [243] использовали у 50 больных цисплатин по 50 мг с 1 по 4 день и 5-фторурацил по 500 мг также с 1 по 4 день, после чего проводили лучевую терапию до 70 Гр. Только у 40% больных плоскоклеточным раком головы и шеи удалось достичь 2-х летнего безрецидивного течения заболевания, при получении после химиотерапии полной и частичной регрессий опухолей у 78% пациентов. Falli C. et al. [234] при проведении других режимов химиотерапии с системным введением платины, блеомицитина, виндезина и митомицина С, с последующим подключением лучевой терапии до 65-75Гр получили выживаемость в течение года 66,5%.

При использовании цисплатина и 5-фторурацила с непрерывной многочасовой инфузией последнего были получены несколько лучшие показатели [78,

28, 35, 199]. Проводится по 2 - 3 курса химиотерапии, а затем лучевая терапия на первичную опухоль в дозах 65-75 Гр. Полной ремиссии удалось достигнуть в течение 21 месяца только у 43-50% больных. После данной лекарственной терапии и лучевого воздействия при местнораспространенном раке слизистой полости рта двухлетняя выживаемость колеблется от 40% до 51% [125, 166, 179, 74, 241]. При этом курсы лекарственного лечения проводятся до лучевой терапии и в ее процессе.

Активный поиск наиболее эффективных программ и режимов химиотерапии в лечении местно-распространенного рака слизистой полости рта в настоящее время является одной из актуальных проблем.

Ряд ученых проводят химиотерапию как в предоперационном, так и в послеоперационном периоде [132, 78, 16, 28, 148, 149, 164, 238].

В последнее время изучаются эффективность одновременной химиолучевой терапии на фоне терморрадиотерапии и других потенцирующих методов лечения [68, 226].

С. В. Оболенский [111] указывает на то, что одним из пепаратов, обладающих дезинтоксикационным, антигипоксическим, антиоксидантным действием обладает препарат «Реамбирин» (сбалансированный полиионный раствор с добавлением сукцината натрия). Основной фармакологический эффект препарата обусловлен способностью усиливать компенсаторную активность аэробного гликолиза, снижать степень угнетения процессов в цикле Кребса в дыхательной цепи митохондрий клеток с увеличением внутриклеточного фонда макроэнергетических соединений аденозинтрифосфата (АТФ) и креатининфосфата (КФ) и стабилизацией гепатоцитов, кардиомиоцитов и других клеток организма.

Чрезвычайно чувствительными к разрушающему действию цитостатических препаратов и облучения являются слизистые оболочки [174, 175, 246, 211, 215, 207]. Частота патологии слизистой оболочки полости рта у пациентов с онкологическими заболеваниями головы и шеи очень высока и достигает

90%, даже в условиях проведения стандартного комбинированного лечения, колеблясь в очень широких пределах [20, 206, 253, 241].

Патологические процессы различного генеза в той или иной форме проявляются в изменениях слизистой оболочки, твердых тканей и пульпы зубов [14, 97, 98, 99, 245, 246, 215, 210, 256, 199].

В настоящее время все больше и больше стоматологических клиник, включая педиатрические, имеют дело с пациентами, которые перенесли, переносят или будут переносить специальное противораковое лечение в будущем. При этом практически все антинеопластические вещества стоматотоксичны, т. е. способствуют возникновению побочных клинических эффектов в полости рта, таких как: ксеростомия, дисгевзия(извращение вкуса), повышение чувствительности зубов(фантомная зубная боль), кровоточивость десен, изъязвление слизистой, герпетические, бактериальные или грибковые мукозиты [55, 213, 260, 255, 226]. Значительные нарушения функций в полости рта могут быть настолько выраженными, что становится невозможен прием пищи, появляется сильная постоянная боль, развиваются инфекционные осложнения.

В связи с этим особую актуальность приобретают программы по разработке мероприятий профилактики и корригирования этих побочных стоматологических осложнений.

Многие отечественные и зарубежные авторы [100, 84, 83, 90, 88, 194, 244, 252, 253, 209] считали, что первично вследствие поражения сосудов и микроциркуляторных расстройств возникают дистрофические изменения тканей парадонта, а микрофлора полости рта на фоне сниженной барьерной функции парадонта вызывает воспалительный процесс, который при наличии первичной дистрофии способствует прогрессированию деструктивных изменений парадонтальных тканей.

Особое значение в этиологии развития осложнений в ротовой полости, на что указывает Лукиных Л. М. [95,96], имеет слюна (ее состав и свойства, ско-

рость секреции, влияющая на накопление зубного налета, ее химический состав, кальцификация).

А.Д Гетьман [46, 47] и Е.Н. Кологривова [81] показали, что слюнные иммуноглобулины, адсорбируются на бактериях, обитающих в полости рта, действуют по принципу антитело – антиген. Секреторный Iq A из околоушной железы действует агглютинирующе на поверхность определенных микробов. Она установила, что слюна из околоушной слюнной железы содержит антитела, которые разрушают бактерии полости рта.

По мнению С. Б. Алиевой и соавт. [63, 125, 189] и М. М Пожарицкой [130], не первичная биологическая активность эндотоксинов, а циркуляция выработанных ими антител (комплексов) имеет значение в нарушении реакции тканей. Как полагает Л. И. Егорова [66] при проведении химиотерапии в составе цемента появляются дендраты белков эмали, которые могут быть антигенами и вызвать аутоиммунный ответ.

С помощью электронной микроскопии в тканях десны человека, поврежденных эндотоксином. А.А.Тугулукова [172] и Zlotov J. M. et al. [262] наблюдали своеобразную дегрануляцию полиморфноядерных лейкоцитов, сопровождающуюся выталкиванием лизосом из клеток. Ферменты и другие продукты лизосомного происхождения вступают во взаимодействие с окружающими структурами, что, по его мнению, приводит к нарушению проницаемости гистогематических барьеров, вызывая или усиливая явление альтерации.

Ими было показано, что слюнные иммуноглобулины, адсорбируются на бактериях, обитающих в полости рта, действуют по принципу антитело – антиген.

Секреторный IqA из околоушной железы действует агглютинирующе на поверхность определенных микробов [153]. Было установлено, что слюна из околоушной слюнной железы содержит антитела, которые разрушают бактерии полости рта.

А.Д Гетьман [45, 46] доказал, что ферменты и другие продукты лизосомного происхождения вступают во взаимодействие с окружающими структурами, что, по его мнению, приводит к нарушению проницаемости гистогематических барьеров, вызывая или усиливая явление альтерации.

Обобщая вышеизложенное, можно заключить, что использование химиотерапии в самостоятельном режиме неэффективно. Химиотерапия должна быть включена как компонент комбинированного или комплексного лечения, где ведущую роль играет оперативное вмешательство.

В подобной ситуации необходимо создание стандартов терапии, определяющих оптимальные алгоритмы проведения такого лечения и способствующих минимизации побочных эффектов этого лечения.

1.1.3. Хирургическое лечение. Основные методы профилактики со стороны полости рта

Слизистая оболочка полости рта и подлежащие ткани представляют анатомически сложную область, что обуславливает специфичность клинического течения и лечения развивающихся здесь опухолей. Согласно данным литературы, результаты существующих методов лечения остаются неудовлетворительными, а 5-летняя продолжительность жизни больных не превышает 12-40% для всех стадий [147, 128, 18, 78, 186, 122, 123, 164, 152, 233, 207, 263].

Согласно литературным данным [145, 97, 229, 235, 248, 249] местные рецидивы рака органов полости рта после радикальных методов лечения выявляются в 25-40% наблюдений.

Неудовлетворительные результаты лечения этой категории больных заставляют разрабатывать комбинированные и расширенные операции [147, 128, 138, 1, 129, 109, 200, 213, 261, 203], которые являются травматичными, приводят к выраженным функциональным и косметическим нарушениям и требуют дополнительных реконструктивных мероприятий.

Опыт отечественных и зарубежных авторов показывает, что при расширении границ хирургических вмешательств по поводу местно-распространенных злокачественных опухолей создаются предпосылки для лечения больных, ранее считавшихся неоперабельными [174, 175, 85, 102, 247, 249].

В челюстно-лицевой области расширение оперативных вмешательств связано с определенными трудностями, обусловленными, прежде всего, образованием послеоперационных раневых дефектов, возможность закрытия которых имеет свои пределы. Кроме того, после радикальных операций по поводу местно-распространенных злокачественных опухолей челюстно-лицевой области и шеи возникают обезображивающие изъяны, ведущие к нарушению ряда важных функций, в частности, акта глотания, жевания, речи, дыхания [30, 31, 32, 137].

В связи с этим встает необходимость в реабилитации этих больных, возвращению их к обычному образу жизни и труду. Этого можно достигнуть с помощью пластических операций [102, 247].

В настоящее время применяются различные виды пластики: лоскуты на питающих ножках, филатовский стебель, свободный кожный трансплантат, пластика местными тканями, пересадка васкуляризированных комплексов тканей и др. [180, 166, 143, 147, 144].

Все они имеют определенные недостатки, которые особенно проявляются у больных, подвергнутых ранее лучевому воздействию и химиотерапии, когда развивается склероз сосудов, фиброз тканей, поражается нервная ткань, клетки паренхимы миофибробластов [24, 129, 207, 213, 229].

Поэтому при лечении больных раком слизистой оболочки полости рта приходится решать несколько сложных задач, в том числе замещение больших по объему дефектов костной ткани, выполнение пластики окружающих мягких тканей, улучшения кровообращения окружающих тканей, подавление раневой инфекции [127, 41, 144, 146, 102, 255, 203, 247].

Все способы пластического замещения дефектов челюстно-лицевой области можно разделить на два вида: операции, при которых пластика дефектов производится непосредственно сразу же после удаления опухоли и отсроченная пластика [147, 148, 235, 200, 258].

В настоящее время появилось много работ, посвященных применению полихимиотерапии и оперативного метода сразу после нее. Большинство из них посвящено применению химиолучевой терапии с последующей, как правило, комбинированной операцией [144, 146, 149, 205, 261, 221].

Схемы и режимы проведения лекарственной терапии приводятся самые разнообразные, а показатели выживаемости практически одинаковы [263].

Последующие исследования, благодаря видимо разным методическим подходам, так же не внесли ясности в существующую проблему.

Так И.С. Романов и соав. [148] публикуют сравнительные результаты лечения 78 пациентов, которым перед операцией проводилась лучевая терапия, химиотерапия и химиолучевая терапия. Хирургические вмешательства носили комбинированный характер с резекцией нижней челюсти и одномоментным выполнением реконструктивно-пластических операций. Двухлетнее излечение достигнуто у 60% больных. Авторы считают, что применение перед операцией консервативных методов лечения в сочетании с радикальным хирургическим вмешательством и одномоментным выполнением реконструктивно-пластических операций значительно улучшает ближайшие и отдаленные результаты лечения.

Хотя, ряд авторов [125, 154, 156, 200, 257, 207, 247, 249] отмечают и то, что использование только лекарственной терапии до операции выгоднее, чем лучевой, так как сохраняется более четкая ориентировка в тканях.

Использование полихимиотерапии после оперативного лечения местнораспространенного рака органов полости рта широко освещалось в литературе в 1985-1989 годах. В настоящее же время большинство авторов считают это необходимым мероприятием [144, 146, 149, 229, 205, 213, 207, 261, 196].

При этом почти все авторы говорят о высокой токсичности практически всех схем лекарственного лечения, используемого после операции, и указывают на большое число местных осложнений [31, 30, 144, 148, 149, 125, 189, 94, 200, 207, 247].

У подавляющего числа больных местно-распространенным раком слизистой оболочки полости рта применяется сочетание хирургического метода с лучевым, причем при T4, в нашей стране нередко используется только лучевой метод с паллиативной целью [183, 213].

Мнение о целесообразности сочетания лучевой терапии и операции при раке органов полости рта III и IV стадий разделяют большинство авторов [22, 27, 137, 154, 155, 156, 162, 247].

В 70-х годах некоторые авторы утверждали, что убедительным преимуществом хирургического лечения на I этапе является то, что имеется возможность четко определить распространенность опухоли.

Но в последующем данная точка зрения не поддерживалась, особенно в нашей стране, так как многие считали, что предоперационное облучение вызывает помимо уменьшения массива опухоли девитализацию клеток и служит профилактикой микрометастазов [24, 79, 129, 205, 258]. Этому же взгляду придерживался и И. В. Решетов [146, 147], который приводит данные о выздоровлении 66% больных при стандартном комбинированном лечении. Подобное мнение было в нашей стране настолько преобладающим, что в выпущенных в 1985 году рекомендациях по лечению рака органов полости рта для онкологических диспансеров, лучевая терапия на первом этапе лечения считалась обязательной.

За рубежом идея операций на первом этапе находит свое дальнейшее развитие [229, 257, 213, 207]. Но имеются расхождения во взглядах на величину дозы послеоперационного облучения. Ряд авторов считает, что 40-45 Гр является оптимальной послеоперационной дозой [203, 221]. По их мнению этого достаточно, чтобы снизить частоту рецидивов рака органов полости рта с 31, 5

(после только операции) до 5, 5%. Другие авторы [79, 144, 258, 202, 221] привели аналогичные данные при тех же дозах облучения. После комбинированных резекций выживаемость равна 60%. В других же сообщениях при дозе облучения после операции в 40-45 Гр 5-летняя выживаемость больных раком дна полости рта колеблется от 32 до 47%, при раке языка - от 9% (корень) до 34% (подвижная часть) [148,149, 200, 257, 207].

Видимо, учитывая эти факторы, ряд авторов [113, 192, 206, 249] рекомендуют доводить дозу облучения до 66 Гр. Так, у 76 пациентов, при дозе послеоперационного облучения 40-45 Гр рецидивы реализовались у 30% больных, а при дозах 60-66 Гр всего 10%. Подобная точка зрения поддерживается в других сообщениях [79, 215, 258], где указывается, что даже при задержке послеоперационного облучения на 6 недель и более при дозе 60-65 Гр реализуются рецидивы у 12% больных тогда, как при начале облучения через 3-4 недели и в дозе 40-45 Гр последние имеют место у 22% пациентов.

В зарубежной литературе под органосохраняющими методами лечения рака головы и шеи, прежде всего, понимают консервативные методы лечения, в том числе радиохирургическое и криогенное. В том случае, когда выполняется операция, к функциональным методам лечения, прежде всего, относят выполнение реконструктивных операций [128, 129, 89,148, 185,149, 229, 213, 261, 202, 203].

Все указанные авторы улучшение функциональных и косметических результатов, а также улучшение психосоматического состояния больных после хирургического лечения рака органов полости рта связывают именно с первичной пластикой. Причем, подобная точка зрения сохраняется и до настоящего времени [187, 239].

Но каким же должен быть объем вмешательства на первичном очаге при органосохраняющей операции?

Внедрение новых методов - неоадьювантной химиотерапии и терморрадиотерапии позволило улучшить результаты лечения больных раком III и IV

стадий даже при самостоятельном их применении. Учитывая их эффективность, правомочно возникает мысль о сочетании их с хирургическим методом и, что особенно важно, с выполнением после них органосохраняющих операций [30, 31].

Однако показания к последним после использования лекарственной терапии, термордиотерапии, а также применения подобных операций на первом этапе лечения практически не разработаны [74].

Подытоживая вышеизложенное, можно сделать заключение о том, что лечение местно-распространенного рака слизистой полости рта является сложной проблемой клинической онкологии. Разработка не только новых методов специального лечения, но и методик профилактики осложнений позволяет улучшать их результаты. Профилактика и лечение этих осложнений является одним из приоритетных направлений современной онкологии и смежных с ней специальностей.

1.2. Стоматологические осложнения комбинированного и комплексного лечения рака слизистой оболочки полости рта

Важнейшими факторами развития осложнений в полости рта является зависимость их от разовых, суммарных доз ионизирующего излучения и противоопухолевых препаратов, путей, и, главное, режимов их введения [6, 4, 5, 262, 260, 127, 199, 110].

Следует особо подчеркнуть, что эти осложнения нередко отягощают состояние больных, так как сопровождаются сильной болезненностью полости рта – самостоятельной и при попытке прожевать и проглотить пищу [175, 215, 260]. В некоторых случаях они приобретают особо тяжелое течение за счет присоединения инфекции [106, 103, 98, 101, 244, 228].

В настоящее время доказано действие цитостатиков в сочетании с лучевой терапией на иммунную систему от незначительной депрессии иммунитета, до

значительного подавления в некоторых случаях иммунной системы [174, 34, 116, 243].

Здесь большую роль играют не только особенности структуры цитостатиков, но и применяемые в клинике их дозы и режимы клинического применения [139, 28, 192].

В литературе при проведении противоопухолевой терапии приводятся значительно отличающиеся данные о гемморагических осложнениях в полости рта – от 13,6% [34, 116, 255] до 77% [253] и даже 87% [189, 194, 192]. Это можно объяснить тем, что такой разброс зависит как от контингента обследуемых больных, получающих различную по интенсивности терапию, так и тактики проведения профилактических и лечебных мероприятий. Ведь помимо основной причины кровоточивости – тромбоцитопении, в развитии гемморрагического синдрома участвуют гипофибриногенемия, недостаточность витамина К, травма, ДВС-синдром, грибковые и вирусные инфекции и т. д. [74, 224]. Поэтому профилактика этих осложнений должна начинаться еще до начала специального лечения [226].

Все это позволяет понять важность и сложность изучаемой проблемы, в которой остается еще много неясных и неоднозначно трактуемых вопросов.

Работами многих авторов научно доказано, что при проведении химиолучевой терапии возникают нарушения адаптаций основных функциональных систем, составляющих основу для формирования сопутствующих патологических состояний в организме [232]. Научные достижения, полученные в экспериментальных и клинических исследованиях подтвердили, что при лечении онкологических больных развивается ряд метаболических и сосудистых нарушений и иммунологических реакций, в результате которых утяжеляется течение целого ряда заболеваний [57, 13, 15, 141, 140, 42, 163].

Взаимосвязь между методикой проведения специального онкологического лечения и состоянием органов полости рта связана с нарушением гемодинамики, метаболизмом, иммунологическими и нейрорегуляторными нарушениями

в организме [35, 136, 94]. Частота возникновения и распространения кариеса и заболеваний пародонта увеличивается, а течение их становится более агрессивным.

Важное значение в развитии воспалительных заболеваний слизистой оболочки полости рта, заболеваний зубов и тканей пародонта у данного контингента больных имеет усиление патогенного влияния микрофлоры, развивающееся на фоне снижения иммунологической реактивности организма [170, 139, 34, 116, 108]. В тоже время многочисленные клинические, микробиологические, патобиохимические и иммунологические аспекты возникновения и развития кариеса и заболеваний пародонта у больных со злокачественными заболеваниями полости рта остаются и до настоящего времени мало изученными.

Становится очевидным, что у этого контингента больных на фоне специального лечения частота поражений кариесом зубов и тканей пародонта достигают 90% [177, 179, 77]. Это во многом обусловлено специфическими процессами в тканях полости рта –поражением сосудистой системы, снижением местных иммунных реакций, поражением тканей зубов и пародонта, ухудшением гигиенического состояния полости рта, резорбцией костной ткани за счет нарушения процессов деминерализации твердых тканей зубов, воспалительно-деструктивных процессов в тканях пародонта, активностью метаболических процессов [170, 40, 130, 119, 60]. Усугубляет тяжесть течения кариеса и заболеваний пародонта то, что процессы деминерализации, деструкции и резорбции в твердых тканях зубов и челюстных костях сочетаются с нарушениями в системе микроциркуляции [71, 83, 223, 254]. На формирование клинической картины при кариесе и заболеваниях пародонта последовательно влияют микроорганизмы зубного налета, нарушение микроциркуляторного гемостаза, дисбаланс системы перекисного окисления липидов, нарушение регионарной гемодинамики [13, 14].

В работах некоторых авторов указывается роль распространенности и объема зубных бляшек и камней в механизмах прогрессирования заболеваний пародонта и кариеса на фоне химиолучевой терапии за счет усиления бактериальной колонизации и инвазии бактерий [174, 73, 175, 7].

Определенное значение в этом процессе отводится ротовой жидкости (слюне), т. к. ее состав, свойства, скорость секреции влияют на накопление зубного налета, его химический состав, кальцификацию [45, 46, 40]. В слюне растворяется часть пищевых веществ, а ее ферменты расщепляют часть углеводов и пептидных связей, которые способствуют размножению бактерий и быстрому образованию зубного камня. Следует отметить, что наличие глюкозы в слюне как жизненной среды для разных микроорганизмов полости рта у лиц с кариесом зубов и заболеваниями пародонта на фоне проводимого комбинированного и комплексного лечения – фактор, который осложняет эту патологию. Понижение щелочных резервов организма при мукозите также может способствовать повышенному отложению зубного камня [14, 170, 165].

При резком повышении микробной обсемененности полости рта в присутствии мощных раздражителей (токсины и ферменты, продуцируемые микроорганизмами), находящиеся в неактивном состоянии клеточные и гуморальные медиаторы и модуляторы воспаления резко активируются цитостатиками и лучевой терапией и проявляют повышенную ответную реакцию на наличие бляшек. Снижение слюноотделения и содержания антибактериальных факторов слюны влияет на состав микрофлоры полости рта, состояние зубов и тканей пародонта [117, 9, 174, 175, 5].

Имеющиеся в литературе сведения о состоянии твердых тканей зубов и пародонта у больных, получающих химиолучевую терапию, носят разноречивый характер. Но на сегодняшний день многочисленные научные данные, представленные в работах большинства авторов, позволяют констатировать, что при проведении химиолучевой терапии развиваются метаболические рас-

стройства, сосудистые нарушения и иммунологические реакции, в результате которых усугубляется течение заболеваний пародонта и твердых тканей зубов.

Принимая во внимание указанные выше лучевые повреждения, ряд авторов предлагают для защиты здоровых тканей полости рта прокладки из марли, резины, каучука, пластмассовые капы, свинцовые пластинки [92, 93 206]. Особый интерес вызывают работы, которые предлагают разработать мероприятия по централизации пучка излучения только на очаг [28, 134, 166], выбор рациональных доз и ритмов лучевого лечения [190, 192, 226, 233].

Все эти приемы, включая санацию полости рта, уменьшают, но не исключают развития осложнений со стороны костных структур и слизистой полости рта [167, 37, 38, 188, 107, 140, 194, 216, 253]. Поэтому планирование и дальнейшее совершенствование профилактических мероприятий при проведении лучевой терапии будет способствовать улучшению результатов лечения и качества жизни больных.

Осложнения в полости рта при проведении химиолучевой терапии тесно связаны с такими состояниями, как уже существующая внутрикостная патология: депульпированные зубы, выраженное заболевание пародонта тяжелой степени и слизистой оболочки полости рта [16, 159, 23, 34, 40, 135, 215].

Болезненные, инфицированные, генерализованные повреждения слизистой полости рта могут стать причиной прерывания специального лечения. Поэтому способность пациента переносить это лечение может быть значительно увеличена за счет улучшения состояния компонентов полости рта [48, 13, 43, 240].

Необходимость проведения хирургической санации полости рта может возникнуть до, в процессе или в отдаленные периоды после проведения лучевой терапии.

Многие авторы считают, что для профилактики лучевого остеомиелита большое значение имеют особенности проведения методик терапевтической,

ортопедической и хирургической санации полости рта в совокупности [92, 93, 21, 206].

В настоящее время хорошо известно, что для профилактики остеорадионекроза перед лучевой терапией опухолей слизистой оболочки полости рта должна быть проведена хирургическая санация полости рта [92].

Но, в клинической практике это положение, как правило, не соблюдается и возникает необходимость в удалении зубов в процессе или через различные временные сроки после окончания лучевого лечения.

В связи с этим актуальным в настоящее время является разработка методик хирургической санации полости рта в различные периоды проведения лучевой терапии и после её окончания с целью профилактики осложнений [236].

При проведении лучевой терапии злокачественных опухолей челюстно-лицевой области в зону облучения неизбежно попадают окружающие здоровые ткани (слизистая оболочка полости рта и глотки, слюнные железы, зубы, кости).

Многие авторы [13, 14, 173, 92, 93, 107, 42, 215, 217, 201, 254, 219, 240] для предупреждения осложнений или снижения остроты их протекания в период местной лучевой реакции проводят комплекс мероприятий. Он включает:

- полоскание полости рта слабыми дезинфицирующими растворами для удаления вязкой слюны, слизи, остатков пищи, зубного налета. При контрактуре нижней челюсти, болезненном и ограниченном движении языка проводят ирригации под давлением с помощью шприца.

- для снижения повышенной кислотности полости рта, появляющейся при воздействии ионизирующего излучения на ткани, используют щелочные полоскания, орошения, промывания полости рта теплыми растворами пищевой соды, щелочными минеральными водами.

- с целью полноценной регенерации тканей и образования рубца на месте бывшей опухоли используют коллагенсодержащие препараты «Эмпаркол» и «Ликозоль».

Исследования многих авторов [13,14, 157, 173,10, 21, 110, 210, 206, 240] показали, что плохое гигиеническое состояние полости рта (наличие кариозных зубов, корней, металлических коронок) значительно ухудшает течение местной лучевой реакции и, в ряде случаев, продолжение лечения становится невозможным.

Об обширных зонах некроза эмали и дентина после лучевого воздействия сообщил Г.М. Барер [13], который предложил термин «лучевой кариес».

По мнению Duncan M. [210] нет прямых доказательств непосредственного повреждающего воздействия излучения на зрелую эмаль и дентин зуба. В связи с этим решающая роль в послелучевых повреждениях твердых тканей зуба и развитии лучевого кариеса принадлежит количественным и качественным изменениям слюны. Уменьшение количества слюны ведет не только к ухудшению гигиены полости рта, но и снижению местного иммунитета.

И.Т. Сегень [157] и А.Д. Гетьман [46] полагали, что причиной разрушения зубов в случае лучевой терапии является нарушение фосфорно-кальциевого, углеводного обменов, а также снижение саливации. В фундаментальной работе Г.М. Барера [14] обобщены данные исследования более 300 зубов. Лучевой кариес, по его данным, развился через 4-6 месяцев после облучения. Лучевому кариесу предшествует обнажение корней зубов, что сопровождается острой болью от холодной и горячей пищи. На обнаженных корнях между десневым краем и шейкой зуба появляются коричневые пигментные пятна. В дальнейшем пигментация усиливается, поверхность зуба разрушается, кариозный процесс распространяется вглубь, иногда происходит безболезненное вскрытие полости зуба. Эти изменения в однокорневых зубах начинаются на контактных поверхностях, а у премоляров и моляров на вестибулярных и оральных.

Особенностью лучевого кариеса является наличие на неизмененных участках дентина хрящеподобной структуры. Лучевой кариес заканчивается без-

болезненным отломом коронки, чаще во время еды. Подобные явления описали В. К. Леонтьев [93] и Н. С. Нуриева Н. С. [110].

Е. В. Боровский [17, 18] и В. Д. Вагнер [25] обнаружили, что после лучевого лечения происходило не только интенсивное разрушение интактных зубов, но и резкое сокращение числа полноценных пломб.

При проведении дистанционной гамма-терапии злокачественных опухолей слизистой оболочки полости рта большие и малые слюнные железы неизбежно попадают в зону облучения [173, 130, 46, 45, 206, 217]. При этом происходят структурные изменения слюнных желез с нарушением их функции, что выражается в качественных и количественных сдвигах. Работы А. Д. Гетьман [45, 46] показали роль паротина в формировании лучевых осложнений через эндокринную систему. Качественные изменения проявляются в виде снижения рН слюны в кислую сторону и увеличение её вязкости в результате постлучевого распада клеточных структур и выведением их со слюной. Изменения в слюнных железах приводили к тому, что после короткого периода гиперсаливации наступало резкое угнетение слюноотделения. Секреторные клетки теряли свою способность секретировать слюну, что клинически проявлялось гипосаливацией, а в тяжелых случаях - полным её прекращением. Восстановление функции слюнных желез происходит медленно: от 6 месяцев до 1 года.

По данным Гетьман А. Д. [46] послелучевые патологические изменения околоушной слюной железы и ацинарных клеток у крыс, выявили четкую зависимость морфологических повреждений от величины дозы. Так, доза 4 Гр. вызывала минимальные изменения, а доза 64 Гр. - обширный некроз железы.

Современные исследования, представленные работами многих авторов свидетельствуют, что при проведении комбинированного и комплексного лечения на современном этапе частота возникновения и распространения кариеса и заболеваний пародонта увеличивается, а течение их становится более агрессивным [53, 158, 216, 207].

Важное значение в развитии воспалительных заболеваний слизистой оболочки полости рта, заболеваний зубов и тканей пародонта у данного контингента больных имеет усиление патогенного влияния микрофлоры, развивающееся на фоне снижения иммунологической реактивности организма. В то же время многочисленные клинические, микробиологические, патобиохимические и иммунологические аспекты возникновения и развития кариеса и заболеваний пародонта у больных местнораспространенным раком слизистой оболочки полости рта до настоящего времени мало изучены [132, 133, 40, 206].

Становится очевидным, что в случае этого заболевания при проведении химиолучевой терапии происходят специфические процессы в полости рта - поражение сосудистой системы, снижение местных иммунных реакций, поражение тканей зубов и пародонта, ухудшение гигиенического состояния полости рта, резорбция костной ткани [81, 110, 91, 160, 206].

Процессы деминерализации твердых тканей зубов, воспалительно-деструктивные процессы в тканях пародонта, обменные процессы в костной ткани тесно взаимосвязаны со структурно-функциональным состоянием костной системы, активностью метаболических процессов и интенсивностью минерализации зубов и костной ткани [174, 40, 118, 201]. Усугубление тяжести течения кариеса и заболеваний пародонта, процессы деминерализации, деструкции и резорбции в твердых тканях зубов и челюстных костях сочетаются с нарушениями в системе микроциркуляции. У больных с различной степенью тяжести генерализованного пародонтита нарушения регионарной гемодинамики связаны с преобладающими изменениями эластичности сосудистой стенки и тонуса сосудов [69]. При кариесе и заболеваниях пародонта на формирование клинической картины последовательно влияют микроорганизмы зубного налета, нарушение микроциркуляторного гемостаза, дисбаланс системы перекисного окисления липидов, нарушение регионарной гемодинамики [77, 196].

Сосудистые нарушения у больных, получающих химиолучевое лечение, развиваются за счет спастических изменений сосудов и капилляров, а также за

счет изменения функции самой крови (увеличение диаметра эритроцитов, анемии, лейкопении и др.).

В работах некоторых авторов [174, 175, 107, 201] в развитии кариеса и заболеваний пародонта важная роль отводится нарушениям гемодинамики и транскапиллярного обмена в околозубных тканях. Патологические процессы, характеризующиеся ускоренной деминерализацией зубных тканей, выраженными изменениями в десне, быстрым образованием пародонтальных карманов, прогрессирующей подвижностью зубов, по мнению исследователей, находятся в прямой зависимости от проведенных курсов химиотерапии и суммарной дозой облучения.

Особое значение в этиологии кариеса и заболеваний пародонта имеет слюна, т. к. ее состав, свойства, скорость секреции влияют на накопление зубного налета, его химический состав, кальцификацию [46]. В слюне растворяется часть пищевых веществ, а ее ферменты расщепляют часть углеводов и пептидных связей.

Слюна является естественной системой защиты полости рта в основном за счет значительного содержания количества кальция и фосфата, которые участвуют непосредственно в процессе реминерализации в зубах [151]. Она играет главную роль в защите зубов от действия кислот за счет наличия двух важных буферных систем – бикарбонатной и фосфатной. Бикарбонатный буфер играет важную роль в развитии кариеса за счет продлевания периода реминерализации уже деминерализированных участков зуба.

Хотя в настоящее время не вызывает сомнения, что в процессах возникновения кариеса зуба участвуют различные факторы, взаимодействие которых и определяет развитие очага деминерализации. Не последняя роль в этом процессе отводится количеству и качеству ротовой жидкости, количеству фтора, поступающего в организм [175, 110, 44, 206].

При проведении химиолучевой терапии всегда возникает ксеростомия.

Снижение слюноотделения и содержания антибактериальных факторов слюны влияет на состав микрофлоры полости рта, состояние зубов и тканей пародонта [13, 14, 110].

Таким образом, на сегодняшний день не вызывает сомнения существование связи между химиолучевой терапией и возникновением и развитием кариеса зубов и заболеваний пародонта.

По данным большинства авторов при раке слизистой оболочки полости рта от 53 % до 90 % больных нуждались в проведении специальных стоматологических мероприятий перед началом лучевой терапии [157, 69, 127, 174, 175, 110, 161, 206, 253, 215].

При этом объем этих мероприятий может быть самым разнообразным. Ряд публикаций указывали на то, что перед облучением необходимо удалять все зубы в полости рта [236], объясняя это тем, что на беззубых челюстях остеорадионекроз (ОРН) не развивается. Хотя сегодня известно, что возможно возникновение ОРН и на беззубой челюсти, что связано не только с высокой радиочувствительностью кости, но и с суммарной поглощенной дозой облучения и инфицированностью из распадающейся опухоли [206, 254].

Ряд авторов [11, 12, 86] изучали экспериментальный лучевой остеомиелит у собак после облучения нижней челюсти. При гистологическом исследовании ими было отмечено, что лучевым остеомиелитам были присущи вялые воспалительные реакции с преобладанием процессов деструкции и некроза, что характерно для воспаления, протекающего по гипоэргическому типу.

На необходимость удаления всех зубов перед облучением у больных со злокачественными заболеваниями слизистой полости рта указывали Руцкий Н. Ф. с соавт. (1996) (цитирую по Барер Г. М. [14], так как они через 2-5 лет теряли функциональное и эстетическое значение: коронки приобретали темный цвет, обламывались у шеек и являлись постоянным источником инфекции.

Cheng and Wang (1974) полагали, что все зубы нижней челюсти, если они были в зоне прямого пучка, необходимо удалять (цитирую по Гилеву А. В. [49]). Такого же мнения придерживались и другие авторы [51, 175].

Е. И. Гончарова [51] считала, что если в поле облучения попадают зубы верхней или нижней челюстей, их необходимо удалить с последующей альвеолэктомией на фоне антибиотикотерапии.

Cook (1952, 1963) пришел к выводу, что зубы, независимо от их состояния, должны быть удалены до облучения (цитирую по Сегень И. Т. [157]). Автор полагал, что необходимо дождаться полного заживления лунки до начала лучевого лечения.

До настоящего времени дебатировались вопросы проведения методик и объемов санационных мероприятий в полости рта [14, 157, 127, 175, 91, 176, 201, 206, 252]. До сих пор среди ученых нет единого мнения о сроках проведения этих мероприятий перед лучевым лечением, а так же по вопросу о необходимости удаления над- и поддесневого зубного камня, кюретаже пародонтальных карманов, необходимости накладывания швов на лунку после удаления зубов и т. д. Хотя большинство авторов [15, 157, 69, 194, 206, 196] рекомендовали проводить хирургическую санацию полости рта перед лучевой терапией на фоне парентерального введения антибиотиков широкого спектра действия.

По мнению ряда авторов, удаление зубов в ранние сроки после лучевой терапии без массивной антибиотикотерапии являлось основной причиной развития ОРН [119, 215].

На большое значение стоматологической подготовки больных со злокачественными опухолями слизистой оболочки полости рта указывал Дымников А. Б. [65]. И одним из главных вопросов, по его мнению, является необходимость определиться до лучевой терапии с металлическими конструкциями, расположенными в полости рта. Барер Г. М. [13, 14] на основании экспериментальных исследований убедительно доказал что, металлические коронки, пломбы из амальгамы, которые, попадая в прямой пучок излучения, становятся вторич-

ными излучателями, существенно повышающими дозу в прилегающих участках слизистой оболочки (на 7,5 % - 33% от полученной очаговой дозы). И. Т. Сегень [157] и Н. С. Нуриева [110] придерживались такого же мнения.

Таким образом, постоянный динамический контроль за больным со стороны онколога должен осуществляться совместно с наблюдением стоматолога, что особенно важно в первые два года после радиооблучения. По мнению П.А. Исаева [119] этот контроль необходимо проводить в первые 6 месяцев после облучения один раз в 2 месяца, в дальнейшем - 2 раза в год в течение 4-5 лет. О необходимости тесного и постоянного сотрудничества между врачами радиотерапевтами, стоматологами и ЛОР-врачами указывал Г. М. Барер и соавт. [13,14].

Завершая анализ литературных данных, касающихся проблем осложнений химиолучевой терапии злокачественных опухолей слизистой оболочки полости рта, следует признать, что опубликованные данные носят разноречивый характер и могут явиться предметом дискуссий, а разработка наиболее эффективных подходов к профилактике и лечению этих осложнений остается актуальной задачей.

Однако до настоящего времени среди стоматологов и онкологов нет единого мнения о наиболее рациональных методиках ведения этих больных как до начала специального онкологического лечения и в процессе его, так и в период их реабилитации.

Все это явилось основанием для проведения данного исследования, где рассматриваются вопросы организации квалифицированного стоматологического сопровождения на все этапах комбинированного и комплексного лечения больных со злокачественными заболеваниями полости рта.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Общая характеристика больных

В основу настоящей работы положены наблюдения за 320 больными местно-распространенным раком слизистой полости рта, находившихся на лечении в Астраханском областном онкологическом диспансере и пролеченных в городских стоматологических поликлиниках №3 и №4 города Астрахани с 2003 по 2013 годы.

Распределение больных по полу и возрасту представлено в таб. 1.

Таблица 1

Распределение больных по полу и возрасту

Возраст	Мужчины	Женщины	Всего	
			Кол-во	%
До 30 лет	6	2	8	2,5
30-39	24	4	28	8,7
40-49	99	5	104	32,5
50-59	115	9	124	38,8
60 лет и старше	44	12	56	17,5
Всего	288 (90,0%)	32 (10,0%)	320	100

Среди больных, включенных в исследование, отмечено значительное преобладание мужчин 288 (90,0%) над женщинами (10,0%). Наибольшую группу составили больные в возрасте от 40 до 59 лет – 228 (71,3%), т. е. лица трудоспособного возраста. Локализация первичной опухоли представлена в таб. 2.

Таблица 2

Распределение больных по полу и локализации опухоли

Локализация опухоли	Мужчины	Женщины	Всего	
			Кол-во	%
Язык	142	20	162	50,6
Дно полости рта	102	4	106	33,1
Прочие отделы полости рта	44	8	52	16,3
Всего	288(88,9%)	32(11,1%)	320	100,0

Указанные в таблице данные свидетельствуют о том, что наиболее частой локализацией опухоли были: язык и дно полости рта. Среди прочих локализаций были опухоли ретромолярной области (32 пациента), у 14 больных опухоль располагалась в области альвеолярного отростка нижней челюсти, у 6 – в области щеки.

Опухоли подвижной части языка имели место у 50% больных, задней трети - у 24%, корня - у 15%. Тотальное поражение опухолью подвижной части языка имело место у 11% пациентов.

Преимущественное поражение передних отделов при раке слизистой оболочки дна полости рта имело место у 19, 7% больных, боковых – у 11, 3%, заднебоковых – у 7% и сочетанное поражение переднебоковых отделов у 62% пациентов. Опухоль преимущественно вовлекала в процесс 2 или 3 отдела полости рта.

Так, распространение опухоли на соседние органы при раке языка отмечено у 39, 4% больных, дна полости рта - у 67,6%. У 12 из 14 больных раком альвеолярного отростка нижней челюсти имела место костная деструкция. Последняя отмечалась у 8 больных раком ретромолярной области.

Согласно Международной классификации TNM от 2011 года распределение больных по стадиям было следующее: у 306 (78,5%) опухоль соответствовала символу T3 и у 84 (21,5%) – символу T4 (таб. 3).

Таблица 3

Распределение больных по локализации опухоли в зависимости от распространения рака

Локализация Опухоли	T3		T4		Всего	
	К-во	%	К-во	%	К-во	%
Язык	150	92,6	12	7,4	162	50,6
Дно полости рта	86	81,1	20	18,9	106	33,1
Альвеолярный отросток	2	14,3	12	85,7	14	4,4
Ретромолярная область	22	68,7	10	31,3	32	10,0
Щека	4	66,7	2	33,3	6	1,9
Итого	264	82,5	56	17,5	320	100

Отметим, что среди больных раком языка у 85,1% опухоль соответствовала символу T3, а наибольшая часть пациентов с символом T4 наблюдалась при локализации опухоли в области альвеолярного отростка (87,5%).

Наибольшую часть больных составили пациенты, у которых опухоль соответствовала символу T3 – 264 (82,5%).

У большинства больных, наряду с обширным местным поражением, диагностированы увеличенные регионарные лимфатические узлы шеи, которые были обязательно верифицированы морфологически. Для этого использовалась пункция под УЗИ-контролем.

У 97,9% пациентов опухоль морфологически была представлена плоскоклеточным раком. У 6(1,9%) больных был аденокистозный рак, а у 2(0,6%) – мукоэпидермоидный.

Высокодифференцированный рак (I степень злокачественности) выявлен у 15% больных, умереннодифференцированный (II степень злокачественности) – у 59%, слабодифференцированный (III степень злокачественности) – у 25% пациентов и у 1% - низкодифференцированный рак. У 6 больных не удалось четко установить степень злокачественности опухолей (они получали лучевое лечение в самостоятельном плане).

Распределение больных в зависимости от формы роста опухоли было следующим. Экзофитные опухоли имели место у 64 (20,0%) больных, эндофитные у 212 (66,2%) пациентов, опухоли смешанной формы роста были у 44 (13,8%).

План лечения всем больным с местно-распространенным раком слизистой полости рта вырабатывался комиссией в составе химиотерапевта, радиолога, хирурга и стоматолога. При планировании проведения стоматологического сопровождения этим больным, находящимся на этапах лечения, необходимо помнить, что такие больные требуют к себе особого подхода, который должен включать в себя тщательное клиническое, рентгенологическое и морфологиче-

ское обследование. При этом учитываются такие факторы, как локализация опухоли, сопутствующая патология, этап лечения, на котором планируется проведение определенных методов стоматологического сопровождения. Все это направлено на снижение возможных осложнений, как в процессе, так и после лечения и улучшения качества жизни таких пациентов.

Составлялся протокол стоматологического обследования и профилактического лечения, который включал в себя следующее:

- 1) тщательный сбор стоматологического анамнеза;
- 2) панорамная рентгенография (ортопантомограмма);
- 3) полная серия прицельных рентгенограмм для пациентов с зубами;
- 4) обследование пародонта.

2.2. Материалы исследования

Материалом настоящего исследования послужили данные результатов лечения 320 больных с местнораспространенным раком слизистой оболочки полости рта. Основанием для выбора пациентов было наличие местнораспространенного злокачественного новообразования слизистой оболочки полости рта и планируемое, соответственно, комплексное лечение опухоли, возраст от 18 до 74 лет, информированное добровольное согласие на участие в исследовании. Все пациенты были разделены на 2 группы. Основным критерием включения пациентов в I или II группу было наличие справки (для пациентов I группы) о санации полости рта из стоматологического учреждения города или области, или ее отсутствия (для пациентов II группы). Критериями исключения считались отказ больных от участия в исследовании, наличие тяжелой сопутствующей соматической патологии и психических заболеваний.

Данное исследование, соответствовавшее положениям Хельсинской декларации всемирной медицинской ассоциации последнего пересмотра (Эдинбург, Шотландия, октябрь 2000 г.), было одобрено этическим комитетом ГБОУ ВПО Саратовским ГМУ им В. И. Разумовского Минздрава России. В I группу

были включены 196 пациентов, которые до начала лечения осматривались стоматологом и которым до, в процессе комбинированного или комплексного лечения и после его окончания выполнялась подготовка к специализированному лечению, стоматологическое сопровождение по разработанной нами схеме. II группа (группа сравнения) была сформирована из 124 пациентов, которые до специального лечения стоматологом не осматривались и получали стоматологическую помощь в процессе комбинированного или комплексного лечения и после его окончания.

2.3. Методы исследования оценки общего состояния больных

Обследование больных осуществлялось врачами-онкологами Астраханского областного онкологического диспансера, стоматологических поликлиник № 3 и №4 г. Астрахани.

Для анализа тяжести развившихся осложнений нами оценивалось исходное состояние пациентов. С этой целью нами определялся общий статус (Performance status) по индексу Карновского (0-100 баллов) или шкале ECOG (0-4 балла) (табл. 4, 5).

Таблица 4

Распределение и оценка статуса пациентов с местнораспространенным раком слизистой оболочки полости рта по индексу Карновского

Характеристика состояния	Количество пациентов		Баллы	Оценка
	Основная группа (n=196)	Группа сравнения (n=124)		
Нормальная физическая активность, больной не нуждается в специальном уходе	-	-	100 баллов	Состояние нормальное, нет жалоб и симптомов заболевания
	76 (39%)	43 (35%)	90 баллов	Нормальная активность сохранена, но имеются незначительные симптомы заболевания
	31 (16%)	24 (19%)	80 баллов	Нормальная активность возможна при дополнительных усилиях, при умеренно выраженных симптомах заболевания

Ограничение нормальной активности при сохранении полной независимости больного	48(24%)	32 (26%)	70 баллов	Больной обслуживает себя самостоятельно, но не способен к нормальной деятельности или работе
	21 (10%)	16 (12%)	60 баллов	Больной иногда нуждается в помощи, но в основном обслуживает себя сам
	20(9%)	9 (7%)	50 баллов	Больному часто требуется помощь и медицинское обслуживание
Больной не может обслуживать себя самостоятельно, необходим уход или госпитализация			40баллов	Большую часть времени больной проводит в постели, необходим специальный уход и посторонняя помощь
			30 баллов	Больной прикован к постели, показана госпитализация, хотя терминальное состояние не обязательно
			20 баллов	Сильные проявления болезни, необходима госпитализация и поддерживающая терапия
			10 баллов	Умиравший больной, быстрое прогрессирование заболевания
			0 баллов	Смерть

Примечание.

Статистически значимых различий по критерию Манна-Уитни между группами не выявлено

ЕС СЮ 2 (50-60 баллов) ЕСОв 1(70-80 баллов)

ЕССЮ 0(90-100 баллов)

Специальное лечение больных обеих групп осуществлялось согласно установленным стандартам лечения злокачественных новообразований после утверждения плана на врачебной конференции, в состав которой обязательно входили радиолог, химиотерапевт, хирург-онколог, стоматолог. Общее обследование пациента проводили по традиционной схеме, включавшей в себя общеклинические и биохимические анализы, консультацию терапевта, анестезиолога и других специалистов.

Распределение и оценка статуса пациентов
с местнораспространенным раком слизистой оболочки полости рта
по шкале ECOG

Оценка	Количество пациентов		Характеристика состояния
	Основная группа (n =196)	Группа сравнения (n =124)	
0	77 (39%)	43 (35%)	Больной полностью активен, способен выполнять все то, что делал до заболевания (90 - 100 баллов по шкале Карновского)
1	78 (40%)	56 (45%)	Больной не способен выполнять тяжелую, но может выполнять легкую или сидячую работу (например, легкую домашнюю или канцелярскую работу, 70 - 80 баллов по шкале Карновского)
2	41 (19%)	25(20%)	Больной лечится амбулаторно, способен к самообслуживанию, но не может выполнять работу. Более 50% времени бодрствования проводит активно - в вертикальном положении (50 - 60 баллов по шкале Карновского)
3			Больной способен лишь к ограниченному самообслуживанию, проводит в кресле или постели более 50% времени бодрствования (30-40 баллов по шкале Карновского)
4			Инвалид, совершенно не способен к самообслуживанию прикован к креслу или постели (10-20 баллов по шкале Карновского)

При выявлении сопутствующей терапевтической патологии рекомендовалось соответствующее обследование и медикаментозная коррекция в зависимости от тяжести нарушений. Для уточнения стадии заболевания применялся комплекс уточняющей методики лучевой диагностики (рентгенография, КТ, МРТ и др.).

2. 4. Алгоритм оценки исходного стоматологического состояния пациента

При первичном обращении больных определяли исходное стоматологическое состояние пациентов. Для этого определяли на первом этапе индекс гигиены и индекс КПУ (кариес, пломба, удаленный).

При собеседовании с пациентом выяснялись жалобы, и собирался анамнез заболевания с уточнением вредных привычек, аллергических реакций, сопутствующих и перенесенных заболеваний и т. д.

Объективное обследование начинали с осмотра кожных покровов лица и шеи, слизистой оболочки полости рта. При этом обращали внимание на их цвет и изменения конфигурации лица. Осмотр полости рта выполнялся в определенной последовательности, и начинался с изучения преддверия полости рта. Обращалось внимание не только на цвет, но и увлажненность слизистой оболочки. Затем при помощи зеркала осматривалась внутренняя поверхность щек, язык и т. д. Определялся вид прикуса и выполнялся осмотр слизистой полости рта. При этом отмечались наличие гиперемии, отека, кровоточивости, десквамации, изъязвления. Осматривались выводные протоки слюнных желез, наличие и количество выделяемого из них секрета.

Алгоритм обследования органов и тканей полости рта проводился по разработанной ВОЗ методике (Женева, 1997), тщательно фиксируя все имеющиеся изменения с обращением внимания на наличие отложений над- и поддесневых зубного камня, налета (бляшки). Отмечалась зубная формула, и результаты комплексного обследования регистрировали в форме № 043/у.

Для объективной оценки гигиенического состояния полости рта проводили определения упрощенного индекса гигиены, или просто – гигиенического индекса.

Этот индекс, предложенный J. C. Green, J. R. Vemillion [1964], применяли для определения количества зубного налета и зубного камня на щечной поверхности первых верхних моляров, язычной поверхности первых нижних мо-

ляров и губной поверхности верхних резцов. Зубной налет выявляли окрашиванием раствором Шиллера - Писарева. Наличие зубного камня определяли визуально и с помощью стоматологического зонда.

Для оценки зубного налета и зубного камня использовали следующие кодировки и критерии:

0 - нет налета и наддесневого зубного камня;

1 – определяется зубной налет/наддесневой зубной камень, покрывающий не более 1/3 поверхности зуба;

2 – определяется зубной налет/ наддесневой зубной камень, покрывающий более 1/3, но менее 2/3 поверхности зуба;

3 - определяется зубной налет/ наддесневой зубной камень, покрывающий более 2/3 поверхности зуба.

Индекс вычисляется по следующей формуле:

$ИГ = \Sigma \text{баллов} / \text{количество обследуемых зубов}$

Интерпретация величины индекса представлена в таблице 6.

Таблица 6

Интерпретация гигиенического индекса

Значение индекса гигиены	Оценка индекса гигиены	Оценка гигиены полости рта
0 - 0,6	Низкий	хорошая
0, 7- 1,6	средний	удовлетворительная
1, 7- 2,5	высокий	неудовлетворительная
>2,6	очень высокий	плохая

В норме ИГ не должен превышать 1,0.

Измерение глубины пародонтальных карманов проводили по методике А. И. Грудянова [1998] и рекомендациям ВОЗ [1989]. Для измерения глубины и топографии пародонтальных карманов использовали пуговчатый градуированный пародонтологический зонд. Глубину зубодесневого и пародонтального кармана определяли обычным образом – от десневого края до дна основания

пародонтального кармана, величину деструкции и степень тяжести процесса – от эмалево-цементной границы шейки зуба до дна основания кармана каждого зуба. Измерения проводили с медиальной, дистальной, наружной и внутренней поверхностей, сила давления не превышала 20 г (при помещении кончика зонда под ноготь большого пальца руки наблюдается побеление). Учитывали наиболее глубокие измерения.

4. Определение подвижности зубов

По данным А. И. Евдокимова (1953) различают три степени подвижности зубов:

I степень – зуб смещается в переднезаднем направлении на 1 мм по отношению к коронке соседнего зуба;

II степень – зуб смещается более чем на 1 мм в переднезаднем направлении, либо появляется подвижность в медиадистальном направлении;

III степень – присоединяется подвижность зуба в вертикальном направлении.

5. Пародонтальный индекс (ПИ), предложенный А. Russel (1956), свидетельствует о тяжести деструктивных изменений в пародонте и относится к необратимым индексам (таб. 7). При определении осматривали все зубы, кроме зубов мудрости.

Таблица 7

Критерии оценки пародонтального индекса

Балл	Массовые исследования	Дополнительные рентгенологические исследования
0	Отсутствие признаков воспаления	-
1	Легкий гингивит (воспаление не охватывает десну на протяжении всего зуба)	На рентгенограмме изменений нет
2	Гингивит без клинического кармана (без повреждения эпителиального прикрепления)	На рентгенограмме изменений нет
4	Эта оценка делается только рентгенологически	Начальная степень резорбции вершин межзубных перегородок
6	Гингивит с образованием пародонтального кармана, зуб не подвижен. Не нарушена жевательная функция зуба	Горизонтальная резорбция межзубной перегородки на 1/2 длины корня
8	Выраженная деструкция ткани пародонта с потерей жевательной функции. Зуб легко подвижен, смещен	Резорбция превышает 1/2 длины корня зуба, могут быть костные карманы

Пародонтальный индекс определялся по формуле:

$$\text{ПИ} = \Sigma \text{баллов каждого зуба} / \text{число зубов.}$$

Критерии оценки степени тяжести поражения тканей пародонта приведены в таблице 8.

Таблица 8

Критерии оценки степени тяжести пародонтита

Пределы изменений	Степень тяжести пародонтита
0,0-0,1	норма
0,1-1,0	легкая степень
1,5-4,0	средняя степень
4,0-8,0	тяжелая степень

6. Оценка кровоточивости десен по Н. Muhleman и S. Son(1971) проводилась путем определения кровоточивости в области 16, 12, 24, 44, 32, 36 зубов. Пародонтальный зонд вводили в зубодесневую борозду и определяли степень кровоточивости. Критерий оценки индекса:

0 – нет кровоточивости;

I степень – при зондировании зубодесневой борозды обнаруживается точечное кровоизлияние;

II степень – появление пятна;

III степень – межзубной промежуток заполнен кровью;

IV степень – сильное кровотечение, кровь заполняет десневую борозду сразу после зондирования.

При согласии больных, до начала обследования у них обязательно удалялись съемные зубные протезы, после чего внимательно осматривали всю полость рта, фиксируя наличие различных патологических элементов - пузырьки, язвы, корки, пятна и др. При осмотре полости рта соблюдалась четкая последовательность.

Всем больным выполнялось УЗИ шеи. По показаниям проводили рентгеновскую диагностику - ортопантограмму (ОПТГ). В ряде случаев для определения вовлечения в опухолевый процесс челюстных костей и групп зубов, придаточных пазух носа выполнялось КТ или МРТ.

Для определения показаний и объема хирургической стоматологической помощи проводилось клинические и рентгенологические исследования на аппаратах Odontoram PC (Trophy Radiologie; Франция), Asepti Digital (Evolution New Life Radiologie; Италия).

Рентгенологическое исследование позволяло судить о степени поражения костных структур с объективной оценкой состояния костной ткани альвеолярного отростка челюстей, распространенности злокачественного процесса и вовлеченность в него зубов.

Все это в совокупности с другими методами исследования позволяло судить об объеме хирургической стоматологической помощи для каждого больного.

До начала лечения всем пациентам определялся индекс эффективности гигиены полости рта (PHP) (Podshadley, Haley 1968). С целью определения этого индекса проводилось окрашивание вестибулярных поверхностей 16, 11, 26, 31 зубов и язычных поверхностей 36 и 46 зубов. При этом обследуемая поверхность зуба условно делится на 5 участков: центральный, медиальный, дистальный, срединно-окклюзионный, срединно-пришеечный. В каждом из участков проводится оценка в баллах:

0 баллов - отсутствие окрашивания;

1 балл - окрашивание любой интенсивности.

Индекс эффективности гигиены рассчитывается по формуле:

ИГ = сумма баллов для всех зубов / число обследованных зубов.

Гигиеническое состояние при значении индекса - 0 оценивается как отличная гигиена, при значении индекса - 0,1-0,6 как хорошая, при значении ин-

декса - 0,7-1,6 как удовлетворительное, при значении индекса более - 1,7 признается неудовлетворительной.

При оценке гигиенического состояния полости рта у наблюдаемых нами больных были выявлены следующие показатели (таблица №9)

Таблица 9

Сравнительная оценка гигиенического состояния полости рта
у пациентов до лечения (абс, %).

	Хороший уровень гигиены (0, 1-0, 6)	Удовлетво- рительный (0, 7-1, 6)	Неудовлетво- рительный (более 1, 7)	Средние показатели
Основная группа (n=196)	76(38, 7%)	109(55, 6%)	11(5, 6%)	M=1, 3 ±0, 1,
Группа сравнения (n=124)	45(36, 3%)	72(58%)	7(5, 6%)	M=1, 5 ±0, 2,
Всего (n=320)	121(37, 8%)	181(56, 6%)	18(5, 6%)	M=1, 4 ±0, 1,

Средние результаты исследования уровня гигиены у обследуемых пациентов составили M=1, 4 ±0, 1, что соответствует показателю «удовлетворительно».

При этом было выяснено, что 2 раза в день чистят зубы 73,6% опрошенных, 1 раз в день 15,2%, вообще не чистят зубы 11,2 % больных.

Индекс КПУ (кариес, пломба удаленный) оказался высоким и составил M=15±0,4 с преобладанием в структуре кариозных и удаленных зубов (таб. 10).

Сравнительная оценка индекса интенсивности кариеса (КПУ)
пациентов в обеих группах

	Кариозные зубы	Пломбированные зубы	Удаленные зубы	Средние показатели
Основная группа (n=196)	M=23±0,3	M=10±0,3	M=18±0,2	M=17±0,3
Группа сравнения (n=124)	M=19±0,2	M=6±0,4	M=14±0,3	M=13±0,4
Всего (n=320)	M=21±0,3	M=8±0,4	M=16±0,3	M=15±0,4

Всем больным оценивалась возможность употребления пищи разной консистенции по таким критериям: присутствие в рационе больного пищи твердой или средней жесткости - хороший результат; употребление только мягкой пищей - удовлетворительный результат; нефизиологическое питание - неудовлетворительный результат.

Обязательным исследованием для всех больных на момент госпитализации являлось сиалометрия. Для этого мы использовали «Методику сбора смешанной нестимулированной слюны в состоянии покоя». Слюну собирали натощак. Пациента усаживали, просили опустить голову и сидеть в таком положении, не глотать слюну или двигать языком и губами во время всего периода сбора слюны. Слюна аккумулируется в полости рта в течение 2 минут, затем пациента просили сплюнуть все содержимое полости рта в пробирку. Процедуру сбора таким образом проводили еще 2 раза, чтобы общее время сбора составляло 6 мин. Скорость слюноотделения, выраженная в мл/мин, составляет общий объем собранной слюны, деленный на шесть (таб. 11).

Показатели сиалометрии в обеих группах

Группы	Скорость слюноотделения (мл/мин)
Основная группа (n=196)	4,0±0,04
Группа сравнения (n=124)	3,96±0,03
Всего (n=320)	3,98±0,04

При сравнительной оценке показателей сиалометрии в обеих группах на момент госпитализации не отмечено симптомов ксеростомии. Средний показатель сиалометрии на момент госпитализации составлял $M = 3,98 \pm 0,04$.

Полученные в ходе исследования данные записывались амбулаторную карту больного.

Комбинированное и комплексное лечение больных местнораспространенным раком слизистой оболочки полости рта осуществляли согласно стандартам лечения злокачественных новообразований.

Для проведения химиотерапии злокачественных новообразований органов полости рта используется ряд химиотерапевтических препаратов и их комбинации. К ним относятся блеомицин, цисплатин, карбоплатин, фторурацил, паклитаксел, доцетаксел. Наиболее значимым противоопухолевым препаратом в лечении данной локализации является цисплатин. Нами применялась следующая схема полихимиотерапии: цисплатин — 100 мг/м^2 в 4 день и 96-часовая инфузия фторурацила - 1000 мг/м^2 в день. Количество курсов химиотерапии определялось индивидуально в зависимости от реакции опухоли на проводимое лечение. Перерыв между курсами химиотерапии, как правило, составлял 3 недели.

Лучевое лечение проводилось на аппарате «Агат - Р» в классическом режиме фракционирования дозы - по 2 Гр 5 раз в неделю. В лечении применяли многократно расщепленный курс ДГТ в два этапа до суммарной очаговой дозы (СОД) 60 Гр. Размеры и количество полей планировали индивидуально.

С целью снижения побочных эффектов выполнялись ряд мероприятий, предшествующих проведению лучевой терапии. Важнейшими из них были дозиметрическое планирование и клиническая топометрия.

После комплексного обследования получали анатомо-топографические данные об опухоли и прилежащих к ней структурах. Затем осуществлялась разметка полей облучения и введение анатомо-топографического изображения в планирующую систему (рис. 1).

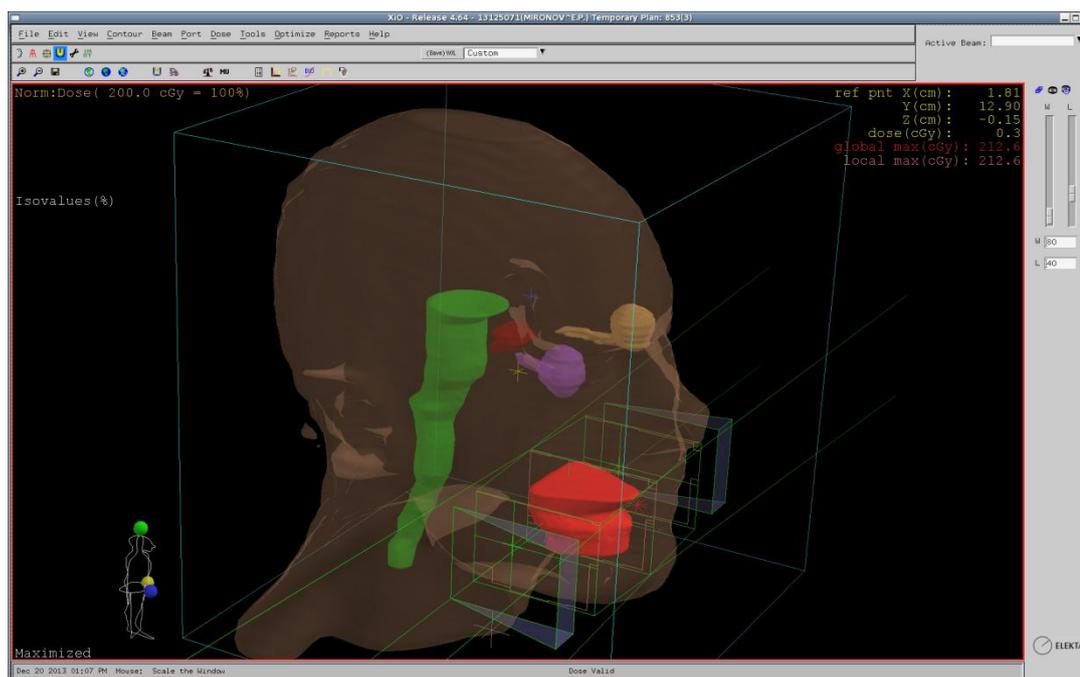


Рис. 1 Разметка полей облучения

Клиническая топометрия позволяет определить объем облучения, размеры патологического очага и окружающих здоровых тканях. Все эти данные позволяют сформировать анатомо-топографическую карту, которая выполняется в плоскости сечения тела пациента на уровне облучаемого объема.

По карте отмечали направление пучков облучения при дистанционной лучевой терапии(рис 2).

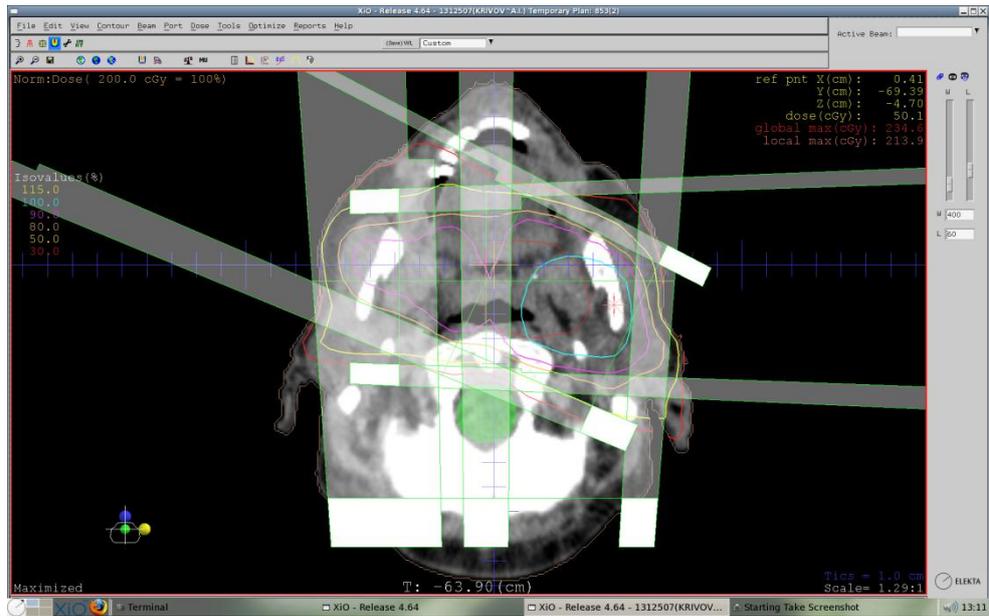


Рис. 2 Разметка направления пучков облучения

Для централизации пучка излучения на лице больного отмечали границы полей и ориентиры. И уже во время укладки больного на столе аппарата совмещались световые поля источников излучения с метками на поверхности тела (рис 3).

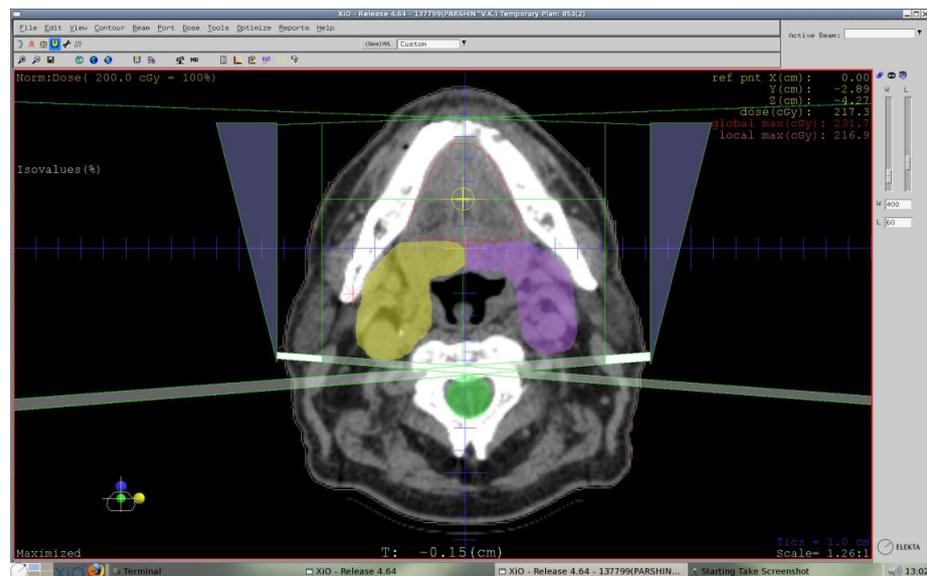


Рис. 3 Совмещение световых полей источника излучения с метками на голове больного

Для решения адекватного планирования радиотерапии нами использовалась специальная аппаратура, позволяющая с наибольшей точностью визуализировать зоны облучения и контуры поверхности тела больного.

Помимо рентгеновского симулятора, который снабжен маркером поля облучения и световым дальномером, использовался рентгеновский симулятор, сопряженный с компьютерной томографической приставкой, позволяющей проводить более точную подготовку пациента к облучению не только через простые прямоугольные поля, но и через поля более сложной конфигурации.

Для этого выполнялись следующие процедуры:

1. На компьютерном томографе производили укладку пациента в таком положении, в котором он должен находиться при сеансе облучения. На коже больного наносилась метка в произвольном месте, а вторую – на боковой поверхности лица. Металлическую метку прикрепляли пластырем на первую точку. Через эту металлическую метку делался на КТ срез. Далее две другие точки устанавливали с помощью лазерного центриатора в одной аксиальной плоскости, чтобы потом постоянно использовать их для воспроизводимости укладки пациента во время лечения. Производили КТ без задержки дыхания. Все КТ – изображения по локальной сети передавались в систему 3Д-планирования.

2. Медицинский физик вместе с врачом на каждом КТ-скане обрисовывали опухоль вместе с зонами субклинического метастазирования.

3. Строились гистограммы, по которым проверяли все условия запланированного облучения, и выбиралось необходимое количество полей облучения.

4. После того, как физик определил положение центра облучаемого объема (центральную точку) по отношению к референтной точке, радиолог проводил проверку запланированных полей облучения на симуляторе.

5. При выборе объема и распределения доз облучения использовались рекомендации Международной комиссии – ICRU (International

Commission on Radiation Units and Measurement) для определения градаций объемов.

6. С целью иммобилизации больного при проведении лучевой терапии использовались ряд специальных приспособлений. Обычно на стол накладывают специальную планку из карбонового волокна, которая в сочетании с применением термопластических материалов дает возможность сохранять одно и то же положение пациента в течение всего времени проведения радиотерапии (рис 4).

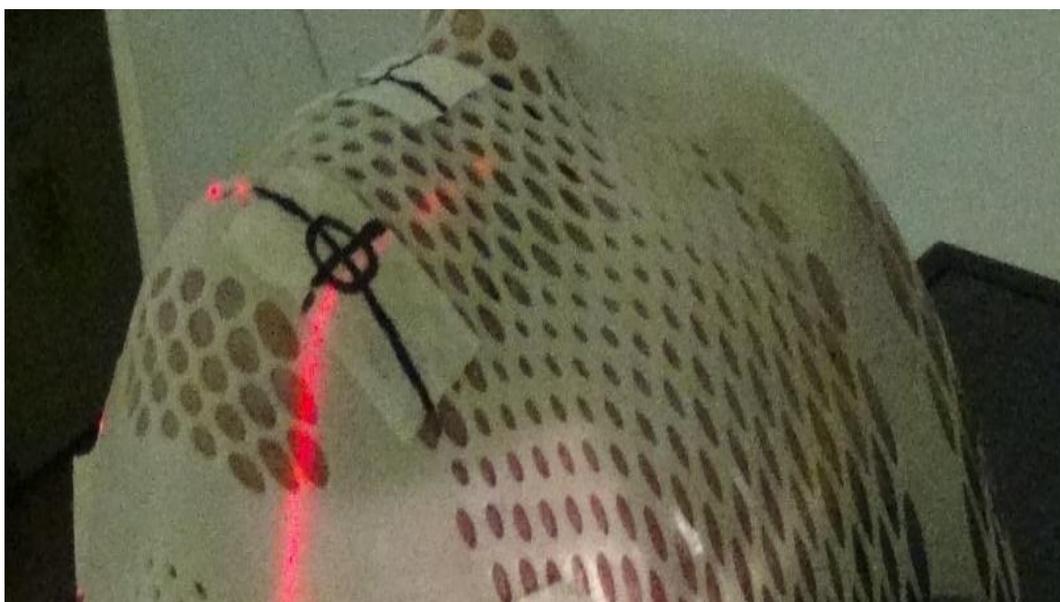


Рис. 4. Иммобилизация головы пациента специальной планкой из карбонового волокна

У больных раком языка и дна полости рта облучение проводилось с двух встречных боковых полей, расположенных по обе стороны лица. Задняя граница проходила по заднему краю жевательной мышцы, нижняя - на уровне верхнего края щитовидного хряща гортани.

Как правило, в объем облучения включались как первичная опухоль, так и первый барьер регионарных лимфатических узлов.

Облучение опухолей полости рта проводилось с двух боковых встречных полей.

Реакция слизистой оболочки полости рта проявлялась в виде мукозита различной интенсивности, что ухудшало общее состояние больных. В связи с этим в период лучевого лечения всем больным рекомендовали проведение тщательного ухода за полостью рта: назначали дезинфицирующие ротовые полоскания, раствором хлоргексидина, масляными витаминизированными растворами, использовали различные адгезивные пасты, солкосерил денталь адгезивная паста, метрагил денталь адгезивная паста, которые обладают не только дезинфицирующими, но и анальгетическими свойствами. Для улучшения процессов регенерации слизистой оболочки полости рта в период развития радиоэпителиита использовали ремаксол. Съёмными протезами разрешали пользоваться только во время еды до появления местных лучевых реакций.

Учитывая вышеизложенное можно заключить, что всестороннее обследование больного с обязательным доскональным выявлением стоматологической патологии и адекватной подготовкой больных к лучевой терапии будет являться хорошей предпосылкой к минимизации побочных эффектов специального онкологического лечения (химиолучевой терапии в первую очередь).

2. 5. Методы оказания

хирургической стоматологической помощи

Операцию удаления зубов проводили под местным проводниковым инфильтрационным или внутрикостным обезболиванием с использованием анестетиков групп лидокаина, мепивастезина, артикаина без вазоконстрикторов: лидокаин 2%-2,0; мепивакаин 3%-1,7; септанест 4%-1,7.

Эти операции проводили максимально щадящим методом.

После удаления зубов в лунки удаленных зубов вводили гемостатическую губку с канамицином отечественного производства, которая оказывает не только гемостатическое действие, но и стимулирует заживление раны за счет антибактериального действия канамицина.

Для профилактики альвеолитов после удаления зубов производили ушивание лунок удаленных зубов рассасывающими материалами. Чаще всего для этих целей использовался сафил.

Местно использовали пленку «Диплен» с хлоргексидином и линкомицином, назначали гель «Метрогил-дента» для местного применения. При выраженном болевом синдроме после удаления зуба местно применяли анестезин, йодоформ, дентальную адгезивную мазь «Солкосерил», мазь «Левомеколь».

Лечение периостита включало в себя удаление зуба с соблюдением вышеуказанных принципов и методик, а также разрез по переходной складке с отслаиванием надкостницы и опорожнением гнойного очага. Дренирование абсцесса осуществляли с помощью полосок перчаточной резины. В послеоперационном периоде - промывание раны по дренажу проводилось раствором хлоргексидина в течение 5 суток.

2. 5. Статистическая обработка данных

Статистическая обработка данных проводилась непосредственно из общей матрицы данных EXCEL 7.0 (Microsoft, USA) с привлечением возможностей программ STATGRAPH 5.1 (Microsoft, USA) АРКАДА (Диалог МГУ, Россия) и включала определение, во-первых, показателей средней величины, ее среднеквадратичного отклонения и ошибки репрезентативности. Затем, руководствуясь закономерностями, принятыми для медико-биологических исследований (объем выборок, характер распределения, непараметрические критерии, достоверность различий 95% и др.) оценивали достоверность различий выборок по критерию Стьюдента (t), и соответствующему ему показателю достоверности (p). Отличия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЕ СОПРОВОЖДЕНИЕ КОМБИНИРОВАННОГО И КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА

3. 1. Стоматологическое сопровождение комбинированного и комплексного лечения местно-распространенного рака слизистой оболочки полости рта

3. 1. 1. Стоматологическая санация как неотъемлемый компонент специализированного лечения рака полости рта

Все больные были разделены на 2 группы. В основную группу (196 больных) были включены пациенты, которым проводилась профессиональная гигиена полости рта. В группу сравнения (124 больных) вошли пациенты, которые отказались от проведения стоматологических профилактических мероприятий.

После определения исходного состояния полости рта пациента выработывался индивидуальный план стоматологического сопровождения на всех этапах онкологического лечения.

Необходимо при этом отметить, что хорошей гигиены полости рта из 320 больных не было ни у кого. У 172 (53,7%) пациентов был удовлетворительный уровень гигиены, у 109 (34,1%) – неудовлетворительный и у 39 (12,2%) – плохой.

Практически все пациенты после установления диагноза и стадии заболевания нуждались в санации полости рта. Анализ первичной обращаемости пациентов показал, что 123 (38,4%) больных первично обратились и лечились какое-то время у стоматолога, 111 (34,6%) человек - у ЛОР врача и 62 (19,4%) - у хирурга. При этом выяснено, что 59,2 % пациентов (с их слов), лечились самостоятельно до обращения к специалистам. Однако даже и после обращения к

специалистам неонкологического профиля консервативное лечение затягивалось. В среднем затратили на лечение самостоятельно или у специалистов неонкологического профиля 1-3 месяца - 42,4%, 4-6 месяцев 38,6%, от 6 месяцев до года - 20%, что является главной причиной обращаемости пациентов в онкологические учреждения с 3-4 стадией опухолевого процесса.

При установлении основного диагноза и стоматологического обследования у наблюдаемых больных было выявлено, что у более 2/3 больных присутствовали протезы, которые должны были быть сняты на догоспитальном этапе.

Таблица 12

**Наличие ортопедических конструкций у больных
местно-распространенным раком слизистой оболочки полости рта
на момент госпитализации (абс, %).**

Группы	Ортопедические конструкции отсутствовали	Ортопедические конструкции у пациентов			
		Металлические коронки и мостовидные протезы	Металлические коронки и съемные протезы	Полные съемные протезы	Комбинированные металлопластмассовые и металлокерамические протезы
Основная группа (n=196)	25 (12,8%)	98 (50%)	51(26%)	15(7,7%)	7(3,5%)
Группа сравнения (n=124)	12 (9,7%)	67 (54%)	28 (22,6%)	11 (8,9%)	6(4,8%)
Всего (n=320)	37 (11,6%)	165 (51,6%)	79 (24,6%)	26 (8,1%)	13 (4,1%)

Так, протезы были сняты или отсутствовали только у 11,6% (37 человек). Металлические несъемные протезы в полости рта были у 51,6% (165 человек). Комбинация съемного протеза и металлических коронок 24,6% (76 человек). Полные съемные акриловые протезы были у 8,1% (26 человек). Комбинированные (металлопластмассовые и металлокерамические) у 4,1% (13 человек). При этом многие ортопедические конструкции были несостоятельными и име-

ли ряд дефектов: неоднородности и поры, невыраженную анатомическую поверхность и плохо прилегали к протезному ложу. Из-за этого происходила травматизация подлежащих тканей при жевании. Данные ортопедические конструкции регулярно использовались пациентом во время еды, либо носились постоянно. Санация пациентов основной группы проводилась в сжатые сроки с целью сокращения времени до начала специализированного лечения.

Алгоритм ведения данных больных был таков.

В первую очередь проводилось снятие неудовлетворительных ортопедических конструкций, либо замена их на временные в период специализированного лечения и реабилитации. Так, металлические мостовидные протезы заменялись нами на мостовидные пластмассовые протезы (изготовленные лабораторным методом), которые временно фиксировались на материал «TempBond». Съёмные протезы доводились до удовлетворительного состояния методом лабораторной починки (с приваркой отсутствующих зубов и фиксирующих элементов) и лабораторной перебазировки. Металлические коронки, покрывающие опорные зубы, также заменялись на пластмассовые и фиксировались на временный цемент.

Профессиональную гигиену полости рта проводили под аппликационной анестезией гелевым анестетиком «Лидоксор», а в некоторых случаях под проводниковой анестезией. Вручную снимались над- и поддесневой зубной камень, зубной налет удалялся аппаратом «Airflow». После гигиенических процедур зубы покрывались фторпрепаратом «Fluocal». Во время проведения гигиенических мероприятий также сошлифовывались острые края зубов (для профилактики травмирования слизистой оболочки полости рта) и, при наличии травматической окклюзии, проводилось избирательное пришлифовывание зубов. После завершения комплекса профессиональной гигиены полости рта, пациенту подбирались «стартовые» средства индивидуальной гигиены: мягкая зубная щетка, зубные пасты, раствор для полоскания полости рта и при необ-

ходимости дополнительные приспособления (гигиенические средства для очистки протезов, адгезивные пасты).

Одновременно старались удалять полностью разрушенные зубы и корни зубов, а также зубы с III - степенью подвижности. К санации хронических периодонтальных очагов и пломбировки кариозных полостей подходили с особой осторожностью из-за возможности замедления процессов регенерации тканей и снижения резистентности к инфекции на фоне проводимого специального онкологического лечения. При этом обязательно учитывалось отсутствие достаточного времени на адекватное терапевтическое лечение.

Больной Т. 52 лет, обратился к Лор – врачу в поликлинику по месту жительства с жалобами на наличие образования на языке. Выполнено удаление этого образования с коагуляцией, и рекомендовано явиться за результатом гистологического исследования этого образования через 10 дней. Но больной лечился самостоятельно различными средствами в течение 3 месяцев. Состояние не улучшалось, и 26.01.2012 обратился в Астраханский областной онкологический диспансер.

Statuslocalis: на боковой поверхности языка слева в передней трети опухоль размерами 3,5 на 3,5см, экзофитная на широком основании с инфильтрацией дна полости рта. Регионарные лимфатические узлы увеличены. В верхней трети шеи узел до 1,5см в диаметре. Выполнена пункционная биопсия лимфатического узла. Цитологическое заключение – лимфоидная пролиферация.

Инцизионная биопсия опухоли языка – гистологическое заключение №332-41 – плоскоклеточный ороговевающий рак.

Осмотрен комиссией в составе радиолога, химиотерапевта, хирурга и стоматолога. Разработан план лечения больного со стоматологическим сопровождением.

Стоматологический статус: проведено определение гигиенического индекса полости рта по методике Ю. А Федорова – В. В. Володкиной. Гигиенический индекс больной 2,8 баллов, т. е. плохой уровень гигиены полости рта.

Моляр верхней челюсти справа (17 зуб) разрушен на 2\3, дно полости заполнено размягченным дентином. Перкуссия безболезненная. На R - грамме 17 зуб – периодонтальная щель расширена.

Диагноз: хронический фиброзный периодонтит 17 зуба.

Больному планируется комплексное лечение с проведением курса полихимиотерапии на первом этапе.

С целью подготовки к специальному онкологическому лечению начата санация полости рта.

3.02.2012 под инфильтрационной анестезией Scandonest 1,7 мл выполнено удаление 17 зуба с кюретажем лунки. За 30 минут до удаления зуба пациенту внутримышечно введен антибиотик линкомицин. В полость лунки введена гемостатическая губка с канамицином.

С больным проведена беседа о необходимости соблюдения гигиенических мероприятий: полоскание рта хлоргексидином, исключения приема пищи в течение первых двух часов исключения употребления горячей и острой пищи в течение 2 суток, использования мягкой щетки для чистки зубов в последующем и т. д.

Через сутки после удаления зуба беспокоили боли, что требовало приема обезболивающих.

При осмотре – лунка выполнена сгустком, покрыта фибринозным налетом. Вокруг лунки слизистая отечна, гиперемирована. Пальпация лунки болезненна.

На 3-и сутки жалоб пациент не предъявлял. Лунка заживает вторичным натяжением, слизистая вокруг бледно-розовая, увлажнена. Признаков воспаления нет.

Повторно осмотрен в динамике на 3-и и 7-ые сутки после удаления. Признаков воспаления нет. Пальпация лунки безболезненна.

Произведена оценка уровня гигиены, который соответствовал 1,7 баллов т.е. удовлетворительный уровень гигиены полости рта.

С 12.01.2012 по 19.01.2012 согласно основного плана лечения на первом этапе проведен 1 курс полихимиотерапии по схеме 5-фторурацил в\в струйно 1000мг 1, 2, 3 дни, цисплатин 190 мг\в капельно на фоне антиэметиков и водной нагрузки, в 4-й день. Осложнений лечения не было.

Проведен второй курс химиотерапии с последующей лучевой терапией (СОД – 50 Гр) и оперативным вмешательством – резекцией дна полости рта и языка с первичной комбинированной пластикой.

В процессе всего курса проводились мероприятия, направленные на профилактику мукозита.

Стоматологических осложнений на всех этапах лечения не было (кроме мукозита I-II степени), что убедительно иллюстрирует эффективность адекватного стоматологического сопровождения, которое должно проводиться каждому онкологическому больному.

Металлические пломбы (амальгама) заменяли на пломбы из стеклоиномерного цемента (Кемфил, Кетак Моляр) или светоотверждаемого композита (FiltekSyprimXTGradia). По заранее определенной тактике хирургического лечения опухоли и зоны резекции, зубы, прилегающие к зоне резекции, депульпировали. Пациенту объяснялись правила пользования съемными протезами во время специализированного лечения. Так, особое внимание обращалось на то, что во время сеанса лучевой терапии протезы должны быть убраны из полости рта. Также пациентов обучали тщательному гигиеническому уходу за съемными ортопедическими конструкциями: протезы нуждаются в ежедневной обработке, снятии и хранении чистыми в боксах для ортопедических конструкций.

Выполнение в полном объеме всех этих процедур позволяло максимально эффективно подготовить пациента к предстоящему специализированному противоопухолевому лечению.

С целью изучения результатов развития поздних осложнений, развивающихся через 3 месяца и более длительного срока от момента проведенного ле-

чения, после химиолучевой терапии со стороны зубов, нами проведен сравнительный анализ развития постлучевого кариеса в обеих группах больных.

В основной группе, состоящей из 196 больных, до начала специального онкологического лечения проводились лечебно-профилактические стоматологические мероприятия, направленные на стабилизацию кариозного процесса и восстановление эмали зубов при начальных стадиях кариеса.

В отдельную подгруппу были выделены те больные, у которых лечение кариеса проводилось в стадии белого пятна. Клинически данный вид кариеса проявлялся в виде деминерализации эмали.

Учитывая то, что больным после установления диагноза планировалась химиолучевая терапия, при которой обязательно происходит поражение твердых тканей зубов, мы попытались стабилизировать этот процесс методом инфильтрации.

Поражение зубов у этих больных связано не только с действием на них лучевой энергии, но и с нарушением минерального и белкового обмена в организме, а также с изменениями состава слюны. Своевременное лечение кариеса зубов, особенно на самых ранних стадиях развития патологического процесса, является важной задачей у этого контингента больных. Поэтому очень важно диагностировать кариозное поражение на стадии белого (меловидного) пятна для проведения лечебных мероприятий с целью возможного сохранения зуба и снижения количества осложнений в процессе онкологического лечения.

Было выполнено 196 реставраций полостей при начальных формах кариеса (1 класс). Все реставрационные мероприятия проводились на витальных зубах согласно минимально-инвазивному принципу.

В качестве пломбировочного материала использовался светоотверждаемый пакуемый композит EcuSphere-Carat (DMG, Германия). Фотополимеризация осуществлялась галогеновой лампой (TransluxCL. HeraeusKulzer, Dormagen) в течение 40 с. Оценка состояния реставраций проводилась по мо-

дифицированным критериям Американской стоматологической ассоциации (USPHS-критериям) непосредственно после лечения, через 6, 12 и 18 месяцев.

Обычно очаг кариозного поражения в стадии меловидного пятна имеет конусовидную форму с вершиной, обращенной в сторону эмалево-дентиновой границы. Визуально, без специальных приспособлений, часто бывает трудно диагностировать кариес в этой стадии. Поэтому нами всегда использовался визиограф.

Тем больным, которым на первом этапе лечения планировалось проведение нескольких курсов химиотерапии, нами была использована реминерализирующая терапия (у 62 больных). Суть ее заключалась в том, чтобы восстановить минеральный состав эмали в области очага деминерализации путем повышенного насыщения ее соединениями кальция и фтора. Для этого мы обрабатывали пораженный участок зуба 2-4% раствором фторида натрия и 10% раствором глюконата кальция в равных пропорциях. У 17 пациентов нами были использованы фтористые лаки (комбинированные препараты, в состав которых входит фторид натрия и наполнители, обеспечивающие застывание лака и фиксацию его к поверхности зуба). Курс лечения состоял из 15-20 сеансов, которые проводились ежедневно. Эти методики не применялись среди тех больных, которым на первом этапе планировалось проведение лучевой терапии из-за длительности реминерализирующих курсов.

Сошлифовывание очага и пломбирование нами было применено у 74 пациентов. Причем у 20 больных эти методы были использованы до проведения химиотерапии с последующей лучевой терапией. А у 22 больных данные методики применялись незадолго до лучевой терапии. Сошлифовывание очага предусматривало абразию деминерализованной эмали с последующей обработкой рабочей поверхности сильнодействующим антисептиком хлоргексидином 0,05%, адгезивом AdperSingleBond. А при втором способе также производилось удаление деминерализованной эмали, но с формированием кариозной по-

лости и последующим восстановлением зуба светоотверждаемыми композитами FiltekSyprimXT и гибридными стеклоиономерными цементами Vitremer.

Метод инфильтрации лечения начальных кариозных поражения зубов разработан Н. Muer-Lukcel и S. Paris. Этот метод применяется при лечении начальных кариозных поражений эмали, когда еще не произошло образование дефекта твердых тканей зуба (кариозной полости).

В литературе мы не встретили публикаций по использованию этого метода у онкологических больных. Поэтому мы сочли нужным поделиться своим небольшим опытом методики проведения его у 60 из 196 больных основной группы.

До начала лечения нами проводилась оценка тяжести течения кариеса у пациента с определением показаний к лечению кариозных поражений методом инфильтрации и составлением индивидуального плана проведения стоматологических мероприятий на всех этапах лечения и реабилитации пациента. Для этого заполнялась специальная «Карта пациента» для документирования и контроля результатов лечения.

Метод инфильтрации мы использовали только на апроксимальных и вестибулярных поверхностях зубов.

После определения показаний к использованию метода инфильтрации для конкретного зуба, производилась его изоляция с помощью коффердама для создания абсолютной сухости. Чаще всего нами использовался традиционный коффердам.

Затем выполняли нанесение протравливающего геля Icon-Etch. Время аппликации - 2 мин, после чего состав смывается водой. Просушивание осуществлялось сухим воздухом из пистолета. После этого пораженная область смачивалась препаратом Icon-Dry. Время аппликации - 25-30 секунд, после чего зуб снова высушивался воздухом.

Нанесение Icon-Infiltrant производили так, чтобы вся протравленная поверхность была обильно покрыта материалом. После экспозиции в 3 минуты,

излишки препарата удалялись ватными валиками. Затем материал полимеризовали светом стоматологической активирующей лампы в течение 40 с. Вторую порцию Icon-Infiltrant наносили на очаг на 1 мин с последующим удалением излишек препарата и фотополимеризацией в течение 40 с.

Полирование обработанной поверхности производили с помощью полировочных дисков.

Оценку результатов этого лечения проводили через 6 и 18 месяцев.

После реставрации полостей 1 класса мы отметили определенные отклонения от идеального состояния зубов. Нас в большей степени интересовала глубина полости, что проявляется обычно в нарушении краевой адаптации. Качество краев реставрации, как известно, ухудшается с течением времени. Поэтому оценка зоны соединения остается важным показателем эффективности лечения. Через 6 месяцев обесцвечивание контура соединения наблюдалось у 15% больных. Через 1,5 года изменения цвета на границе соединения составили 21% от общего количества реставраций ($p < 0,005$).

Снижение качества краевой интеграции отмечено в 23% случаев через 6 мес. наблюдения. В то время, как через год количество нарушений краевой интеграции увеличилось до 28%, а через 1,5 года – до 34% ($p < 0,005$).

При появлении симптомов продолжающегося кариеса (наличие помутнения эмали, выявление дефектов эмали и даже наличие гиперчувствительности) повторялась терапия – методом инфильтрации. Сравнительные показатели развития вторичного кариеса представлены в таблице 13.

Сравнительные показатели развития вторичного кариеса после лучевой терапии (СОД до 40 Гр) у пациентов, леченных методом инфильтрации с профессиональной гигиеной полости рта (основная группа) и без нее (группа сравнения).

Сравнительные показатели развития вторичного кариеса

Этапы	Основная группа (n -196)	Группа сравнения (n-124)
После лечения	2(1,0%)	3 (2,4%)
Через 6 мес.	4 (2,0%)	8 (4,1%)
Через 12 мес.	8 (4,1%)	18 (14,5%)
Через 18 мес.	30 (15,3%)	99(79,8%)

$$P \leq 0,05$$

Из таблицы видно, что в основной группе, т. е. там, где проводились профилактические стоматологические мероприятия до специального лечения, кариес через 18 месяцев развился у 30 (15,3%) больных. В то время как в группе сравнения этот показатель составил 79,8%. Это может быть связано с тем, что профессиональная гигиена полости рта снижает активность скрытого, бессимптомно протекающего воспалительного процесса в тканях пародонта и кариозного поражения в зубах, что в конечном итоге уменьшает возможность развития осложнений химиолучевой терапии.

Таким образом, использование метода инфильтрации начальных кариозных поражений зубов у больных злокачественными опухолями слизистой оболочки полости рта до химиолучевой терапии показало его эффективность, когда лечение должно быть произведено быстро и качественно.

Клинический пример 1. Больной К., 54 года (и/б1230/688), госпитализирован в ООД г. Астрахани с диагнозом «Рак слизистой оболочки полости рта Т3М1М0». Впервые опухоль заметил после удаления зубов на нижней челюсти. Со слов пациента, впервые обратился к врачу-стоматологу с жалобами на боль в зубах нижней челюсти справа. Было проведено удаление двух зубов 2.6 и 2.7. После чего лунки долго не заживали, боль сохранялась. Периодически отмечалось незначительное кровотечение после приема грубой пищи. Стоматологом было рекомендовано полоскание полости рта ромашкой, шалфеем и др. Улучшений не наблюдалось. К онкологу был направлен, когда в полости рта опухоль не давала возможности нормально принимать пищу. Была выпол-

нена биопсия опухоли. Гистологическое заключение №34152-163 – плоскоклеточный рак, средней степени дифференцировки. Проводилось комплексное лечение, включающее химиолучевую терапию, с последующим оперативным вмешательством и пластикой дефекта носогубным лоскутом.

На всех этапах лечения проводился комплекс стоматологических профилактических мероприятий.

Пациент осмотрен через год. Данных за рецидив и метастазирование нет. Функциональная реабилитация проводилась стоматологом совместно с ортопедом.

Таким образом, наши данные убедительно доказывают необходимость тщательной стоматологической подготовки больных со злокачественными опухолями слизистой оболочки полости рта, что позволяет максимально эффективно подготовить пациента к предстоящему специализированному противоопухолевому лечению.

3. 1. 2. Профилактика и лечение мукозита

Почти во всех случаях при комплексном лечении местнораспространенного рака слизистой оболочки полости рта развивается мукозит.

Основные клинические симптомы мукозита следующие: отек и гиперемия слизистых, иногда с белыми ареалами и геморрагиями на слизистой оболочке, в тяжелых случаях образование язв с некротическим налетом.

Эрозивный стоматит на фоне лейкопении проявляется в виде глубоких язв с белесовато-серым покрытием, заживающими с образованием рубца (рис. 6).

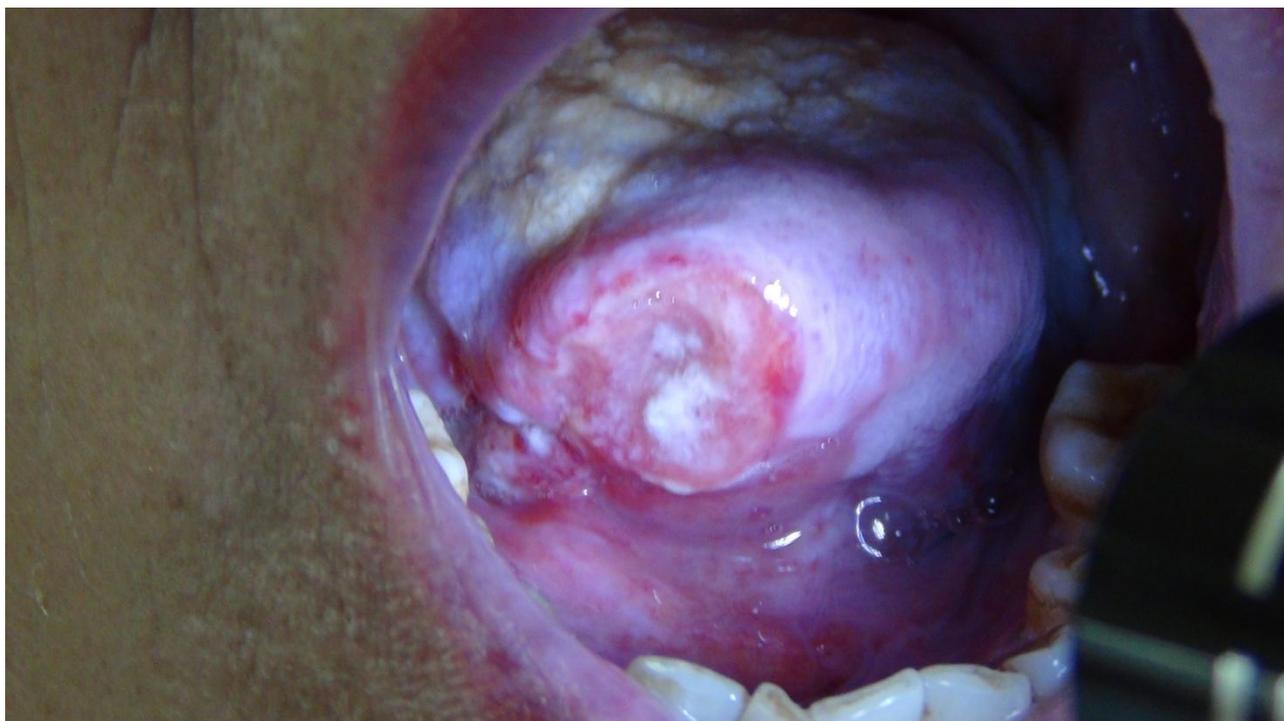


Рис. 6. Эрозивный стоматит при химиолучевой терапии

Комиссия в составе химиотерапевта, стоматолога и радиолога совместно составляли индивидуальный план лечения для каждого пациента с включением в него стоматологических мероприятий на всех этапах ведения этого больного. При этом, важным было то, что пациент, которому показана лучевая терапия, в течение долгого времени не должен иметь очагов инфекции из-за опасности развития лучевого остеонекроза при проведении стоматологического вмешательства по срочным и экстренным показаниям. В то время как для больных, которым проводится химиотерапия, хирургическое стоматологическое вмешательство имеет значительно меньше противопоказаний. Здесь также учитывается и временной интервал для оказания стоматологической помощи до начала онкологического лечения. Перед началом лучевой терапии, как указывалось в обзоре литературы, очаги инфекции должны отсутствовать в течение 10-12 дней. При химиотерапии лечение очагов инфекции зависит от ожидаемого уровня и продолжительности нейтропении, иногда оно допустимо даже в процессе химиотерапии.

При поступлении больных в стационар до начала химиолучевого лечения пациенты основной группы (n=196) получали наши рекомендации по уходу за полостью рта на всех этапах лечения.

Таблица 14

Клинические проявления поражения СОПР после химиолучевой терапии

Симптомы	Основная группа (n-196)	Группа сравнения (n-124)
Изменение цвета СОПР	119(60,7%)	104(83,9%)
Отечность	196(100%)	124(100%)
Атрофия	92(46,9%)	91(73,4%)
Геморрагии	53(27,0%)	59(47,6%)
Эрозивно-язвенные изменения	41(20,9%)	43(34,7%)
Ангулярный стоматит	18(9,2%)	21(16,9%)
Нарушение слюноотделения	65(33,2%)	87(70,2%)

Больным объясняли необходимость тщательного соблюдения предписанных гигиенических правил:

1. Обязательной двухкратной (утром и вечером) чистки зубов с использованием щетки с мягкой щетиной. При этом рекомендуется паста без раздражающих веществ. Лучше использовать пасты, которые рекомендуются детям раннего возраста. Запрещается использование флоса (зубной нити).
2. Полоскание полости рта отварами трав шалфея, ромашки, календулы, гипохлоритом натрия 0,03% 4-6 раз в сутки. После полоскания рекомендуется выпивать чайную ложку оливкового или облепихового масла, после ополаскивания им полости рта. Многие готовые ополаскиватели содержат спирт, и их использование для лечения мукозита противопоказано.
3. При наличии язвенного стоматита рекомендуется отменить чистку зубов щетками и выполнять так называемое «протираание» зубов шпателями, обернутыми ватными тампонами.

4. При афтозных стоматитах хорошо зарекомендовали себя солкосерил дентал адгезивная паста в сочетании с бипароксом.
5. Несколько раз (3-4 раза) в день необходимо смазывание губ вазелином, гигиенической губной помадой.
6. Увлажнение рта. Носить бутылку воды с собой.
7. Использование зубных протезов может привести к чрезмерному раздражению слизистой оболочки и усилить болевой синдром. До начала химиолучевого лечения необходимо снятие ортопедических аппаратов и отказаться от ношения частичных или полных зубных протезов.
8. На время проведения сеанса лучевой терапии необходимо надевать изготовленные индивидуально защитные каппы.
9. При появлении жалоб на дискомфорт в полости рта, обращайтесь к стоматологу.

При деструктивных процессах в полости рта необходимо постоянное орошение 0.03% раствором гипохлорита натрия или гелями (а в некоторых случаях и смазыванием пораженных очагов эпителизирующими и обезболивающими мазями) слизистой оболочки полости рта и самих эрозий и язв.

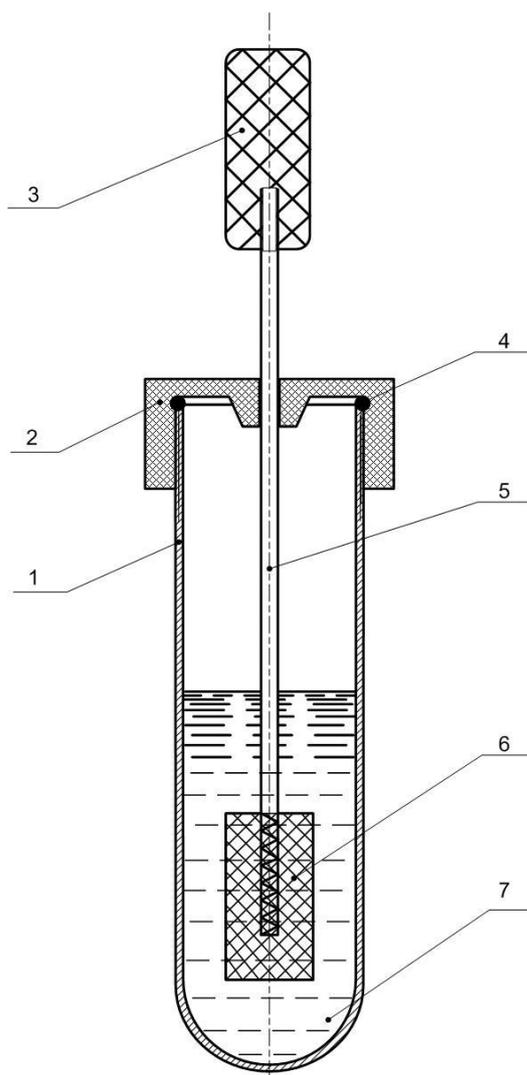
Не всегда удобно эти процедуры возможно выполнять в повседневной жизни, когда эти вещества могут не только проливаться, но и портиться за счет попадания в них различных веществ из окружающей среды.

Поэтому нами было предложено устройство для хранения лекарственных средств и нанесения их на обрабатываемую поверхность слизистой оболочки полости рта.

Предлагаемая полезная модель направлена на оптимизацию химиолучевого лечения рака слизистой полости рта и улучшение качества жизни этих больных.

Указанный технический результат достигается тем, что емкость в виде удлиненного прозрачного контейнера снабжена в горловине завинчивающейся крышкой с вмонтированной в ней посредством герметизирующей прокладки

по центру ручкой со стержнем, который размещен внутри в полости контейнера с лечебным раствором, причем стержень имеет спиралевидный конец со съемным пористым тампоном.



- 1- Контейнер с горлышком и резьбой
- 2- Крышка с резьбой
- 3- Ручка
- 4- Прокладка
- 5- Стержень со спиральным концом
- 6- Тампон
- 7- Лекарственный препарат

Рис. 7. Устройство для обработки полости рта у больных, получающих химио-лучевое лечение

Прозрачный удлиненный контейнер с горлышком и резьбой на нем (1) заполняется лекарственным препаратом (7), закручивается крышкой (2) с прокладкой (4), в которую вмонтирована ручка (3) со стержнем (5), имеющим спиралевидный конец (5). На него крепится тампон (6) из поролона.

Необходимо чтобы контейнер был:

- прозрачным, так как это позволяет следить за состоянием растворов и гелей, которыми он заполняется, контролировать состояние самого тампона;
- удлиненной формы для удобства ношения в кармане одежды или в маленькой сумочке;
- оснащён прокладкой между крышкой и самим контейнером для обеспечения герметичности и использования в любых условиях;
- оснащён стержнем со спиралевидным концом и съёмным пористым тампоном для неоднократного использования, так как спиралевидный конец стержня ручки позволяет надёжно фиксировать тампон и, при необходимости, быстро менять этот тампон. Замена его не представляет особых затруднений за счет того, что поролон может быть быстро снят с металлического стержня и заменён на новый.

При заполнении контейнера дезинфицирующими и эпителизирующими растворами или гелями, тампон постоянно находится в этих средах и в любое время может быть использован для обработки слизистой полости рта, что очень удобно для пациента. Это важно особенно тогда, когда пациент находится вне больничного учреждения и вне дома.

При помощи предлагаемого устройства производится многократная обработка поврежденной слизистой оболочки полости рта в любых условиях. Использование не только дезинфицирующих, но и эпителизирующих и анальгезирующих препаратов способствуют более быстрому купированию основных симптомов стоматита. Это особенно важно при развитии деструктивных форм мукозита, когда возможно не только приостановление основных методов онкологического лечения, но и ухудшение качества жизни больных.

Пример Больной К. 1949г. р. История болезни №924 поступил в отделение №5 (лучевой терапии) 12февраля 2014 г. с диагнозом рак слизистой оболочки дна полости рта III стадии (T3N1M0).

До поступления больному проведены 2 курса химиотерапии.

В отделении проводилась дистанционная гамматерапия по 2Гр в день. На 10 день терапии у больного появились симптомы стоматита, затрудняющие прием пищи. Осмотрен стоматологом, которым было рекомендовано раздельная обработка слизистой полости рта 0,03% гипохлоритом натрия и актовегином в форме геля с помощью устройства. Обработка полости рта выполнялась многократно через 1-1,5 часа (до 15 раз в сутки).

Через сутки состояние больного улучшилось. Боли в полости рта перестали беспокоить. При осмотре стоматологом через 3 дня отмечалась регрессия деструктивных изменений слизистой полости рта с уменьшением размеров язвенных дефектов.

При осмотре на 6 сутки отмечалась только гиперемия и отечность слизистой с полной эпителизацией язвенных дефектов.

Сравнительный анализ результатов лечения показал, что в той группе больных, у которых применялась многократная обработка полости рта с использованием предлагаемого устройства, эпителизация язвенных дефектов происходила в среднем через $7,5 \pm 0,3$. А в той группе больных, где проводилась стандартные схемы лечения стоматита (обработка язвенных дефектов 2-3 раза в сутки) без использования предлагаемого устройства, заживление язв происходило в среднем через $10,3 \pm 0,6$ дней. Ни у одного больного первой группы курс лечения не прерывался. В то время, как во второй группе больных, где предлагаемое устройство не применялось, у 3 больных курс лучевой терапии был приостановлен на 5-6 дней из-за развития деструктивных стоматитов с болевым синдромом, затрудняющими прием пищи и ухудшающими общее состояние больных. Таким образом, предлагаемое устройство для обработки полости рта у больных, получающих химиолучевое лечение способствует более быстрому купированию основных симптомов стоматита и улучшает качество жизни пациентов со злокачественными заболеваниями слизистой оболочки полости рта. Устройство удобно и просто в эксплуатации даже с профилактиче-

ской целью, что позволяет снизить число осложнений химиолучевой терапии при онкологических заболеваниях слизистой оболочки полости рта.

Предложенное устройство может быть рекомендовано в широкую клиническую практику не только для комбинированного и комплексного лечения рака слизистой оболочки рта с целью профилактики и купирования побочных эффектов этого лечения, но и в общей стоматологической практике.

Сравнительный анализ результатов развития мукозитов на момент окончания химиолучевого лечения показал, что у пациентов основной группы радиомукозит 1 степени был в 22,9%; 2 степени - 52,3% и 3 степени - 23,9% случаях. В то время как в группе сравнения, показатели были: 1 степень - 6,2%; 2 степень - 54,1% и 3 степень - 39,7% соответственно.

При развитии мукозита 3 степени, осложненных эрозивным или кандидозным стоматитом, радиологи были вынуждены делать незапланированные перерывы.

Сравнительный анализ этих перерывов, связанных с резким ухудшением стоматологического статуса пациентов, показал, что в группе сравнения они были более чем в 6 раз чаще, чем в основной группе. И продолжительность их в среднем была на 4 дня длительнее.

Основными жалобами пациентов были «боль» и «невозможность принимать пищу». Во время перерывов этим больным оказывалась интенсивная стоматологическая помощь.

Таблица 15

Распределение пациентов основной группы и группы сравнения в зависимости от наличия и продолжительности перерывов в химиолучевом лечении

Группы	Наличие незапланированных перерывов в химиолучевом лечении, связанных с резким ухудшением стоматологического статуса	Продолжительность перерывов
Основная группа (n=196)	4 (2,0%)	8±0,04
Группа сравнения (n=124)	16 (12,9%)	12± 0,02

$P < 0,05$

При болевом синдроме использовали солкосерил денталь адгезивную пасту. С целью профилактики присоединения вторичной инфекции полость рта обрабатывалась 0,1% раствором гипохлорида натрия (до 6-7 раз в день). Реже использовали аппликации анестетиков. Дополнительно очаги поражения обрабатывали «Метрогил дента гелем». При присоединении грибковой инфекции и развитии кандидозного стоматита использовали комплекс «Гизоль с нистатином».

Клинический пример Больная К., 53 лет (история болезни № 1107/322), госпитализирована в радиологическое отделение, с диагнозом «рак слизистой оболочки полости рта T4N1M0». Гистологическое заключение №13554-67 - плоскоклеточный ороговевающий рак, состояние после 2 курсов химиотерапии. В плане комплексного лечения проведен курс ДЛТ до СОД - 45 Грей. До проведения химиотерапии пациентке проведена тщательная стоматологическая санация и заказаны защитные каппы. В процессе терапии больной четко следовал всем рекомендациям стоматолога (рис. 7).

Лучевая реакция на момент окончания лечения выражена умеренно, радиомукозит 1 степени (рис. 7). Больной выписывается в удовлетворительном состоянии.



Рис. 8. Больной К. Радиомукозит 1 степени, ксеростомия 1 степени

Наши данные убедительно доказывают, что профессиональная стоматологическая подготовка пациента к химиолучевому лечению с последующим проведением профилактических и лечебных мероприятий на всех этапах ведения этих больных позволяет снизить степень развития лучевой реакции и избежать присоединения вторичной инфекции.

Таким образом, сравнительный анализ сроков возникновения и протекания химиолучевых реакций убедительно доказывает необходимость стоматологических мероприятий на этапах химиолучевого лечения, которые при своевременном проведении позволяют уменьшить степень выраженности реакций слизистой и снизить количество вынужденных перерывов. Это особенно важно при развитии клинически значимых форм радиомукозитов, так как переход от 3 степени лучевых реакций к 4 является показанием для приостановки химиолучевого лечения и назначения перерыва, для купирования реакций слизистой оболочки ротовой полости.

Развитие мукозита на фоне проводимого химиолучевого лечения нередко сопровождается болевым синдромом. Боль – наиболее частая жалоба пациентов с деструктивными формами мукозита, которая значительно ухудшает их жизнедеятельность.

Характер и длительность боли у наблюдаемых нами больных зависели не только от самого повреждения слизистой полости рта и ее компонентов, но и во многом определялись неблагоприятными социальными, экономическими проблемами и различными жизненными ситуациями. Боль негативно влияла не только на самого пациента, но и его ближайшее окружение.

Характерными клиническими проявлениями у этих больных были жжение и покалывание в полости рта, боль при приеме пищи, разговоре, что проявлялось дизартрией (нечеткости произношения при разговоре), нарушением сна, раздражительностью и др.

Для изучения качества жизни использовался краткий болевой опросник, разработанный в 1991 году исследовательской группой C. S. Cleeland.

Мы оценивали интенсивность боли и ее влияние на различные аспекты жизнедеятельности пациента: общую активность, настроение, способность передвигаться, работу по дому и профессиональную деятельность, отношение с другими людьми, сон (его характер и длительность).

Для этого нами была разработана анкета, куда вводилась «Специальная аналоговая шкала боли», позволяющая оценивать болевой синдром в баллах и объективизировать результаты лечения и купирования болевого синдрома.

Согласно данным опросника мы определяли влияние болевых ощущений на физические и психические компоненты общего состояния здоровья, которые являются основными составляющими показателями качества жизни.

Основными элементами физического компонента здоровья были:

- физическое функционирование – возможность выполнения физической нагрузки в течение своего обычного дня.
- выраженность болевых ощущений.
- физическая возможность выполнять работу по дому
- субъективная оценка пациента общего состояния здоровья.

Основными элементами психического здоровья являлись:

- субъективная оценка настроения, энергичности, жизненных сил.
- эмоциональная способность общаться с другими людьми.
- субъективная оценка пациентом своего эмоционального состояния.

Изучение проводилось методом анкетирования.

В ходе опроса были получены показатели зависимости компонентов здоровья от выраженности болевых ощущений.

Выяснилось, что при увеличении болевых ощущений от 25% (2-4 балла по специальной аналоговой шкале боли) до 100% (10 баллов по этой же шкале); физический компонент здоровья уменьшался в среднем на 25%, психический

компонент здоровья уменьшался в среднем на 10%, а в целом общее здоровье уменьшается на 20%.

Результаты анализа показали, что при увеличении степени болевых ощущений с 35 до 100% показатели:

- физического функционирования – уменьшаются на 26%;
- субъективной оценки настроения и жизненных сил – уменьшаются на 20%;
- эмоциональной способности общаться с другими людьми – уменьшаются на 33%;
- субъективная оценка своего состояния – уменьшается на 22%.

Учитывая вышеизложенное, можно заключить, что деструктивные формы мукозита в значительной степени влияют на качество жизни пациентам, получающих химиолучевую терапию. Своевременное и качественное оказание специализированной помощи этим больным будет способствовать улучшению их качеству жизни.

3. 2. Роль гипотермии в профилактике осложнений химиолучевой терапии

Для профилактики орального мукозита нами также разработана и внедрена в клиническую практику система, создающая гипотермию в полости рта.

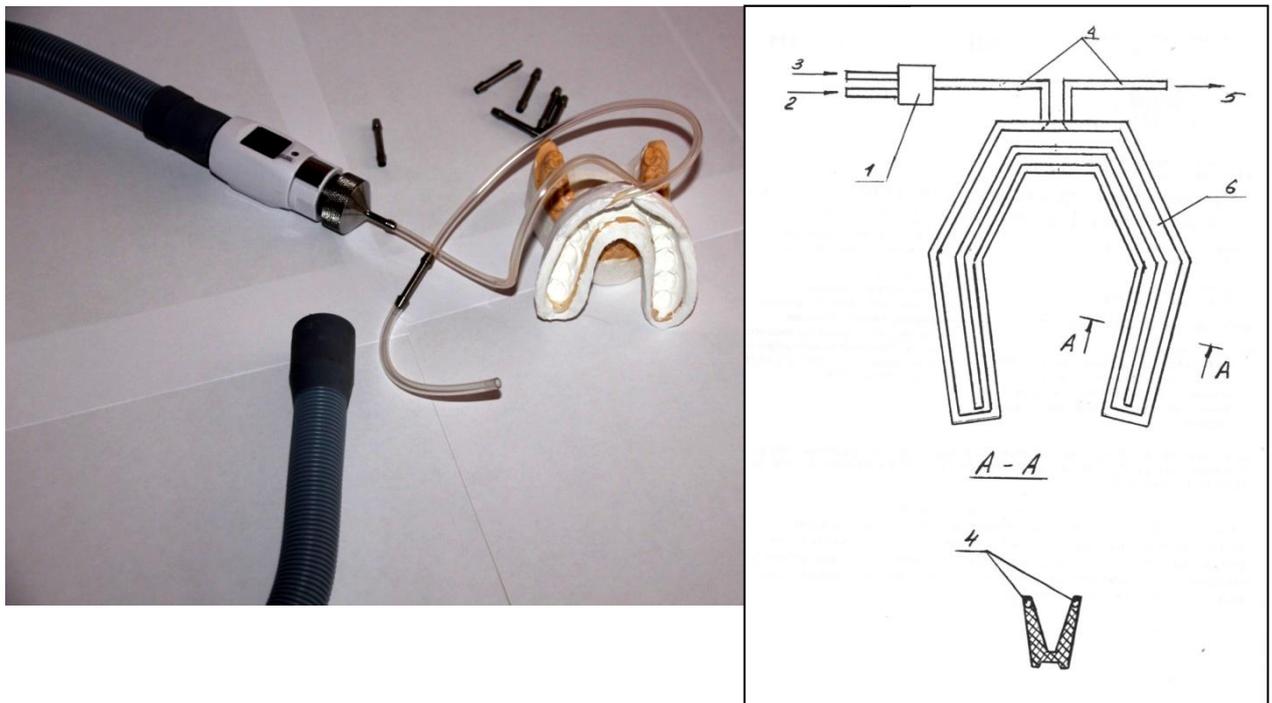
Работами HolzerM. (2002) показано, что даже небольшое падение температуры способствует стабильности клеточной мембраны в периоды интоксикации и дефицита кислорода. Им было доказано, что при падении температуры на каждый градус Цельсия замедляет клеточный обмен на 5-7%. По этой же причине снижение температуры в тканях делает клеточную мембрану менее проницаемой, что помогает предотвратить каскад реакций и сводит к минимуму любые нарушения клеточной среды. Примечательно, что даже небольшое падение температуры способствует стабильности клеточной мембраны в период дефицита кислорода. Из-за этих и других механизмов снижение температу-

ры тела помогает предотвратить приток нежелательных ионов при токсическом воздействии химиотерапии.

Мы попытались проанализировать результаты использования локальной гипотермии для профилактики осложнений при проведении химиолучевой терапии.

Нами предложено устройство для профилактики токсического воздействия ионизирующего излучения и цитостатиков на слизистые и парадонт ротовой полости (патент на полезную модель №137714 зарегистрировано в Государственном реестре полезных моделей Российской Федерации 5 февраля 2014 г.).

Это устройство выполнено в виде ортопедической капы, которая изготавливается индивидуально, и само по себе является определенной защитой от ионизирующего облучения при проведении дистанционной гамматерапии (рис. 9).



1. Терморегулятор
- 2-3. Трубки для подачи холодной и горячей воды
- 4-5. Трубки для приведения и отведения воды
6. Гибкая трубка, впаянная по периметру капы

Рис. 8. Устройство для профилактики токсического воздействия ионизирующего излучения и цитостатиков на слизистые и парадонт ротовой полости

В капю впаивается полихлорвиниловая трубка с внутренним диаметром 5-7 мм по всему периметру, по которой через систему переходников и краников поступает водопроводная вода, температура которой на 10-18 ° ниже температуры тела.

Чаще всего капю изготавливалась из поливинила или акриловой пластмассы, в которую вмонтирована поливиниловая трубка, внутренним диаметром 5-7 мм. Через эту трубку, которая через систему переходников и краников подключается к обыкновенному смесителю, расположенному над раковиной в палате, пропускается водопроводная вода. От смесителя отходит патрубок, плотно подгоняющийся к гусаку смесителя, на котором имеется водяной термометр, указывающий температуру подающей водопроводной воды в систему переходников и трубок, подключенных к капю (рис. 8).

При помощи предлагаемого устройства происходит не только механическая защита слизистой оболочки и костных структур от воздействия ионизирующего излучения при проведении лучевой терапии. Отмечается положительная реакция в полости рта за счет локальной гипотермии, приводящей к снижению метаболических процессов в тканях, соприкасающихся с капю, по которой циркулирует вода с температурой 10-15° (рис. 9).



Рис. 10. Проведение гипотермии полости рта

За счет снижения температуры в полости рта на определенных участках отмечается снижение циркуляции крови и замедление процессов жизнедеятельности тканей с одновременным уменьшением концентрации химиотерапевтических препаратов в этих участках, что соответственно приводит также к снижению токсического воздействия на эти ткани.

Мы проанализировали результаты использования гипотермии, проводимой с помощью капы для профилактики токсического воздействия ионизирующего излучения и цитостатиков на слизистые и парадонт ротовой полости у 50 больных из основной группы.

Гипотермию осуществляли во время проведения химиотерапии и в последующие 2-3 часа после нее. Процедуру повторяли еще 2-3 раза в день на протяжении всего курса химиотерапии.

При проведении радиотерапии капу надевали непосредственно перед лучевой терапией, а гипотермию осуществляли до четырех раз в день по 2-3 часа во время всего курса дистанционной радиотерапии.

Осмотр слизистой полости рта осуществляли ежедневно одновременно с проведением стандартных профилактических мероприятий в обеих группах.

Результаты оценивались после окончания проведения химиолучевой терапии (таб. 16).

Таблица 16

Основные симптомы мукозита

Симптомы	Основная группа n - 196		Группа сравнения n - 124	
	Количество	%	Количество	%
Изменение цвета СОПР	192	97,9	107	86,2
Отечность	196	100	124	100
Атрофия	125	63,7	91	73,4
Гемморрагии	74	37,7	59	47,6
Эррозивно-язвенные изменения	35	17,9	43	34,7
Ангулярный стоматит	-	-	9	7,3
Нарушение слюноотделения	129	65,8	121	98

Из таблицы видно, что основные симптомы проявлений мукозита были значительно в большем числе случаев у больных контрольной группы, т. е. там, где гипотермия не применялась. Особо хотелось бы отметить преобладание деструктивных изменений. Так эрозивно-язвенные изменения отмечались почти в 2 раза чаще среди больных группы сравнения, чем среди тех пациентов, где нами применялась гипотермия.

Пример: больной Н. 1947г. р. История болезни №2134 поступил в отделение лучевой терапии 11 мая 2006 г. с диагнозом рак слизистой оболочки дна полости рта III стадии (T3N2M0).

До поступления больной осмотрен стоматологом и ему были изготовлены капы (устройство для профилактики токсического воздействия ионизирующего излучения и цитостатиков на слизистые и пародонт ротовой полости)

За час до введения химиопрепарата больной надевал капу и подключался к водоснабжению. Одновременно с проведением локальной гипотермии в ротовой полости вводились химиотерапевтические препараты для радиомодификации. Затем больному проводился сеанс дистанционной терапии. Повторные сеансы гипотермии проводились после сеанса ионизирующего облучения №3 по 2 часа в тот же день, что осуществляло снижение температуры в полости рта.

После проведенных 2 курсов химиотерапии и лучевой терапии (СОД 50 ГР) имел место мукозит I степени, который практически никакими клиническими симптомами, беспокоящими больного не проявлялся.

В процессе исследования нами отмечено, что в той группе больных, у которых применялось это устройство мукозиты III-IV ст. диагностированы только у 9 (18%) больных, а среди больных, у которых это устройство не применялось, они отмечены у 43 (34, 5%) пациентов.

Как указывалось выше, было установлено, что при лечении злокачественных новообразований полости рта, воздействие ионизирующего излучения на твердые ткани зуба, приводит к возникновению лучевых повреждений в виде

лучевого кариеса. Если не применять радикальные вмешательства, то через 1-2 года окажутся пораженными 96% зубов.

Мы провели анализ результатов лечения пациентов этих групп через 1 год после завершения химиолучевой терапии местно-распространенного рака слизистой оболочки полости рта.

В группе сравнения отмечено наличие лучевых повреждений (дефектов) эмали в 88,4% случаев, очаговой деминерализации ее в 74,3% . При этом у 68,5 % диагностировано оголение здоровых зубов.

Клинический пример. Больной М., 57 лет, и /б №2842/721), госпитализирован в «Астраханский областной онкологический диспансер», с диагнозом «злокачественные новообразования слизистой оболочки полости рта (твердое небо) ». Гистологическое исследование №2138-42 - плоскоклеточный умеренно дифференцированный рак. Осмотрен консилиумом врачей в составе химиотерапевта, радиолога, хирурга и стоматолога. Запланирован предоперационный курс ДЛТ до СОД - 45 Грей с последующей операцией.

Перед началом лечения пациенту была проведена тщательная стоматологическая санация, изготовлены каппы для проведения гипотермии. Одновременно выполнялась профессиональная гигиена полости рта с использованием аппаратов для снятия зубных отложений. До проведения лучевой терапии больному М. надевали защитную капу с одновременным проведением гипотермии. Больной следовал всем рекомендациям стоматолога. Изготовленную капу надевал непосредственно перед сеансом лучевой терапии. В последующем гипотермия полости рта осуществлялась в палате по 2 часа 3 раза в день. В результате указанных лечебных мероприятий лучевая реакция на момент окончания лечения была выражена умеренно и соответствовала радиомукозиту 1 степени. Явления радиомукозита на языке и дне полости рта не выражены. В последующем больному было рекомендовано явиться в хирургическое отделение для последующего выполнения оперативного вмешательства.

Таким образом, профессиональная стоматологическая подготовка больных к химиолучевому лечению, включающая изготовление индивидуальных защитных капп для проведения гипотермии, а также использование их во время сеанса лучевой терапии позволяет значительно снизить степень развития нежелательных реакций этих методов лечения.

Учитывая вышеизложенное, можно заключить это устройство для профилактики токсического воздействия ионизирующего излучения и цитостатиков на слизистые и парадонт ротовой полости минимизирует развитие деструктивных форм мукозита и вторичного кариеса.

Устройство удобно и просто в эксплуатации и позволяет снизить число негативных реакций и осложнений специального лечения онкологических заболеваний полости рта.

Предложенное устройство может быть рекомендовано в широкую клиническую практику при комбинированном и комплексном лечении рака слизистой оболочки рта с целью профилактики побочных эффектов этой терапии.

Подводя итоги приведенным материалам, можно полагать, что результаты наших исследований, направленных на улучшение клинических проявлений мукозита и снижение количества других осложнений при проведении химиолучевой терапии, будут способствовать не только углублению наших знаний о влиянии этого лечения на состояние слизистой оболочки полости рта, но и разработке в дальнейшем более эффективных мер профилактики такого рода осложнений у больных с местно-распространенным раком слизистой оболочки полости рта.

3. 3. Роль вакуумтерапии в профилактике ксеростомии

Как отмечалось выше, несмотря на очевидные успехи, достигнутые за последние десятилетия в лечении злокачественных опухолей, актуальной задачей в терапии рака слизистой оболочки полости рта остается повышение чувстви-

тельности опухоли к специфическому воздействию с минимизацией повреждения здоровых тканей.

И одним из важнейших критериев эффективности этого лечения является снижение уровня отрицательных реакций и осложнений.

Чаще всего химиолучевые осложнения (повреждения) не проходят самостоятельно и требуют специального лечения. В зависимости от продолжительности времени после облучения и химиотерапии местные повреждения делятся на ранние и поздние. Ранние повреждения развиваются в процессе лучевой терапии или в ближайшие 3 месяца после нее (крайний срок восстановления сублетального повреждения клеток). Поздними считают химиолучевые повреждения, развившиеся после указанного срока, чаще - через несколько лет. В основе поздних химиолучевых повреждений лежат нарушения более радиорезистентных структур, являющиеся следствием постепенного накопления изменений в мелких кровеносных и лимфатических сосудах, обуславливающих нарушение микроциркуляции и развитие гипоксии облученных тканей, что может впоследствии стать причиной фиброза и склероза. Одним из малоизученных и трудно поддающихся лечению повреждением при проведении комплексного лечения злокачественных новообразований слизистой оболочки полости рта является ксеростомия. Несмотря на то, что ряд авторов называют это осложнение отсроченным, на самом деле оно начинает развиваться с первого дня лучевой терапии. Кроме того, это серьезное пожизненное осложнение вызывает ощущение сухой, жесткой слизистой оболочки полости рта, и постоянно преследует пациента. Недостаточная увлажненность слизистой приводит к трудностям при жевании и глотании жесткой пищи, разговоре, сне. Нередко подобные местные изменения отражаются на психоэмоциональном состоянии пациентов с ксеростомией.

Поражения органов полости рта, развивающиеся вследствие ксеростомии, весьма серьезны. Это множественный кариес зубов, имеющий не только типичную локализацию, но и поражающий иммунные зоны зуба: бугры моляров

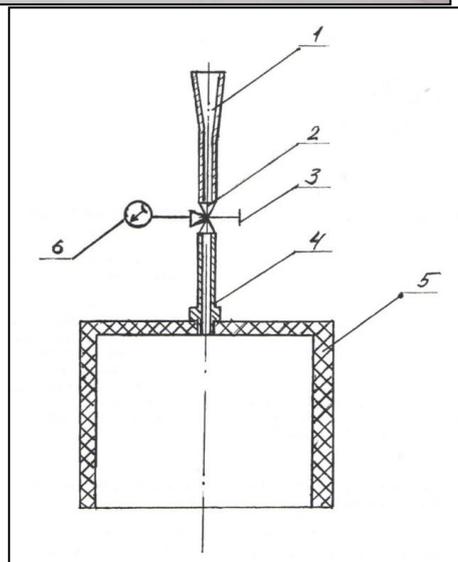
и премоляров, режущий край резцов; часто наблюдается циркулярное поражение зуба по периметру шейки, что быстро (в течение 3-4 месяцев) приводит к развитию осложнений кариеса, а порой и к утрате зуба.

Ассоциативный дисмикробиоценоз ротовой полости вследствие сниженного самоочищения и отсутствия защитных белковых факторов слюны приводит к бурному развитию патологии пародонта, особенно при тяжелой ксеростомии, что осложняет реабилитацию этих больных. Трудности в классификации и диагностике ксеростомии, недостаточно эффективные лечебные мероприятия, длительность лечения и снижение работоспособности таких пациентов определяют актуальность проблемы, ее медицинскую, экономическую и социальную значимость.

Мы попытались определить эффективность вакуумтерапии в профилактике и лечении ксеростомии при комплексном лечении местнораспространенного рака слизистой оболочки полости рта.

При анализе результатов лечения больных обеих групп (124 пациента из группы сравнения и 196 пациентов из основной группы), было отмечено, что все эти больные имели те или иные формы ксеростомии, возникшей после химиолучевого лечения. Помимо выполнения пациентам общеизвестных профилактических и лечебных мероприятий, больным первой группы (основной), помимо этого, проводилась вакуумтерапия на паравертебральные зоны шеи. Первый ее сеанс выполнялся за 1-2 часа до проведения лучевой терапии и в последующем трехкратно через 3 дня в процессе лечения. В контрольной группе вакуумтерапия не проводилась. Вакуумный массажосуществлялся при помощи изобретенного нами устройства (патент № 137471, заявка № 2013131208, приоритет от 8. 07. 13г., зарегистрирован 20.февраля 2014г.), состоящего из цилиндра, соединенного с трубкой, завернутой в него и имеющей на конце переходник для плотного соединения со шприцом, создающим вакуум. А в середине эта трубка снабжена краном, перекрывающим ее при повороте за счет рыча-

га, что способствует поддержанию вакуума в пространстве между внутренней частью цилиндра и кожей пациента (рис. 10).



Конусный штуцер для присоединения средства, создающего вакуум

1. Трехходовой кран
2. Рычаг с возможностью переключения крана
3. Трубка для создания вакуума
4. Массажный цилиндр
5. Вакуумметр

Рис. 11. Устройство для проведения вакуумтерапии

В основу изобретения положена задача воздействия вакуума на многочисленные и разнообразные нервные окончания, заложенные в коже (экстерорецепторы), сухожилиях, связках и мышцах (проприорецепторы) и др. Поток импульсов, возникающих при раздражении этих рецепторов, достигает коры головного мозга, вызывая общую сложную ответную реакцию организма, которая проявляется в виде различных функциональных сдвигов в органах и системах. Осуществляется рефлекторное воздействие, проявляющееся в улучшении микроциркуляции в тканях и снижении спазма и сосудистого тонуса. То есть локальное отрицательное давление воздействует на кожные покровы и подлежащие мягкие ткани, которое приводит к рефлекторному расширению сосудов и улучшению микроциркуляции за счет воздействия на всю рефлекторную дугу в зоне иннервации спинномозговых сегментов, где происходит воздействие вакуума (в данном случае – нижняя зона лица и шея). Устройство функционирует следующим образом (рис. 11).



Рис. 12. Проведение вакуумтерапии

Левой рукой цилиндр торцовой закругленной поверхностью прижимается к телу больного. Правой рукой подсоединяется источник для создания вакуума (в данном случае шприц) к трубке с краном. При получении необходимой величины разряжения воздуха (вакуума) между цилиндром и телом закрывается кран, который не дает попадать воздуху в цилиндр. Ткани пациента всасываются в цилиндр, после чего производится перемещение его по паравертебральной области шеи, осуществляя вакуумный массаж. Создавалось отрицательное давление в пределах 10-30кПа (килопаскаль). Длительность воздействия 5-7 минут.

Лечебное применение локального вакуума известно человечеству множество веков. Как объясняют большинство авторов, кровь, насыщенная кислородом при нормальном атмосферном давлении, попадает в ткани, находящиеся под значительно меньшим давлением (локальный лечебный вакуум). Это обуславливает интенсивную диффузию кислорода из крови в ткани, происходит активная оксигенация и гиперемия тканей. В силу разности давлений и, следовательно, усиленного притока крови в орган раскрываются и начинают активно функционировать большинство мельчайших капилляров. Интенсивная реакция сосудов сопровождается интенсификацией выделения эндотелиального вазоактивного фактора, что поддерживает сосудистые реакции длительное время.

В вакуумном массаже, помимо механического и рефлекторного раздражения кожных рецепторов, продолжительно действует аутогемотерапия из-за внутритканевых кровоизлияний.

Характерно, что больные, получившие вакуумный массаж один раз, настаивают на более частом продолжении процедур, что свидетельствует о субъективном улучшении, что можно объяснить и уменьшением любых воспалительных изменений, которые, как правило, сопровождают любой онкологический процесс. Всем пациентам выполнялась сиалометрия на момент госпитализации и после окончания курса химиолучевого лечения. При проведении

сиалометрии мы использовали «Методику сбора смешанной нестимулированной слюны в состоянии покоя».

На момент госпитализации все 320 больных не отмечали симптомов ксеростомии и у них были сохранены все слюнные железы. Средний показатель сиалометрии (общей нестимулированной слюны) на момент госпитализации составлял $M = 4,01 \pm 0,03$ мл. Все пациенты получили дозу облучения не менее 40 Гр после 2 курсов химиотерапии. Повторные осмотры проведены нами по окончании химиолучевого лечения.

Если с I степенью выраженности симптомов ксеростомии количество больных было практически одинаковым, то со II и III степенями выраженности симптомов ксеростомии в группе сравнения пациентов было значительно больше (таб. 17).

Таблица 17

Характеристика групп пациентов, получающих химиолучевое лечение
(осмотр сразу после лечения)

Степень выраженности симптомов ксеростомии	I группа (n – 196) (вакуумтерапия)		II группа (n -124) (сравнения)	
	Кол-во	%	Кол-во	%
I СТЕПЕНЬ	108	55,1	46	37,1
II СТЕПЕНЬ	63	32,1	47	37,9
III СТЕПЕНЬ	25	12,8	31	25,0
ВСЕГО	196	100	124	100

$P < 0,05$

При проведении вакуумтерапии паравертебральных областей шеи среди больных I группы ксеростомия II и III степени была у 88 (44,9%) ($p < 0,05$) больных. В то время, как в группе сравнения ксеростомия II и III степени была у 71 (62,9%) ($p < 0,05$) пациентов. Причем выраженность симптомов ксеростомии III степени в этой группе было почти в 2 раза больше. При I степени

выраженности симптомов ксеростомии пациенты жаловались на ощущения сухости во рту только при длительном разговоре, переутомлении. Некоторые отмечали болезненную чувствительность в слюнных железах. Больные со II степенью нарушения функции слюнных желез отмечали постоянную сухость во рту, затрудняющую речь и прием пищи (больные вынуждены были запивать сухую пищу водой). Пациенты жаловались на болезненные ощущения в слюнных железах и в слизистой полости рта, на нарушение сна, функции речи, отмечалась гипосаливация (показатель сиалометрии - 2-3 мл). Слюна приобретала повышенную вязкость, кислотность, пенистость. При нарушении функции слюнных желез III степени (функция слюнных желез полностью угнетена), больных беспокоили резкая сухость во рту, болезненные ощущения в слюнных железах, боль при еде, нарушение сна, речи. Отмечались явления катарального глоссита, стоматита. При этом слизистая оболочка ротовой полости становилась сухой, гиперемированной, нередко с трещинами, эрозиями. Гипосаливация (показатель сиалометрии - до 2 мл), повышенная вязкость, кислотность, пенистость слюны. Губы становились сухими, шелушились, покрывались корками. Степень выраженности симптомов ксеростомии уменьшалась с течением времени. При этом имеется прямая корреляционная зависимость степени выраженности симптомов ксеростомии от проведения вакуумтерапии.

Так, в группе сравнения симптомы, соответствующие III степени, наблюдались на протяжении $1,42 \pm 0,02$ года ($p < 0,05$) и затем имели тенденцию к снижению, достигая своего минимума в среднем через $2,21 \pm 0,03$ года ($p < 0,05$). В то время как в основной группе (там, где проводилась вакуумтерапия) эти показатели были $1,03 \pm 0,03$ года ($p < 0,05$) и затем имели тенденцию к снижению, достигая своего минимума в среднем через $1,42 \pm 0,02$ года ($p < 0,05$).

Необходимо отметить, что, по нашему мнению, вакуумтерапия может быть использована и для улучшения психоэмоционального состояния пациентов, которое изменялось непосредственно после сеанса и сопровождалось при-

ятными ощущениями в области позвоночника и снижением болевого синдрома у пациентов с остеохондрозом, которым страдали 85% больных.

Клинический пример. Пациентка Ф., 53 лет (история болезни №3245/524) обратилась в стоматологическую поликлинику №4 с жалобами на чувствительность зубов на нижней челюсти. Из анамнеза выяснено, что 7 месяцев назад пациентка получила комплексное лечение по поводу злокачественного новообразования языка. Лучевая терапия была проведена в дозе 50 Гр., что соответствует предоперационному курсу. Облучение проводилось с двух встречных полей, в традиционном режиме, без радиомодификации. Во время проведения лучевой терапии использовалось защитное устройство для профилактики ксеростомии с одновременным проведением сеансов вакуумтерапии на паравертебральные области шеи. Защитные каппы не применялись. Объективный осмотр установил наличие на зубах нижней челюсти дефектов в пределах плащевого дентина. Холодовая проба и зондирование болезненны. Слизистая оболочка полости рта бледная, суховатая.

Сиалометрия – 2,3мл. Был поставлен диагноз «лучевой кариес, ксеростомия I ст.». В качестве лечения пациентке назначен курс терапии на индивидуальных каппах ежедневно с 1% гелем фторида натрия. Одновременно больная получала препараты, направленные на стимуляцию выработки слюны. Через месяц, на контрольном осмотре, пациентка отметила значительное снижение чувствительности зубов, холодная проба и зондирование были безболезненны. Сиалометрия – 3,4мл.

Таким образом, результаты настоящего исследования свидетельствуют, что вакуумтерапия показана для профилактики ксеростомии при комплексном лечении местнораспространенного рака слизистой оболочки полости рта.

Вакуумтерапия паравертебральных зон может быть использована при оказании даже паллиативной помощи больным и, особенно, при проведении их реабилитации.

Для снижения риска возникновения осложнений химиолучевой терапии нами также предложено устройство для профилактики постлучевой ксеростомии при лечении злокачественных опухолей полости рта.

Общеизвестно, что околоушные слюнные железы выполняют основную функцию по выработке слюны. Несмотря на использование различных методик проведения лучевой терапии при лечении рака слизистых оболочек полости рта, околоушные слюнные железы обязательно подвергаются радиационному воздействию, что приводит к развитию ксеростомии.

Как указывалось выше, ксеростомия - это серьезное пожизненное осложнение, преследующее пациента днем и ночью как ощущение сухой, жесткой слизистой оболочки. В первую неделю лучевой терапии наблюдается резкое снижение слюноотделения, которое за 2 недели лечения сокращается на 90%. При накоплении кумулятивной дозы облучения 40 Гр слюноотделение уменьшается на 95% по сравнению с первоначальным, и происходит необратимое поражение слюнных желез. Такое типичное уменьшение слюноотделения тесно связано с дозой облучения. Профилактика ксеростомии представляет собой одну из наиболее трудных и важных задач при лечении рака слизистой оболочки полости рта.

Способы профилактики ксеростомии все еще неясны. Предотвратить ксеростомию можно лишь путем исключения слюнных желез из области облучения. Но в настоящее время эффективной стратегии профилактики ксеростомии не существует.

Существующие методики профилактики и лечения этого осложнения направлены, в основном, на стимулирование остаточной способности к слюноотделению в дополнение к облегчению симптомов заболевания при помощи вкусовых и тактильных средств, повышающих слюноотделение. Облегчение симптомов осуществляется за счет использования напитков, домашних средств и, конечно, искусственной слюны. Все эти мероприятия обычно приносят лишь частичное облегчение.

Мы уже отмечали, что ксеростомия повышает риск возникновения воспаления слизистой оболочки полости рта (СОПР) с возникновением гингивита, глоссита, стоматита. Поэтому профилактика ксеростомии должна быть направлена на поддержание полости рта во влажном состоянии, на восстановление биологических свойств слюны, профилактику кариеса, пародонтита, инфекционных заболеваний СОПР, а также для облегчения состояния больного.

Нами предложено «Устройство для профилактики постлучевой ксеростомии при лечении злокачественных опухолей полости рта» (Патент № 140932 по заявке № 2013151956, приоритет 21 ноября 2013г., зарегистрировано 16апреля 2014 г.)

Это устройство выполнено в виде наушников, которые изготавливаются из полимерного пластмассового материала, чтобы не создавать индукцию радиоактивности при проведении дистанционной гамма-терапии в местах их приложения к коже головы. Сами защитные устройства (наушники) закреплены на дугообразное пружинящее крепление, сделанное в виде контуров домика для более удобного расположения его на голове. На концах этого крепления с насечками для регулировки расположения наушников имеется прорезь, в которую вставляются пластиковые болты, вворачивающиеся в сами наушники, что позволяет фиксировать их к дугообразному креплению (рис. 13).

С внутренней стороны наушников по периметру их окружности имеется пространство, в которое вставляется плотно подогнанная просвинцованная защитная ткань, толщиной от 1 до 1,5 см, чаще всего сделанная из рентгенологического фартука. Пространство между корпусом наушника и защитной тканью заполняется поролоном, который плотно удерживает эту ткань в корпусе наушника.

При помощи предлагаемого устройства происходит механическая защита околоушных слюнных желез от воздействия ионизирующего излучения, что, соответственно, приводит к снижению токсического воздействия на эти ткани.

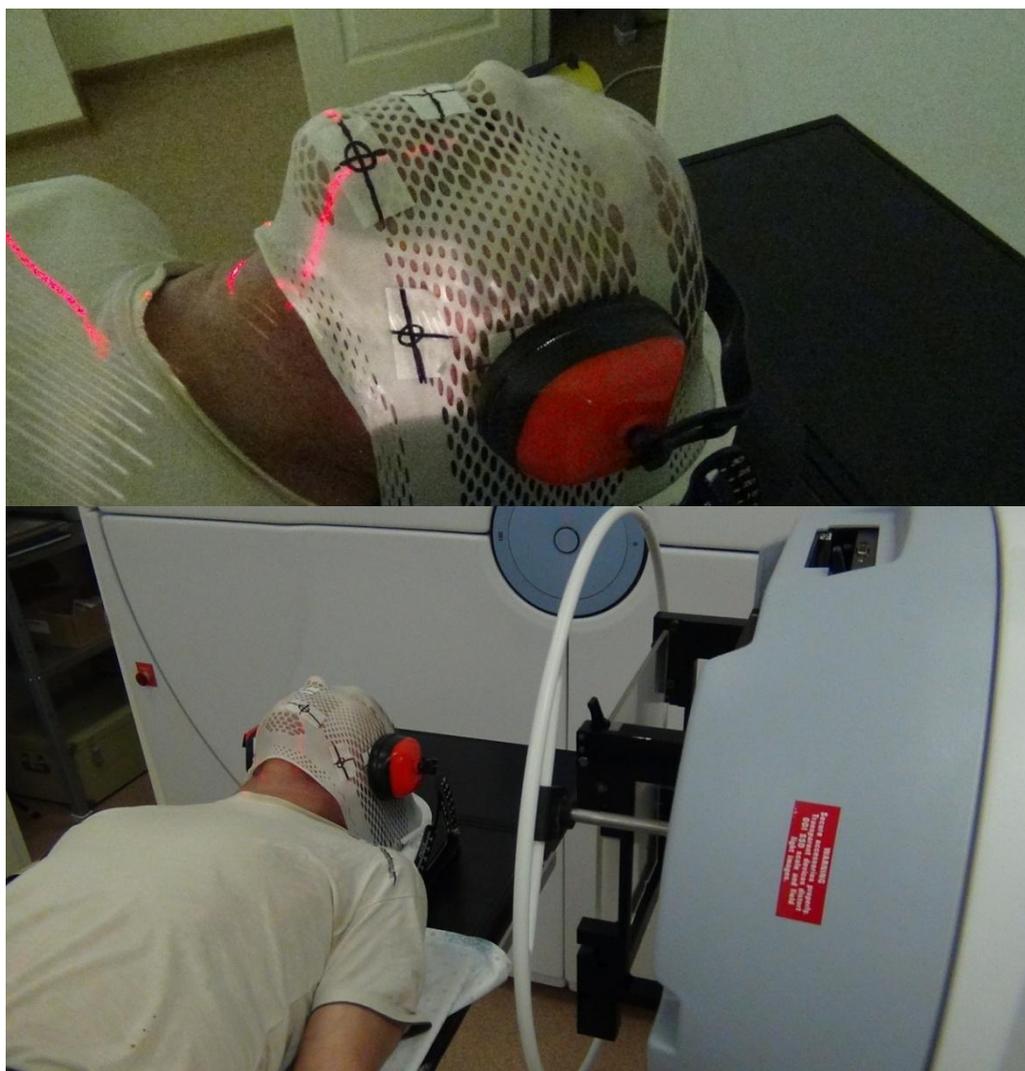


Рис. 13. Устройство для профилактики осложнений при проведении лучевой терапии онкологических заболеваний полости рта

Примеры

Больной С., 56 лет, поступил в Астраханский областной онкологический диспансер с диагнозом: рак слизистой оболочки полости рта T3N0M0 после 2 курсов химиотерапии. За несколько минут до лучевой терапии больному надевалось защитное устройство на обе околоушные области, после чего проводилась дистанционная гамма-терапия. Суммарная очаговая доза 50 Гр. В процессе лечения и по прошествии 2 месяцев больной жаловался на умеренную сухость в полости рта, периодически возникающие затруднения при глотании во время приема пищи.

Результаты обследования: внешний вид больного соответствует возрасту. Регионарные лимфатические узлы без патологии. Слизистая оболочка полости рта, губ, альвеолярной десны бледная, сухая. Язык суховат. Определяется умеренное количество над- и поддесневых зубных отложений.

Индексная оценка состояния органов полости рта: КПУ-16 (0, 7, 12); ТЭР-8; ИГ-1,6. Показатели сиалометрии в процессе всего наблюдения 3-4мл. (ксеростомия I степени).

Данный пример наглядно демонстрирует эффективность использования защитного устройства, которое позволяет снизить негативные последствия лучевой терапии.

Больной М., 52 лет,

Поступил с диагнозом: рак слизистой оболочки полости рта T3N0M0 после 2 курсов химиотерапии. Проведен курс дистанционной гамматерапии СОД 50 Гр. Через неделю после начала лечения и в последующем жаловался на постоянную сухость в полости рта, боли и кровоточивость десен, оголение шеек зубов и подвижность зубов, невозможность приятия твердой пищи из-за подвижности зубов и боли в деснах, неприятный запах изо рта.

Результаты обследования: Внешний вид больной соответствует возрасту. Регионарные лимфатические узлы без патологии. Слизистая оболочка полости рта гиперемирована, сухая. Слизистая оболочка десен в области межзубных сосочков, края и альвеолярных отростков верхней и нижней челюсти застойно отечна. Вершины десневых сосочков округлой формы, рыхлые, отечные. Язык отечен. Обильное отложение мягкого налета, над- и поддесневого зубного камня. Пародонтальные карманы глубиной 5-6 мм, с гнойно-геморрагическим отделяемым. Подвижность 24, 25, 33, 32, 31, 41, 42, 43, 44 зубов II степени.

Индексная оценка состояния органов полости рта: КПУ-13 (0, 7, 6); ПИ-4, 5; ИГ-3, 4; РМА-42, 31%; ТЭР-6. Сиалометрия 1,8мл.

Данный пример демонстрирует наличие ксеростомии там, где не использовалось защитное устройство.

Анализ результатов позволил нам отметить, что среди тех больных, кому мы применяли предложенное устройство, ксеростомия 1 степени имело место у 8 больных, а 2 степени – у 3 больных. В то время, как в группе больных, где это устройство не применялось, ксеростомия 1 степени была только у 1 больного, 2 степени – у 6 больных и 3 степени – у 5 больных.

Учитывая вышеизложенное можно заключить, что устройство для профилактики постлучевой ксеростомии при лечении местнораспространенного рака слизистой оболочки полости рта нивелирует повреждение околоушных слюнных желез, что в конечном итоге улучшает качество жизни этих пациентов.

Устройство удобно и просто в использовании и позволяет снизить число больных ксеростомией тяжелой степени при радиотерапии онкологических заболеваний полости рта.

Предложенное устройство может быть рекомендовано в широкую клиническую практику для комбинированного и комплексного лечения рака слизистой оболочки рта с целью профилактики побочных эффектов лучевой терапии.

3. 4. Лечение начальных кариозных поражений зубов как компонент стоматологического сопровождения комбинированного и комплексного лечения рака слизистой оболочки полости рта

Комбинированное и комплексное лечение злокачественных новообразований слизистой оболочки полости рта нередко приводит к развитию острых или обострению хронических воспалительных процессов в костных структурах полости рта, вплоть до развития остеорадионекроза челюстей. Причиной развития этого грозного осложнения зачастую является наличие на облученном участке челюсти разрушенных зубов. Источником присоединения инфекции и развития остеомиелита чаще всего является осложненный кариес. Поэтому мы перед началом онкологического лечения проводили всестороннее стоматоло-

гическое обследование пациентов с обязательной санацией полости рта, целью которого являлось идентификация факторов риска развития побочных явлений в полости рта, и особенно инфекционных осложнений, которые могли бы помешать лечению основного заболевания.

Своевременное лечение кариеса зубов, особенно на самых ранних стадиях развития патологического процесса, является важной задачей у этого контингента больных.

Это связано не только с тем, что они в большей степени имеют поражение тканей пародонта и высокие показатели интенсивности кариеса зубов, но и развития инфекционных осложнений в процессе и после проведения химиолучевого лечения.

Поэтому очень важно диагностировать кариозное поражение на стадии белого (меловидного) пятна для проведения лечебных мероприятий с целью возможного сохранения зуба и снижения количества осложнений в процессе онкологического лечения.

Учитывая то, что нами в доступной литературе не было обнаружено работ по изучению лечения кариозных поражений зубов у больных со злокачественными заболеваниями слизистой оболочки полости рта, мы попытались провести сравнительную оценку клинической эффективности реставрации кариозного поражения зубов на стадии белого пятна методом инфильтрации у этих больных.

В исследование были включены пациенты I группы (196 больных), у которых прослежены результаты лечения начальных формах кариеса (1 класс) в сроки до 18 месяцев.

Клиническую оценку результатов реставраций проводили непосредственно после лечения, через 6, 12 и 18 месяцев.

Реминерализирующая терапия (1 группа) была использована у 62 больных, которым на первом этапе лечения планировалось проведение нескольких курсов химиотерапии.

Обработку пораженного участка зуба выполняли 2-4% раствором фторида натрия и 10% раствором глюконата кальция в равных пропорциях. А у 17 пациентов нами были использованы фтористые лаки. Курс лечения состоял из 15-20 сеансов, которые проводились ежедневно.

У 74 пациентов (2 группа больных) нами использована методика сошлифовывание очага и пломбирование. Эти методы были использованы у больных до проведения химиотерапии с последующей лучевой терапией или незадолго до лучевой терапии.

Оценку состояния твердых тканей зубов проводили путем витального окрашивания их раствором метиленового синего.

Метод инфильтрации (3 группа) мы использовали только на аппроксимальных и вестибулярных поверхностях зубов у 60 больных.

После определения показаний к использованию метода инфильтрации для конкретного зуба, производилась его изоляция с помощью коффердема для создания абсолютной сухости. Чаще всего нами использовался традиционный коффердам.

Затем выполняли нанесение протравливающей гели Icon-Etch. Время аппликации - 2 мин, после чего состав смывается водой. Просушивание осуществлялось сухим воздухом из пистолета. После этого пораженная область смачивалась препаратом Icon-Dry. Время аппликации - 25-30 секунд, после чего зуб снова высушивался воздухом.

Нанесение Icon-Infiltrant производили так, чтобы вся протравленная поверхность была обильно покрыта материалом. После экспозиции в 3 минуты, излишки препарата удалялись ватными валиками. Затем материал полимеризовали светом стоматологической активирующей лампы в течение 40 с. Вторую порцию Icon-Infiltrant наносили на очаг на 1 мин с последующим удалением излишек инфильтрата и фотополимеризацией в течение 40с.

Полирование обработанной поверхности производили с помощью полировочных дисков.

После реставрации полостей 1 класса мы отметили определенные отклонения от идеального состояния, за исключением послеоперационной чувствительности (табл. 18).

Нас в большей степени интересовала глубина полости, что проявляется обычно в нарушении краевой адаптации и окрашивании. Качество краев реставрации, как известно, ухудшается с течением времени. Поэтому оценка зоны соединения остается важным показателем эффективности лечения. Через 6 месяцев изменение цвета (обесцвечивание контура соединения) наблюдалось у 22,5% больных в 1 группе, у 21,6% больных во 2 группе и у 13,7% больных в 3 группе. Через 1,5 года изменения цвета составили 32,3 % от общего количества реставраций в 1 группе, 28,4% - во второй группе и 21,6 % в 3 группе. ($p < 0,001$).

Таблица 18

Клиническая оценка реставраций полостей I класса
в различные сроки наблюдения

КРИТЕРИЙ	I группа (n – 62 больных)			II группа (n – 74 больных)			III группа (n – 60 больных)		
	6мес n/%	12мес n/%	18мес n/%	6мес n/%	12мес n/%	18мес n/%	6мес n/%	12мес n/%	18мес n/%
Изменение цвета	14/ 22,5	19/ 30,6	20/ 32,3	16/ 21,6	19/ 25,7	21/ 28,4	7/ 11,7	8/ 13,3	11/ 18,3
Краевая интеграция	33/ 52,3	35/ 56,4	38/ 61,3	21/ 28,4	23/ 31,1	27/ 36,5	10/ 16,7	12/ 20,0	14/ 23,3
Вторичный кариес	7/ 11,3	9/ 14,5	12/ 19,3	7/ 9,5	9/ 12,2	11/ 14,9	2/ 3,3	4/ 6,7	7/ 11,7

$P < 0,05$

Заметное снижение качества краевой интеграции отмечено в 3 группе больных. Наибольшие дефекты через 6 мес. наблюдались у 53,2 % реставраций в 1 группе больных, и только у 16,7 % - 3 группы.

Через год количество нарушений краевой интеграции увеличивается во 2 группе до 31,3 %, а через 1,5 года этот показатель достигает 36,5% и только у 23,3% в 3 группе соответственно ($p < 0,05$).

В 1 группе через 6 месяцев вторичный кариес имел место у 7 (11,3%) больных, у 7 (9,5%) второй группы, и только у 2(3,3%) больных третьей группы.

Через 1,5 года вторичный кариес был диагностирован у 19,3% больных 1 группы, у 14,9%- второй группы и у 11,7% - третьей группы больных.

Показатели развития остеорадионекроза нельзя считать убедительными для заключения выводов, хотя наибольшее их количество нами отмечено в 2 группе, что заставляет с большой осторожностью подходить к реставрации кариозных полостей 1 класса методом пломбирования даже такими высокоэффективными композитами при проведении химиолучевой терапии.

Таким образом, метод инфильтрации может быть использован у больных с местно-распространенным раком слизистой оболочки полости рта для создания условий возможного сохранения зуба на ранних стадиях кариеса. Клиническое использование материалов Icon показало эффективность их использования при лечении начальных кариозных поражений в случаях, когда лечение должно быть произведено быстро и эффективно. Особенно это касается пациентов, получающих лучевую терапию, после проведения которой почти в 90% развивается лучевой кариес и происходит обострение любого поражения зубов.

3. 5. Клиническое значение лактоферрина слюны в индивидуальном прогнозировании осложнений санации полости рта у больных с местно-распространенным раком слизистой оболочки полости рта

Для определения прогноза развития осложнений после санации полости рта у больных I группы (196) с местно-распространенным раком слизистой полости рта мы провели поиск достоверных факторов риска.

Конкретную значимость каждого из выделенных прогностических критериев определяли методом интегральной оценки количественных и качественных показателей с последующей балльной оценкой их.

Антигенный состав смешанной слюны иммунохимически идентичен многим сывороточным белкам и взаимосвязан с ними посредством нейро-эндокринной регуляции гомеостаза как при физиологических, так и патологических состояниях в различных органах и в полости рта - в первую очередь. В связи с этим, представляется перспективным определение лактоферрина (ЛФ) слюны как маркера деструктивно-воспалительных процессов. Мы обследовали образцы слюны (ротовой жидкости), взятые утром натощак. Слюну собирали в чистые стеклянные флакончики через 10 минут после полоскания кипяченой водой полости рта без применения зубной щетки, чтобы не травмировать слизистую десны и подвергали ее электрофорезу в 1% агаровом геле и иммунохимическому исследованию.

Сравнительный анализ лечения 196 больных с местно-распространенным раком слизистой полости рта позволил выявить у 137 (69,9 %) различные осложнения, в числе которых наибольшую группу составили инфекционные и геморрагические. ЛФ в смешанной слюне контрольной группы больных (100 пациентов с другой онкологической патологией) методом иммунодиффузии в агаре обнаружен в 36% случаев в количестве до 6,0 мкг/мл. Среди больных с местно-распространенным раком слизистой полости рта у всех в слюне обнаружены высокие концентрации ЛФ (от 30 до 300 мкг/мл). Причем, среди тех, у кого отмечались деструктивные процессы, как в слизистой, так и в зубах эти показатели составили от 60 до 3000 мкг/мл.

Наблюдение за больными после химиотерапии позволило нам отметить, что все они уже имели те или иные изменения слизистой оболочки полости рта (СОПР) и костных структур. Клинически у всех больных был гиперпластический гингивит. Почти в половине случаев (у 96 больных - 48,9%) отмечалась атрофия слизистой оболочки, нередко с геморрагией. Эрозивно-язвенные изменения чаще всего встретились у больных, страдающих сахарным диабетом (61 больной - 26,0%). Основным фактором развития инфекционных и геморрагических осложнений у онкологических больных следует считать геморрагиче-

ский синдром в анамнезе, который способствовал возникновению этих осложнений в 9,8% случаев. На фоне анемии эти осложнения развивались – в 8,2% случаев, нейтропении – в 10,8% случаев, сахарного диабета – в 14,9% случаев. Установлена взаимосвязь между деструктивными поражениями СОПР и количеством лейкоцитов в периферической крови больных. В значительном большинстве случаев эти осложнения проявлялись у больных, число лейкоцитов у которых не превышало $3,0 \times 10^9/\text{л}$. Почти у всех больных осложнения со стороны слизистой оболочки полости рта сопровождались болевым синдромом. У пациентов, которым была проведена лучевая терапия, наблюдалась большая выраженность основных симптомов мукозита. Высокий и очень высокий уровень кариеса значительно превалировал в этой группе больных. А у лиц старше 60 лет, получивших лучевую терапию, он отмечен у 90% больных. У 92% больных из общего числа обратившихся за медицинской помощью, кариесом были поражены от 5 до 28 зубов. Лечение данной категории больных сопряжено с возможностью возникновения ряда осложнений за счет гипоксии и нарушения трофики тканей, замедленных процессов регенерации на фоне различных проявлений мукозита, снижения резистентности к инфекции и склонность к геморрагическим осложнениям. В связи с этим все больные после консультации онколога осматривались стоматологом с детальной оценкой состояния не только СОПР и зубов, но и общего статуса пациента. Для определения прогноза развития осложнений после санации полости рта у этого контингента больных проводили поиск достоверных факторов риска. Балльная оценка факторов риска возникновения осложнений приведена в таблице 19.

Концентрация ЛФ в слюне от 2 до 60 мкг/мл нами оценена в 2 балла, от 60 до 120 мкг/мл – в 3 балла, от 120 до 180 мкг/мл – 4 балла, от 180 до 240 мкг/мл – 5 баллов, от 240 мкг/мл и выше – 6 баллов.

Анализ зависимости развития деструктивных (в т. ч. воспалительных) осложнений позволил выявить достоверную зависимость их от уровня ЛФ слюны. Так среди тех больных, у кого ЛФ был на уровне от 240 до 3000 мкг/мл

этих осложнений было в 3 раза больше, чем в группе пациентов, у которых этот показатель варьировал на цифрах от 60 до 1200 мкг/мл.

Наиболее часто осложнения развивались у пациентов старше 60 лет, что во многом обусловлено сопутствующей патологией. Среди больных с гингивитом или пародонтитом осложнения возникали, чуть ли не в 2 раза чаще.

Таблица 19

Балльная оценка факторов риска возникновения осложнений

Факторы	Баллы
1. Возраст > 60 лет	1
2. Наличие стоматологической патологии:	
а) Гингивит	2
б) Пародонтит	2
в) Кариес	1
3. Неблагоприятный аллергический анамнез	1
4. Кровоточивость и изъязвления слизистой полости рта в анамнезе	1
5. Анемия	2
6. Нейтропения	2
7. Сахарный диабет	5
8. Низкие показатели иммунограммы	2
9. Химиотерапия с применением одного из препаратов (5-фторурацил, метатрексат, препараты платины)	1
10. Показатели лактоферрина слюны	
от 2 до 60 мкг/мл	2
от 60 до 120 мкг/мл	3
от 120 до 180 мкг/мл	4
от 180 до 240 мкг/мл	5
от 240 мкг/мл и выше	6
Всего	40

Выявлена определенная зависимость развития осложнений от количества проводимых курсов химиотерапии. И чем больше было их проведено, тем большая вероятность развития осложнений. Геморрагический синдром полости рта в анамнезе приводил в 10, 2% случаев к длительным кровотечениям и развитию гематом подвисочной ямки или крыловидно-нижнечелюстного пространства после проводимой анестезии.

В особую группу были выделены больные, которым планировалось проводить химиотерапию с включением в схему таких препаратов, как 5 фторурацил, метатрексат, препараты платины. Эта группа больных оценена в 1 балл. Сумма баллов для каждого больного являлась критерием для проведения того или иного вида профилактических и лечебных мероприятий. После выполнения полного комплекса диагностических мероприятий выводился индекс прогнозирования (ИП) возможного развития осложнений после санации полости рта, и в зависимости от его величины намечали план профилактических и лечебных мероприятий. При $ИП > 4$ санацию полости рта проводили после специальной подготовки больного с целью коррекции сопутствующей патологии и использования, помимо общеизвестных препаратов и методов общего и стоматологического лечения, 0,03% гипохлорита натрия, «Биопарокса», «Алфита». Гипохлорит натрия применялся местно в виде полоскания, а при $ИП > 10$, вводился однократно внутривенно непосредственно до санации полости рта. Одновременно парентерально вводился один из антибиотиков с длительным сроком действия. Местное применение иммуностимулятора «Алфита» и аэрозольного антибиотика «Биопарокс» также способствовало снижению как количества осложнений, так и более благоприятному их течению. Выраженное противовоспалительное эпителизирующее действие пантотеновой кислоты использовалось в виде препаратов «Пантенол»-спрей и мазь «Бепантен», которые снижали и болевые ощущения. Важным в лечении являлось назначение препаратов с местным иммуномоделирующим и антибактериальным действием: деринат, интерферон, имудон. При показателях гемоглобина < 100 г\л в течение недели вводили эритропоэтин по 1 мл, через день в течение недели. А у больных с нейтропенией, до санации полости рта проводилось лечение граноцидом и иммуномодуляторами. У 10 больных нами применялся индуктор синтеза интерферона – циклоферон один раз в сутки в дозе 300 мг (2 таблетки) за 2-3 дня до санации полости рта с последующим использованием линимента циклофе-

рона 5% местно в виде ватных турунд и смазывания слизистую оболочку десневого края 2-3 раза в день с помощью ватного тампона самими больными.

У больных с ИП > 12 санацию полости рта проводили в условиях стационара, проводя совместно с онкологом коррекцию нарушенных функций. При необходимости обезболивания нескольких зон у этого контингента больных, предпочтение отдавали общей анестезии с целью профилактики развития гематом подвисочной ямки и крыловидно-нижнечелюстного пространства. При ИП > 5 проводили преимущественно хирургическую санацию полости рта, так как более чем у 80% больных кариозная болезнь сопровождалась патологическими изменениями пародонта.

При удалении зубов проводили тщательный кюретаж лунок и наложение швов для профилактики кровотечения. Антибиотики вводились внутримышечно однократно за 1-2 часа до санации и в последующем продолжалось их введение в течение 2-3 дней. Зубосохраняющие операции у онкологических больных выполняли только при ИП < 3, после обязательного осмотра онкологом и комплексного обследования больных.

В данном исследовании мы попытались выявить факторы риска возникновения осложнений при стоматологической санации у больных с местно-распространенным раком слизистой оболочки полости рта и разработать на основании сочетания некоторых клинических и лабораторных данных критерии прогнозирования этих осложнений. Все это будет способствовать не только профилактике этих осложнений, но и их адекватному лечению.

Была установлена зависимость инфекционных и геморрагических осложнений от показателей лактоферрина слюны. Наш анализ подтвердил зависимость биохимических изменений слюны от процессов, происходящих в различных структурах полости рта. Особенно это актуально для больных с нейтропенией. Этот легко выполнимый тест, конечно же, смог бы помочь в принятии решений относительно тактики при развитии осложнений в более короткие сроки. Но это возможно только при оценке совокупности клинических и лабо-

раторных данных. Несмотря на это, полученные результаты свидетельствуют о перспективности иммунохимического исследования лактоферрина и других острофазовых белков и ферментов в смешанной слюне не только при оценке состояния здоровья населения и скрининге, а также в контроле лечения заболеваний других органов и систем.

Анализ результатов санации полости рта после проведения комплекса мероприятий по прогнозированию осложнений с последующим проведением профилактических и лечебных мероприятий при стоматологической санации у больных местно-распространенным раком слизистой оболочки полости рта позволил нам отметить снижение количества кровотечений с 8,2% до 5,1%, локальных воспалительных процессов в зоне стоматологической манипуляции сроком от 1 до 3 суток после лечения с 14,3% до 2,6% ($p < 0,05$).

Учитывая вышеизложенное не исключено, что в стандарты обследования онкологических больных будет включено определение лактоферрина слюны, как не инвазивного и достаточно чувствительного теста воспалительных процессов у онкологических больных.

3.6. Роль реамберина в проведении адекватного стоматологического сопровождения при лечении местно-распространённого рака слизистой оболочки полости рта

Проявление токсичности при проведении химиолучевой терапии, так или иначе, лимитирует использование этих агентов при лечении злокачественных опухолей слизистой оболочки полости рта. Поэтому подробное изучение всех типов побочных действий этой терапии является необходимой предпосылкой улучшения результатов лечения больных этой патологией.

По мере накопления опыта выявляются новые механизмы развития осложнений и их взаимосвязь с различными органами и системами.

Детальное их рассмотрение является не менее актуальным, так как часть функциональных и органических нарушений при проведении химиолучевой

терапии носят латентный характер и обнаруживаются только при углубленном изучении их. Поэтому особенностью применения этой терапии является поиск оптимального сочетания эффективности и токсичности этого лечения.

Повышение дозы химиопрепаратов приводит к увеличению эффективности терапии, но неизбежно сопровождается ростом частоты и степени выраженности токсических лекарственных реакций.

Консервативное лечение, приводящее к разрушению опухолевых клеток и, в определённой степени, нормальных тканей, способствует повышению в кровеносном русле уровня токсических метаболитов, угнетению дезинтоксикационных процессов, углублению уже имеющихся нарушений за счёт гомеостаза. Это в свою очередь повышает вероятность возникновения различных осложнений за счёт нарушения тканевого метаболизма на фоне общей гипоксии.

Токсические эффекты цитостатиков и лучевой терапии проявляются в виде кумулятивной миелотоксичности, гепато-и нефротоксичности, вторичных иммунодефицитных состояний.

Риск развития гепатотоксичности высок при проведении химиотерапии, которая проявляется нарушением функциональных печеночных тестов, так как в печени осуществляется активация и распад большинства противоопухолевых лекарственных средств, а их токсические метаболиты повреждают орган. Частота гепатотоксичности при проведении химиотерапии варьирует от 14,6 до 100%. Гепатотоксический эффект обусловлен накоплением токсических продуктов обмена, оказывающих негативное влияние на функциональное состояние печени. Важное место при этом занимает нарушение функции гепатоцитов за счет снижения антиоксидантной защиты и повышения активности лизосомальных ферментов.

Существенную роль в поражении печени играют эндогенная интоксикация, сопутствующая вирусная и бактериальная инфекция.

Развитие мукозита с нарушением акта приема пищи, болевым синдромом, явлением психической депрессии заставляет снижать дозу препаратов или пре-

рывать курс специального лечения, не позволяя проводить его в полном объеме с получением полного клинического эффекта от применения химиопрепаратов.

Химиолучевое лечение, приводящее к разрушению опухолевых клеток и, в определенной степени, нормальных тканей, способствует повышению в кровяном русле уровня токсических метаболитов, угнетению дезинтоксикационных процессов, углублению уже имеющихся нарушений за счет гомеостаза, повышая вероятность различных осложнений на фоне общей гипоксии.

К метаболитическим лекарственным средствам, ориентированным на лечение токсических поражений печени относится метглюмина натрия сукцинат (МНС) – реамберин, который является транспортной формой янтарной кислоты – « субстрата энергетического обмена» или «субстратного антигипоксиданта».

Применение таких лекарственных средств в качестве сопроводительной терапии занимает существенное место в современном комплексном лечении онкологических заболеваний, включая рак слизистой оболочки полости рта.

Под сопроводительной терапией, как правило, подразумевают назначение препаратов для переносимости цитостатиков, лучевой терапии, которые улучшают качество жизни больных в процессе лечения.

Мы попытались проанализировать не только клинические, но и лабораторные токсические характеристики химиолучевого лечения местнораспространенного рака слизистой оболочки полости рта во взаимосвязи с показателями работы органов, непосредственно отвечающих за дезинтоксикационную и экскреторную функцию в организме.

Аналізу подверглись 196 (I группа) больных местно-распространённым раком слизистой оболочки полости рта, которым до проведения химиотерапии и лучевого лечения в процессе лечения внутривенно вводили 1,5% раствор реамбиринна согласно инструкции по медицинскому применению с целью нивелирования токсических лекарственных побочных реакций.

Препарат за счет антигипоксического эффекта нормализует энергетику клетки, определяющие остальные ее функции.

Основной фармакологический эффект обусловлен способностью усиливать компенсаторную активацию аэробного гликолиза, снижать степень угнетения окислительных процессов в цикле Кребса с параллельным увеличением внутриклеточного фонда макроэргических соединений аденизинтрифосфата (АТФ) и креатинфосфата (КФ), стабилизацией гепатоцитов, кардиомиоцитов и других клеток организма.

Больные, не получавшие раствор реамбирин (n=124) составили группу сравнения (2-я группа).

Перед началом лечения проводилось физикальное обследование, выполнялись стандартные клинические и биохимические исследования крови.

Общеизвестно, что печеночная клетка (гепатоцит) при сохраненной архитектонике выполняет ряд функций: прежде всего, синтез белков, мочевины, обезвреживания токсических продуктов, участие в метаболизме лекарств, в пигментном обмене. При нарушении указанных функций наблюдаются серьезные патофизиологические и клинические последствия, проявляясь синдромом печеночно-клеточной недостаточности (цитостатического, холестатического и смешанного характера).

Работами Петрова А. Ю. с соавторами в 2011 году в экспериментальных исследованиях при моделировании токсического повреждения печени различными иницирующими агентами, сравнивая фармакологическую активность реамбирин и муфасола, было показано более выраженное гепатопротективное действие реамбирин, позволяющее рекомендовать его в качестве эффективно-го метаболитического корректора с выраженной антигипоксидантной активностью при токсических лекарственных поражениях печени.

Используя стандартные тесты, характеризующие функциональную активность печени, нами проведен сравнительный анализ, позволяющий оценить влияние химиолучевой терапии на формирование токсического лекарственного

повреждения и исследовать влияние используемой терапии сопровождения на функциональное состояние клеток печени и слизистой оболочки полости рта с целью нивелирования токсических побочных реакций.

У наблюдаемых больных на фоне приема химиопрепаратов и лучевой терапии отмечали умеренный цитолиз и синдром холестаза (в 1,2-1,3 раза превышающий уровень нормы), что указывает на наличие умеренно выраженного синдрома печеночно-клеточной недостаточности смешанного генеза.

Биохимическое исследование крови проводилось до начала и после проведения второго курса химиотерапии, т. е. примерно на 20-е сутки лучевой терапии. В это же время проводилось и исследование клинических проявлений.

Аминотрансферазы (АлАТ, АсАт) являются внутриклеточными ферментами, в небольших концентрациях находятся в гепатоцитах, в клетках скелетной мускулатуры, кардиоцитах. В результате гибели клеток ферменты попадают в кровь, где в норме их активность невелика. Увеличение активности ферментов сыворотки крови коррелирует с выраженностью повреждения клеток в результате воспаления и некроза, проявляясь клиническим цитологическим синдромом и мукозитом. Активность щелочной фосфатазы в сыворотке крови повышается при холестазах различного происхождения, включая и токсические лекарственные поражения печени, предшествуя развитию желтухи. Активность гемаглютаминтрансферазы (ГГТФ) повышается параллельно увеличению активности щелочной фосфатазы в рамках синдрома холестаза.

У больных, получавших реамберин (1-я группа), по окончании терапии сопровождения наблюдали улучшение показателей, характеризующих функциональную активность печени, по сравнению с пациентами, не получавшими раствор реамберина (таб. 20).

Так, показатели цитолиза и холестаза превышали таковые пациентов, получивших раствор реамберина, соответственно, на +3,7 ед/л (по уровню АлАТ) и на 8,5 ед/л по активности ЛДГ, и на 3,3 и на 6,0 ме/мл (по уровню ЩФ и ГГТФ); уровень прямого билирубина превышал на 3,9 мкмоль/л данный пока-

затель больных, получавших раствор реамберина, указывая на преобладания смешанного типа печеночно-клеточной недостаточности.

Таблица 20

Функциональная активность печени наблюдаемых больных

Показатели	До лечения n= 320	С реамберинном n= 196	Без реамберина n=124
АСТ (МЕ/Л)	25,7±0,72	30,2±0,8	31,4±1,4
АЛТ (МЕ/Л)	22,6±0,8	33,6±1,2	37,3±2,1
ЩФ (МЕ/Л)	82±2,52	84,7±1,7	88±1,5
ГГТФ (МЕ/Л)	19,9±1,05	32,6±1,7	38,6±2,1
ЛДГ (МЕ/Л)	203,9±9,54	239,9±6,3	248,4±5,7
ОБ (г/дл)	7,76±0,05	7,85±0,03	6,28±0,03
Альб. (г/дл)	4,26±0,02	4,16±0,01	4,00±0,01
Общ. Б-н (мкмоль/л)	13,5±0,5	20,6±0,9	32±0,8
Пр. б-н(мкмоль/л)	1,55±0,09	2,3±0,1	6,2±0,1

Проведена сравнительная оценка проявления токсических нежелательных реакций у наблюдаемых пациентов сравниваемых групп (таб. 21)

Наиболее часто регистрировались токсические реакции со стороны печени (224/70%), диспептические расстройства, поражение желудочно-кишечного тракта (143/44,6%), нарушения со стороны периферической нервной системы (116/36,2%), с одинаковой частотой выявлены артралгические поражения и мукозит (68/21,3%). Эти проявления отмечались на несколько дней позже, чем изменения биохимических показателей крови описанных выше. У больных 2-й группы, не получавших реамберин, чаще встречались нежелательные токсические реакции (токсичность III-IV ст.) в виде диспептического синдрома, артралгий, поражения периферической нервной системы, сердцебиения; у пациентов 1-й группы, получавших препарат, эти реакции не наблюдались.

С учетом всех случаев выявленных токсических реакций необходимо отметить их преобладание также у пациентов 2-й группы, не получавших реамберин, причем токсическое поражение печени выявлялось в 2 раза чаще, а рас-

чет частоты нежелательных токсических реакций на одного больного показал их доминирование у пациентов 2-й группы, составив 2,8 против 1,6.

Таблица 21

Сравнительная оценка токсических проявлений

Токсические проявления	I группа (с реамбирином) n - 196		II группа (без реамбирина) n-124	
	Все случаи, n(%)	Случаи III-IV ст., n(%)	Все случаи, n(%)	Случаи III-IV ст., n(%)
Периферическая невропатия	89(45,4%)	0(0%)	46(37,1%)	2(1,6%)
Миалгия, артралгия, оссалгия	40(20,4%)	2(1,0%)	43(34,7%)	4(3,2%)
Тошнота	33(16,8%)	0(0%)	30(24,2%)	2(1,6%)
Астения, слабость	32(16,3%)	2(1,0%)	36(29,0%)	2(1,6%)
Рвота	13(6,6%)	0(0%)	22(17,7%)	1(1,0%)
Аллергические реакции	12(6,1%)	4(2,0%)	12(9,7%)	3(3,0%)
Снижение аппетита	9(4,6%)	0(0%)	21(16,9%)	1(1,0%)
Диарея	9(4,6%)	0(0%)	19(15,3%)	8(8,0%)
Икота	2(1,0%)	0(0%)	4(3,2%)	1(0,8%)
Головокружение	2(1,0%)	0(0%)	10(8,1%)	0(0%)
Сердцебиение	2(1,0%)	0(0%)	9(7,3%)	2(1,6%)
Парестезии	2(1,0%)	0(0%)	5(4,0%)	0(0%)
Мукозит	31(15,8%)	0(0%)	32(25,8%)	8(6,4%)

Сравнительная оценка развития мукозита, позволяет выявить превалирование поражения слизистых (в первую очередь стоматита) у 63 пациентов, а у 8 больных второй группы имело место проявление мукозита тяжелой степени с вовлечением в этот процесс всех составляющих компонентов ротовой полости с нарушением ряда функций (еда, разговор и развитие болевого синдрома).

Среди аллергических реакций у пациентов 2-й группы следует выделить повышение уровня эозинофилов и повышение и иммуноглобулина Е у одного пациента, а также отёк Квинке тоже у одного больного, что потребовало приостановки лечения. У двух больных значительно выраженный астенический синдром не позволил продолжить лечение и проводить сопроводительную терапию.

Таким образом, результаты проведённого исследования позволяют говорить о том, что реамберин улучшает дезинтоксикационную функцию печени. На фоне лечения реамберином отмечается улучшение самочувствия, минимизация диспепсических расстройств при проведении химиолучевой терапии, что обеспечивает улучшение качества жизни пациентов.

В связи с этим, реамберин целесообразно рекомендовать в качестве дезинтоксикационного средства перед назначением химиотерапии и проведением лучевой терапии и на их фоне с целью минимизации негативных последствий. При этом необходимо проводить не только стоматологический, но и биохимический мониторинг с исследованием функциональных проб печени.

3.7. Роль цитологического метода исследования в мониторинге стоматологических осложнений химиолучевой терапии

Для объективной оценки физиологического состояния слизистой оболочки полости рта при проведении химиолучевой терапии нами проводилось цитологическое исследование отпечатков с твёрдого неба полости рта (для изучения воздействия гипотермии). При этом была поставлена цель установить характер повреждения слизистой оболочки полости рта а также сроки ее репарации с зависимости от использования различных средств.

В норме при поражении слизистой полости рта в препаратах обнаруживаются клетки различной дифференцировки. В очагах деструкции эпителия – базальные (I стадия), парабазальные (II стадия), промежуточные (III и IV стадии), а в очагах кератонизации – клетки самых поздних стадий дифференцировки (V–VI стадии). В то время как в здоровой слизистой встречаются единичные эпителиальные клетки IV стадии – поздние промежуточные клетки, V стадии поверхностные клетки с пикнотическим ядром, составляющими основную массу клеточных элементов, и VI стадии – клетки утратившие ядро.

Мы провели сравнительное исследование степени зрелости клеточных элементов в отпечатках, полученных со слизистой оболочки твёрдого неба.

Материал брали из тех участков твердого неба, где имело место соприкосновение его с устройством для проведения гипотермии (капы Ивановой О. В.).

Нами обследованы 100 пациентов, обратившихся в стоматологическую поликлинику г.Астрахани с различными неонкологическими заболеваниями полости рта при отсутствии признаков стоматита, у которых забирался материал для цитологического исследования с твердого неба.

При этом обнаружено, что в отпечатках со слизистой твердого неба в основном присутствовали клетки эпителия поздних стадий дифференцировки, среди которых $91 \pm 1\%$ составили безъядерные эпителиальные клетки VI стадии и $1 \pm 0,2\%$ - переходные клетки IV стадии. Индекс дифференцировки клеток составил 590 ± 1 . Индивидуальные колебания в пределах 2б при этом составили 584-596.

Одновременно проведено обследование 196 больных I группы местнораспространенным раком слизистой оболочки полости рта, как до химиолучевой терапии, так и в процессе всего лечения.

Анализ результатов цитологического исследования отпечатков со слизистой твердого неба показал уменьшение числа зрелых клеток V и VI стадий в динамике химиолучевой терапии с последующим приближением к нормальным показателям к 6 недели после окончания этого лечения. То есть, данный анализ свидетельствует о глубоких нарушениях нормального пролиферативного процесса в эпителиальном слое слизистой полости рта с появлением в мазках-отпечатках парабазальных клеток и увеличением числа промежуточных клеток, не выявляющихся в норме.

Можно предположить, что нарушения дифференцировки клеток эпителия слизистой оболочки полости рта не являются изолированным процессом, и по характеру этих изменений можно судить о состоянии всей ротовой полости.

В задачи данного раздела входило сравнительное исследование состояния слизистой оболочки полости рта у больных, которым проводилась соответствующая подготовка, включающую санацию полости рта и использование ре-

амберина и гипотермии в процессе лечения, в отличие от тех больных, которым эти мероприятия не проводились.

Исследование начинали до начала химиолучевого лечения, во время лечения на 2-ю, 4-ю. и 6-ю неделю после окончания лечения.

Таблица 22

Результаты цитологического исследования отпечатков со слизистой твердого неба, до химиолучевого лечения у здоровых пациентов

Участок слизистой	Показатели	Соотношение эпителиальных клеток на разных стадиях дифференцировки, %						Индекс дифференцировки клеток
		I	II	III	IV	V	VI	
Нёбо	X	0	0	0	1	8	91	590
	m				0,2	1	1	1
	б				1	6	6	6
	2б(±б)				0-2	2,14	85-97	584-596
	T				4,71	60	57,7	50
	p				<0,01	<0,01	<0,01	<0,01

До начала лечения наблюдалось небольшое увеличение безъядерных клеток VI стадии, что можно объяснить основным заболеванием. В первые недели после начала химиолучевого лечения у больных, которым не проводилась специальная подготовка выявлена тенденция к омоложению клеток, преимущественно за счет незрелых элементов III-IV стадий, с одновременным снижением количества клеток VI стадии. Одновременно отмечалось присутствие в препаратах мононуклеаров (лимфоцитов, моноцитов, и гистиоцитов от единичных клеток до 2-3 в поле зрения), а также большого количества детрита и эритроцитов.

Результаты цитологических исследований мазков-отпечатков со слизистой оболочки твердого неба

Сроки исследования	Статистические показатели	Содержание эпителиальных клеток разных стадий дифференцировки, %						Индекс дифференцировки клеток
		I	II	III	IV	V	VI	
До начала химиотерапии	$X \pm m$ 2б(±б) р	0	1±1 0-5 >0,2	5±2 0-13 <0,0 2	13±5 0-29 <0,0 5	50±9 21-79 <0,00 1	30±11 0-65 <0,00 1	503±19 439-56 <0,001
После 2х курсов химиотерапии	$X \pm m$ 2б(±б) р	0	0	3±2 0-10 >0,1	10±5 0-26 >0,0 5	32±11 0-66 <0,05	55±13 12-96 <0,02	539±20 474-600 <0,05
2 недели после начала лучевой терапии	$X \pm m$ 2б(±б) р	0	2±2 0-7 >0,2	4±3 0-12 >0,2	12±5 0-27 <0,0 5	31±8 6-56 <0,01	52±13 13-91 <0,01	527±25 453-600 <0,01
После окончания лучевой терапии	$X \pm m$ 2б(±б) р	0,2±0,2 0-1 >0,2	11±1 0-5 >0,2	4±3 0-12 >0,2	10±4 0-24 <0,0 5	25±6 6-44 <0,01	60±9 29-91 <0,01	538±21 467-60 <0,02
2 недели после лучевой терапии	$X \pm m$ 2б(±б) р	0	3±3 0-11 >0,2	2±2 0-9 >0,2	5±4 0-17 >0,2	10±3 0-20 >0,5	80±11 48-100 >0,2	562±27 482-600 >0,2
6 недель после химиолучевой терапии	$X \pm m$ 2б(±б) р	0	0	5±5 0-15 >0,2	9±9 0-27 >0,2	38±16 0-70 >0,05	48±22 0-93 >0,05	530±38 454-600 >0,1

В процессе лучевой терапии цитологическая картина была характерна для глубоких нарушений дифференцировки эпителиальных клеток, вплоть до появления клеток II стадии. Отмечалось также наличие мононуклеаров.

Учитывая вышеизложенное, можно сказать, что по результатам цитологического исследования мазков-отпечатков с твердого неба можно судить об особенностях дифференцировки эпителия слизистой оболочки полости рта, а, следовательно, и характере ее поражения.

Результаты цитологического исследования мазков-отпечатков со слизистой оболочки твердого неба при использовании гипотермии и реамберина

Сроки исследования	Статистические показатели	Содержание эпителиальных клеток на разных стадиях дифференцировки, %						Индекс дифференцировки клеток
		I	II	III	IV	V	VI	
До начала химиолучевой терапии	$X \pm m$ $2\sigma(\pm\sigma)$ p	0	0	1±1 0-4 >0,2	6±5 0-22 >0,2	32±12 0-70 =0,05	60±1 20-100 <0,05	551±16 498-600 <0,05
После 2-х курсов химиотерапии	$X \pm m$ $2\sigma(\pm\sigma)$ p	0	0	1±1 0-3 >0,2	6±4 0-22 <0,05	30±9 0-64 <0,05	64±10 25-100 <0,01	550±14 495-600 <0,01
До начала лучевой терапии	$X \pm m$ $2\sigma(\pm\sigma)$ p	0	0	0,2±0,2 0-1 >0,2	7+3 0-17 =0,05	56±10 23-89 <0,001	37±12 0-76 <0,001	515±15 466-546 <0,001
2 недели после начала лучевой терапии	$X \pm m$ $2\sigma(\pm\sigma)$ p	0	0	1±1 0-4 >0,2	14±10 0-42 >0,2	19±7 0-38 >0,1	65±13 28-100 =0,05	548±24 480-600 >0,1
4 недели после начала лучевой терапии	$X \pm m$ $2\sigma(\pm\sigma)$ p	0	0	1±1 0-3 >0,2	8±5 0-24 >0,1	30±9 3-57 <0,05	61±12 25-97 <0,01	548±16 500-596 <0,01
2 недели после окончания лучевой терапии	$X \pm m$ $2\sigma(\pm\sigma)$ p	0	0	0	1±1 0-2 >0,2	47±24 0-100 >0,1	61±24 0-100 >0,1	560±25 505-600 >0,1
6 недель после окончания химиолучевой терапии	$X \pm m$ $2\sigma(\pm\sigma)$ p	0	0	0	10±7 0-24 >0,1	38±22 0-82 >0,1	51±27 0-100 >0,1	541±32 476-600 >0,1

При этом, повышение содержания клеток VI стадии свидетельствовало об усиленной кератинизации слизистой оболочки полости рта.

Показано, что при проведении гипотермии и использовании реамберина при проведении химиолучевой терапии нарушения дифференцировки клеток слизистой оболочки полости рта были менее выражены по сравнению с выявленными у пациентов, которым эти мероприятия не проводились.

Таким образом, примененный метод цитологического исследования мазков-отпечатков позволяет объективно судить о степени повреждения и характере патологических процессов в ротовой полости и может быть использован для ранней диагностики осложнений химиолучевого лечения.

3.8. Внутрикостное введение антибиотиков

Проведен анализ ближайших результатов хирургического лечения больных, как одного из этапов комбинированного и комплексного лечения этих пациентов. Анатомические особенности полости рта являются причиной того, что даже небольшие по объему опухолевые процессы требуют выполнения тяжелых оперативных вмешательств. Восстановление образующихся дефектов после таких операций заставляло хирургов использовать для замещения их различные кожно-мышечные и кожно-фасциальные лоскуты. При этом немедленному восстановлению форм и утраченного органа (т. е первичная пластика) отдавалось предпочтение. Однако характер и качество реконструктивных операций после удаления злокачественных опухолей определялись многими показателями, в числе которых были:

1. Размеры и конфигурация дефекта
2. Доза ранее проведенной лучевой терапии и сроки ее окончания до момента реконструктивной операции;
3. Локализация дефектов;
4. Соматический статус больного и состояние полости рта на момент операции.

Сравнительный анализ осложнений в зависимости от сроков выполнения реконструктивных операций показал, что при обширных комбинированных операциях мы получили достаточно высокий процент послеоперационных осложнений. Однако эти осложнения были связаны с тяжелым контингентом больных, имеющих, помимо основного заболевания, сопутствующие заболевания, отягощенных большим объемом удаляемых тканей, проведением высоких

доз лучевой терапии на зоны хирургического вмешательства, последствиями полихимиотерапии и рядом других причин.

В таблице представлены данные о частоте местных осложнений после пластических операций.

Таблица 25

**Характер ранних осложнений после реконструктивных операций
в зависимости от вида пластики**

Характер осложнений	Виды пластики			
	Первичная		Отсроченная	
	Кол-во больных n-216	% осложнений	Кол-во больных n-62	% осложнений
Полный некроз лоскута	0	0	0	0
Частичный некроз лоскута	11	5,1	3	4,6
Нагноение раны	16	12,0	10	16,1
Свищи	21	9,7	9	14,5
Оростомы	12	5,5	3	4,8
Остеомиелит нижней челюсти	18	8,3	15	24,1
Всего	76	35,2	40	64,5

При первичной пластике выполненной 216 больным осложнения со стороны раны составили 35,2%, тогда как среди 62 больных, которым производилась отсроченная пластика эти осложнения, были у 64,5% больных.

Высокий процент остеомиелита, представленный в таблице, можно объяснить тем, что в подавляющем большинстве остеомиелит возникал у больных, которым выполнялась операция с резекцией нижней челюсти. Если же вычислить этот показатель только в группе больных, оперированных с резекцией нижней челюсти, то этот процент окажется значительно выше.

Необходимо отметить относительное превалирование осложнений в группе больных, которым были выполнены отсроченные операции. Определенную

роль играли осложнения, связанные с воспалением слизистой оболочки, возникающие при проведении цитостатической и лучевой терапии.

Правильное проведение профилактических и лечебных мероприятий способствовало снижению явлений мукозита и купированию основных его проявлений на более ранних стадиях развития.

Ретроспективный анализ историй болезней и осмотр больных в раннем послеоперационном периоде позволил нам выявить определенную закономерность в развитии гнойных осложнений со стороны послеоперационной раны в зависимости от состояния слизистой оболочки полости рта. При развитии мукозита после лучевой и цитостатической терапии эти осложнения возникали значительно чаще.

Среди больных, у которых не было проявлений мукозита, нагноение раны было у 8,2% пациентов, с проявлением мукозита он наблюдался у 14,2%.

Мы не рассматривали зависимость развития осложнений от варианта пластики и вида лоскута, однако наилучшие результаты были отмечены при использовании кожно-мышечного лоскута с включением большой грудной мышцы.

Особую группу осложнений составили больные (71 пациент), которым во время операции одновременно выполнялись различные манипуляции на нижней челюсти. Доминирующим видом осложнений у них был остеомиелит нижней челюсти.

В зависимости от вида резекции нижней челюсти все оперативные вмешательства были разделены на 3 группы:

1 – 40 больным во время операции произведена краевая резекция нижней челюсти различной протяженности с последующим пластическим закрытием дефекта мягких тканей и опиления нижней челюсти кожно-жировым и кожно-мышечным лоскутом.

2 – 19 больным произведена срединная мандибулотомия для создания оптимального оперативного доступа при опухолях, поражающих всю подвижную

часть языка, либо при распространении новообразования на корень языка и ротоглотку.

3 – 22 больным произведена сегментарная резекция нижней челюсти с одномоментным замещением дефекта в 21 случае титановой пластиной, в одном случае изъян был восполнен костно-мышечным лоскутом с включением медиальной порции трапециевидной мышцы и ости лопатки. Остеомиелит нижней челюсти диагностирован у 16(13,2%) пациентов.

Необходимо отметить, что частота развития остеомиелита нижней челюсти была значительно выше у больных, получивших предоперационную лучевую терапию – 25%. У больных, не получавших лучевую терапию, остеомиелит выявлен только у одного пациента (3,0%). Доза лучевой терапии также имела существенное значение: при суммарной дозе 40 Гр. остеомиелит отмечен в 16,0%, а при дозе выше 60 Гр. в 45,5%.

Отмечена зависимость развития остеомиелита нижней челюсти от методики соединения фрагментов нижней челюсти. При использовании проволочного костного шва и срединной мандибулотомии в 27, 5% случаях развилась подвижность фрагментов челюсти и, как следствие, остеомиелита. При использовании же для этих целей титановых мини-пластин вышеуказанное осложнение не отмечено ни в одном случае. При использовании титановой реконструктивной пластины для замещения дефекта нижней челюсти только в одном случае из 20 возникло прорезывание участка пластины через линию кожных швов. Мы это связываем с натяжением кожи и мягких тканей над пластиной, которая была фиксирована к опилам нижней челюсти с гиперкоррекцией. После стихания воспалительных явлений пластина была удалена.

С целью профилактики остеомиелита мы вводили антибиотики непосредственно в нижнюю челюсть (внутрикостно) 12 больным.

При использовании внутрикостного введения антибиотиков мы руководствовались следующими концепциями об особенностях распространения опухоли и инфекционного процесса на нижнюю челюсть. Примерно у половины

здоровых людей лимфатический отток со слизистой оболочки дна полости рта осуществляется через надкостницу нижней челюсти. Это является частой причиной раннего врастания опухоли в челюсть, хотя полного разрушения кости в большинстве случаев не наблюдается.

Было установлено, что инфекция, сопутствующая опухоли, вызывает резорбцию надкостницы с образованием в ней микрощелей. Данные зоны потенциальные «ворота» для инвазии рака.

При разрушении надкостницы очень быстро происходит перфорация нижнего альвеолярного канала, особенно при вторичной полной адентии, когда наступает атрофия альвеолярного отростка и канал располагается в непосредственной близости от жевательной поверхности и находится примерно на уровне дна полости рта.

Указанные анатомические особенности диктуют необходимость местного использования антибиотиков с созданием больших концентраций препарата в костно-мозговом пространстве и надкостнице. При внутрикостном введении лекарственных веществ создаются высокие терапевтические концентрации препарата в очаге поражения, включая и костную ткань.

Располагая достаточно большим опытом внутрикостного введения антибиотиков во время проведения внутрикостной анестезии и в раннем послеоперационном периоде для профилактики гнойных осложнений, мы считаем целесообразным применять этот метод для введения цефалоспоринов у больных с местно-распространенными формами рака полости рта.

Для этих целей нами использовано устройство, предложенное Ивановым В. М. «Устройство для внутрикостного введения лекарственных веществ в нижнюю челюсть» (рис 14). (Патент на изобретение №2203100 от 27 апреля 2003г. по заявке № 2001106724/14 приоритет от 11.03.2001)

Эта система состоит из специально подобранных игл различных по диаметру и конфигурации, а также проводника-фиксатора.

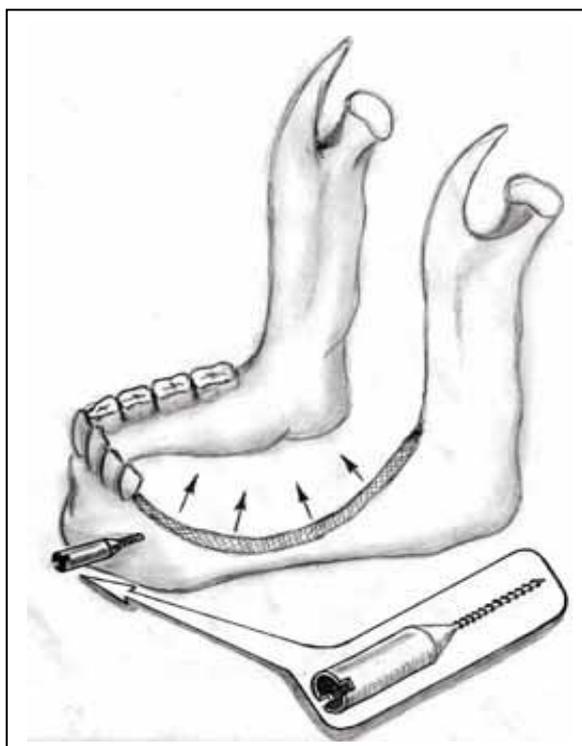


Рис. 14. Устройство для внутрикостного введения лекарственных веществ в нижнюю челюсть

Методика введения раствора была следующая. Больного укладывали на операционный стол. После выполнения анестезии раствором новокаина 0, 25%, в месте предполагаемой пункции проводилось введение иглы вместе с проводником в нижнюю челюсть. После извлечения мандрена из иглы шприцом аспирируется небольшое количество крови из губчатого вещества кости (1-2 мл), которую смешивают с антибиотиком. Другим шприцом в кость вводится 2-5 мл 0, 25% раствора новокаина, после чего медленно вводится антибиотик. По завершению его введения дополнительно вводится 3-5 мл 0, 25% раствора новокаина. На иглу надевается резиновый колпачок от подключичного катетера с целью создания герметичности и исключения подтекания содержимого губчатого вещества кости и накладывается стерильная повязка.

Можно с полным основанием полагать, что при внутрикостном введении антибиотиков концентрация препарата в очаге поражения увеличивается в несколько десятков, а то и сотен раз. При введении раствора в губчатое вещество

кости препараты проникает не только в кровяное русло, но и в самые истоки лимфатического аппарата, а через них в лимфатические сосуды и регионарные лимфатические узлы.

Внутрикостное введение антибиотиков в растворе новокаина отвечает принципам как нейротропно-патогенетической, так и этиотропной или этиологической терапии.

У всех 12 больных внутрикостное введение антибиотиков затруднение не представляло.

Двое пациентов жаловались на умеренные боли в нижней челюсти через 1-1,5 часа после введения препарата, которые купировались дополнительным введением новокаина с одновременным приемом анальгетиков. Осложнений со стороны нижней челюсти не отмечено. В этой группе больных остеомиелит нижней челюсти нами не зарегистрирован.

Клинический пример. Пациент Д., 64 г. (и/б №2782\223) направлен на стоматологическую поликлинику №3 с диагнозом «злокачественное новообразование дна полости рта с поражением нижней челюсти T4N0M0». Состояние после комплексного лечения: ДГТ совместно с химиотерапией и хирургическим этапом в 2009 году. Хирургический этап заключался в иссечении опухоли с резекцией подбородочного отдела нижней челюсти. Непрерывность нижней челюсти восстановлена титановыми пластинами. Во время операции в нижнюю челюсть была установлена игла для внутрикостного введения антибиотиков, через которую во время операции и в раннем послеоперационном периоде в течение 5 дней внутрикостно вводился 30% раствор линкомицина по 2 мл. В послеоперационном периоде пациент носил сначала профилактический протез, а затем формирующий. Адаптационный период прошел без особенностей. Пациент отметил хорошую фиксацию и стабилизацию протеза, восстановление эстетики и жевательной функции (рис. 15).

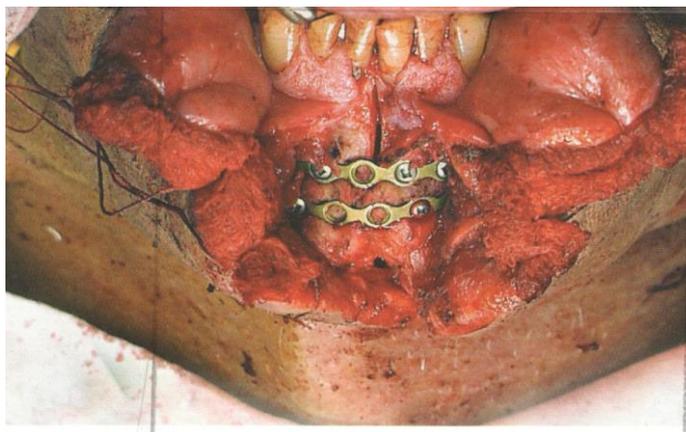


Рис. 15. Этап операции фиксации фрагментов нижней челюсти

Данный пример убедительно доказывает необходимость проведения комплекса профилактических мероприятий с включением в него внутрикостного введения антибиотиков у такого контингента больных, что уменьшает вероятность развития остеомиелита нижней челюсти.

Нами также прослежена зависимость развития остеорадионекроза в отдаленном периоде от проводимых профилактических мероприятий.

Через 18 месяцев ни у одного больного основной группы (196 больных), т.е. там, где проводились стоматологические профилактические мероприятия, не развился остеорадионекроз. В группе же сравнения он был диагностирован у 3 (2,4%) пациентов. У всех трех больных это заболевание протекало без определенных симптомов. И только при вовлечении в этот процесс значительных участков челюсти происходило повышение температуры тела, появление болей с возникновением лейкоцитоза и увеличением СОЭ. Позже на рентгенограммах появлялись признаки остеопороза, участки деструкции, губчатые и корковые секвестры.

На представленных ниже рентгенограммах видна деструкция нижней челюсти у больного Т., которому не проводилась санация полости рта до проведения химиолучевой терапии. Через 20 дней после проведенного курса лучевой терапии (СОД 50ГР) производилось удаление зуба по поводу периодонтита. И только через 45 дней пациента стали беспокоить неприятные ощущения в об-

ласти нижней челюсти во время приема пищи. У одного больного отмечался некроз мягких тканей, характеризующийся образованием желтоватых изъязвлений. Лечение всех этих больных проводилось в условиях стационара.

При рентгенографии выявлена картина остеорадионекроза (рис.16а, 16б).



Рис.16а

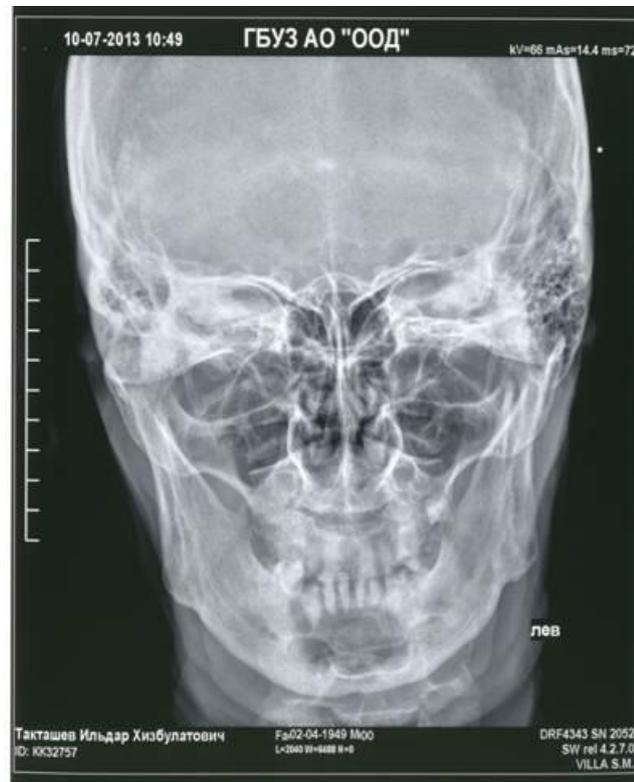


Рис. 16б

Таким образом, анализ непосредственных результатов показал целесообразность проведения адекватной индивидуализированной предоперационной подготовки в комплексе с внутрикостным введением антибиотиков у больных с местно-распространенными опухолями слизистой оболочки полости рта, получавших лучевую и химиотерапию.

3.8. Результаты оказания хирургической стоматологической помощи

С целью изучения результатов оказания хирургической стоматологической помощи 320 больных мы попытались проследить их зависимость от времени и способов специального онкологического лечения, а также от комплекса проводимых профилактических мероприятий у этого контингента больных.

Для решения первой проблемы нами все больные были разделены на 3 группы в зависимости от периодов проведения химиолучевой терапии. Хирургическую санацию проводили в основном по поводу одонтогенных воспалительных заболеваний в периапикальных тканях зубов и пародонте.

В первую группу вошли 163 (50,9%) пациентов, которым санация полости рта проводилась за 5 - 10 дней до начала проведения ХЛТ.

Во второй группе, которая состояла из 67 (20,1%) больных, удаление разрушенных зубов осуществили в период проведения облучения и химиотерапии.

В третью группу были включены 90 (28,1%) пациентов, которым зубы удаляли в различные сроки после проведения химиолучевой терапии.

Для решения второй проблемы нами проведена сравнительная оценка зависимости результатов хирургического стоматологического лечения больных 3-ей группы от проводимого комплекса профилактических мероприятий (гипотермии, профилактика ксеростомии, профессиональная гигиена полости рта, использование реамберина и др.)

Во второй и третьей группах больных удаление зубов проводили по срочным показаниям в связи с обострением хронического одонтогенного воспали-

тельного процесса (хронический периодонтит и хронический пародонтит) и невозможностью осуществления терапевтической санации, а также при повреждении окружающих тканей острым краем разрушенного зуба.

В этих группах по показаниям одномоментно удаляли 1-2 зуба.

Для профилактики развития воспалительных осложнений до экстракции и в течение недели после неё назначали по показаниям антимикробную и десенситизирующую терапию: линкомицин 500 мг (по 2 капсулы) 2 раза в день, тавегил 1 мг (по 1 табл.) 2 раза в день. В некоторых случаях антибиотики вводились парантерально (в зависимости от воспалительных проявлений и общего состояний больного)

Экстракцию зубов проводили под местным инфильтрационным и проводниковым обезболиванием с использованием анестетика без вазоконстриктора. Для анестезии применяли анестетики мепивакаин (3% - 1,7 мл), Лидокаин (2% - 4 мл).

Проводилась сравнительная оценка сроков заживления лунок в этих трех группах больных и у 100 пациентов контрольной группы, которые приходили на прием к стоматологу в поликлинику №4 без злокачественного процесса для удаления зубов примерно одинакового возраста.

Для объективной оценки состояния костной ткани в области лунки, периодонта и тканей пародонта по показаниям проводили рентгенологическое исследование (прицельные внутриротовые снимки зубов и ортопантомограммы) до удаления и после него спустя 6 месяцев. Контрольный осмотр после удаления зубов осуществляли на 2-е, 5-е, 15-е сутки после экстракции, а так же через 30, 60 дней, 1 и 2 года после операции.

Сравнительную оценку динамики состояния полости рта и заживления лунок после удаления зубов мы проводили на основании изучения следующих признаков: жалоб больных на самостоятельную боль в области лунки удаленного зуба, наличие отека и гиперемии мягких тканей лица, наличие отека и гиперемии в области мягких тканей слизистой оболочки в области лунки, нали-

чие боли при пальпации в месте удаления, сроков заживления лунки, значений индекса гигиены Федорова - Володкиной,

Химиотерапия проводилась по стандартным схемам. Дистанционная гамматерапия - по методу расщепленного или многократно расщепленного курса лучевой терапии в режиме традиционного фракционирования дозы (5 фракций в неделю по 2 Гр. ежедневно до суммарной очаговой дозы (СОД) 60 -70 Гр.

В 1 группе больных с целью хирургической санации удалили 401 зуб, из них 289 (72,1%) - на нижней и 112 (27,9%) - на верхней челюстях.

При обследовании пациентов этой группы были обнаружены разрушенные кариозные зубы у – 92 больных, у 71 - диагностировали пародонтит с подвижностью зубов III-IV степени, выраженную кровоточивость десен. У 48 пациентов в полости рта имелись несъемные ортопедические конструкции из металла. ИГ в этой группе был плохим, и в среднем составил $2,9 \pm 0,14$.

Среднее значение КПУ для пациентов первой группы было равным $5,5 \pm 0,11$.

С целью сокращения сроков подготовки больных к проведению лучевой терапии одномоментно удаляли до 5 зубов. При этом проводилась соответствующая премедикация и адекватное обезболивание с привлечением в некоторых случаях анестезиолога.

Для предупреждения развития осложнений после удаления зубов в область устья лунки вводили отечественную гемостатическую губку с канамицином, которая оказывает местное противовоспалительное и гемостатическое действие.

Больной осматривался через 2 часа после хирургического удаления зубов с последующим осмотром на второй день.

При отсутствии кровоточивости из лунки, в ее полость вводили пасты, содержащие антибиотики.

121 (74%) больных первой группы жаловались на наличие самостоятельной боли в области операции на 2 сутки. При внешнем осмотре у 51(31%) па-

циента отмечался отек мягких тканей, у 163 – отек слизистой оболочки альвеолярного отростка в области лунки и у всех этих больных при пальпации лунки определялась болезненность.

На 5 сутки после удаления самостоятельную боль отметили 34 (21%) пациента. При осмотре полости рта отек в области лунки имел место у 16 (9,8%), а боль при пальпации в области лунки у 32 (19,6%) больных.

Через 15 суток жалоб у больных не было, при осмотре полости рта у 2 (1%) пациентов был отек в области лунки и у 20 (12%) - болезненность при пальпации здесь же.

В более поздние сроки лунки полностью эпителизировались.

Больной С. 66 лет. Считает себя больным с февраля 2004г., когда, впервые отметил появление «язвы» на слизистой нижней губы. В это же время отмечает появление чувство жжения. Образование до 2,5см. В январе 2005г. отмечает усиление роста. Обратился в поликлинику по месту жительства, откуда был направлен в онкодиспансер города Астрахани, где был поставлен диагноз рак слизистой полости рта T3N0M0. Гистологическое заключение от 13.07.05- высокодифференцированный плоскоклеточный рак с ороговением.

При поступлении: общее состояние удовлетворительное. Status localis: при внешнем осмотре определяется язва на слизистой нижней губы размером 3,5 на 3,5см. Инфильтрация распространяется на альвеолярный отросток нижней челюсти. Регионарные лимфатические узлы не увеличены. Первым этапом планируется 2 курса химиотерапии с последующей операцией и лучевой терапией. Корни моляра нижней челюсти слева (37 зуб) разобщены. Перкуссия безболезненна. На рентгенограмме — периодонтальная щель у всех корней сужена, склерозирована. Диагноз: хронический фиброзный периодонтит 37 зуба.

Проведена оценка гигиенического индекса. Общий гигиенический индекс равен 3,0 баллов, что соответствует плохому уровню гигиены.

Под проводниковой и инфильтрационной анестезией Scandones 1,7 мл, с проведено удаление 37 зуба. Кюретаж лунки. В лунку введена гемостатическая губка с канамицином. Лунка выполнена сгустком.

В первые сутки после удаления пациент предъявлял жалобы на незначительную болезненность в области удаленного 37 зуба, которая купировалась приемом ненаркотических анальгетиков (баралгин 500 мг). При осмотре на 1-е сутки после удаления: лунка выполнена сгустком, покрыта фибринозным налетом. Слизистая оболочка вокруг лунки слегка гиперемирована. Пальпация лунки умеренно болезненна.

При осмотре на 3-е сутки: жалоб пациент не предъявляет, лунка удаленного 37зуба заживает вторичным натяжением, слизистая оболочка вокруг лунки — бледно-розового цвета, умеренно увлажнена. Пальпация краев лунки безболезненна. Признаков воспаления нет.

При осмотре на 5-е сутки после удаления 37 зуба: пациент жалоб не предъявляет. Лунка 37 зуба заживает вторичным натяжением, слизистая вокруг лунки бледно-розового цвета, умеренно увлажнена: Пальпация лунки безболезненна.

Осмотр на 7-е сутки: жалоб пациент не предъявляет. Признаков воспаления нет. Пальпация лунки безболезненна. Слизистая оболочка бледно-розового цвета, умеренно увлажнена. Повторно проведена оценка уровня гигиены. Общий гигиенический индекс равен 1,6 баллов, что соответствует удовлетворительному уровню гигиены.

Проведены 2 курса химиотерапии. Регрессия опухоли менее 50%. В плане комплексного лечения проведен курс лучевой терапии, СОД 50 Гр, РОД 2 Гр.

Вторую группу составили пациенты, удаление зубов которым осуществляли по экстренным показаниям во время проведения ДГТ.

В этой группе было удалено 95 зубов, из которых 64 (67,4%) - на нижней и 31 (32,6%) - на верхней челюстях.

Больных второй группы разделили на три подгруппы в зависимости от полученной СОД.

В первую подгруппу вошли 19 пациентов (удалено 46 зубов), у которых СОД составила до 20 Гр., во второй подгруппе было 23 больных (удалено 35 зубов) с СОД от 21 до 40 Гр, и третью подгруппу составил 25 пациент (удалено 47 зубов) с СОД от 41 до 60 Гр.

У всех больных второй группы отмечалось проявления ксеростомии, так как при проведении лучевой терапии в зону облучения обязательно попадали большие и малые слюнные железы. Поэтому все больные жаловались на сухость во рту и затрудненность при пережевывании пищи.

Средний показатель гигиенического индекса в этой группе больных составил $3,3 \pm 0,11$, что превышало показатель ИГ первой группы. Среднее значение КПУ у этих больных было равно $7,46 \pm 0,27$, что тоже было выше, чем в первой группе.

За час до экстракции зубов больным второй подгруппы обязательно вводили внутримышечно один из антибиотиков, лечение которым продолжали еще на протяжении 5-7 дней с целью предупреждения развития инфекционных осложнений.

Удаление зубов стремились производить без дополнительной травмы слизистой оболочки десны.

После экстракции производили тщательный кюретаж лунок с выскабливанием патологических тканей, которые отправлялись на гистологическое исследование для исключения другой злокачественной опухоли (синхронно или метастатически возникшей первично множественной опухоли, метастатических поражений). Это в большей степени касалось тех случаев, когда в периапикальных тканях удаляемых зубов рентгенологически определялись деструктивные изменения костной ткани.

В устье лунки удаленного зуба с целью противовоспалительного и кровоостанавливающего эффекта вводили гемостатическую губку с канамицином.

На десну лунки, с целью уменьшения раневой поверхности, накладывали сближающие швы.

Анализ заживления лунок показал, что на вторые сутки все больные этой группы жаловались на боль в области операции и у всех же пациентов отмечались такие симптомы, как отек в области лунки и боль при пальпации ее. Отек мягких тканей лица имел место у 38 (57%) больных.

Таким образом, на 5 сутки после удаления зубов во второй группе клинические проявления воспалительной реакции тканей по сравнению с пациентами первой группы были значительно выше.

На 15 сутки жалобы на боль были только у 1 (2%) больного, а изменения конфигурации лица не было ни у одного больного. При осмотре полости рта незначительный отек и слабая болезненность отмечались соответственно у 3 (5%) и 14 (21%) больных.

Полное заживление лунок у 52 (77,6%) больных второй группы произошло спустя 30-40 дней, а у 15 (22,4%) пациентов – спустя 60 дней.

Таким образом, заживление лунок у больных второй группы происходило значительно медленнее, чем у больных первой группы.

В третью группу вошли 80 больных, которым удаление 256 зубов осуществили в различные сроки после окончания курса лучевой терапии: 20 больным - в первые три месяца, у 15 - спустя 3-6 месяцев, у 29 - от года до 2 лет и у 16 пациентов - свыше 2 лет. Все больные жаловались в той или иной степени на сухость во рту, что затрудняло прием пищи, извращение вкусовых ощущений и жжение во рту.

В первые 6 месяцев состояние гигиены полости рта в этой группе больных было значительно хуже, чем у больных второй группы из-за проявлений мукозита и лучевого кариеса. Индекс гигиены составил $4,03 \pm 0,38$, индекс КПУ в среднем равнялся $9,12 \pm 0,13$.

У больных третьей группы удаление зубов проводили в связи с обострением хронического периодонтита и имевшимися противопоказаниями к осуществ-

влению терапевтической санации. Одновременно у них удаляли 1-2 зуба. При проведении операции удаления зуба мы придерживались следующей методики: до удаления и неделю после него проводили антибиотикотерапию с целью предупреждения развития воспалительных осложнений, удаление зубов стремились производить без дополнительной травмы слизистой оболочки десны.

Таблица 26

Сравнительная характеристика клинических проявлений в различные сроки после удаления зубов у больных обеих групп

Симптомы после удаления	Жалобы больного на боль		Отек мягких тканей		Отек в области лунки		Боль при пальпации в области лунки	
	I Группа (n -41) n/%	II группа (n- 39) n/%	I Группа (n -41) n/%	II группа (n- 39) n/%	I Группа (n -41) n/%	II группа (n- 39) n/%	I Группа (n -41) n/%	II группа (n- 39) n/%
2 сутки	40/97,6	39/100	21/51,2	22/56,4	41/100	39/100	41/100	39/100
5 сутки	9/21,9	10/25,6	3/7,3	4/10,3	12/29,3	14/35,9	18/43,9	20/51,3
15 сутки	3/7,3	4/10,3		2/5,1	5/12,2	6/15,4	6/15,4	7/17,9

В устье лунки удаленного зуба с целью противовоспалительного и кровоостанавливающего эффекта вводили гемостатическую губку с канамицином. На десну лунки, с целью уменьшения раневой поверхности, накладывали сближающие швы.

Широко использовали «Пантенол-спрей» и мазь «Бепантен», которые снижали болевые ощущения, а также «Деринат», «Иммудон», «Гексализ», обладающие иммуномодулирующими и антибактериальными действиями. При кандидозе назначали специфические препараты.

На 2 сутки почти у всех больных отмечался болевой синдром и отек как в области лунки, так и щеки. На 5 сутки самостоятельная боль в I группе была у 9 (21,9%) больных, а боль при пальпации лунки у 18 (43,9%) больных, тогда

как во II группе больных (т.е. там, где профилактические мероприятия не проводились эти показатели составили соответственно – 25,6% и 51,3%. Аналогичные сравнительные показатели отмечались и по другим симптомам после удаления зубов в обеих группах.

Так если отек мягких тканей в I группе через 15 суток не было ни в одном случае, то во II группе больных он отмечался в 5,1% случаев.

Заживление лунок, как и у больных второй группы, происходило в основном спустя 2 месяца после удаления зуба.

Динамическое наблюдение осуществляли на 2, 5, 15 сутки, а так же через 1 и 2 месяца, через 1 и 2 года после удаления.

В анамнезе у наших больных мы отметили такие сопутствующие заболевания как: инфаркт миокарда, гипертоническая болезнь, заболевания желудочно-кишечного тракта, эндокринной и дыхательной систем и др. в процентном отношении эти заболевания в целом незначительно отличались от контрольной группы.

Обобщая вышеизложенное можно заключить, что при оценке особенностей результатов удаления зубов у больных трех групп выявлено значительное ухудшение заживления лунок у пациентов второй и третьей групп, чем среди пациентов, удаление зубов которым выполняли до начала лучевой терапии.

Сравнительный анализ показателей индексов гигиены у больных различных групп показал, что наихудшее состояние гигиены полости рта определялось у больных после проведения лучевой терапии, что было связано с развитием постлучевых изменений со стороны мягких тканей и зубов полости рта.

Результаты сравнительной оценки этапов заживления лунок у больных всех исследуемых групп по сравнению с контрольной группой показали, что на 2-е сутки после удаления зуба достоверной разницы в выраженности воспалительных явлений при сравнении с первой группой не отмечено. При сравнении со второй группой отмечалась значимая разница по всем признакам. Сравнительный анализ контрольной и третьей групп показал достоверные различия по

двум признакам: самостоятельная боль и отек слизистой оболочки в области лунки удаленного зуба, которые чаще встречаются у больных третьей группы.

На 5-е сутки разницы в средних сроках заживления лунок между контрольной и первой группами не отметили. При сравнении со второй группой определялась значимая разница по всем признакам ($p < 0,05$), а с третьей группой различие существовало по трем признакам: отек, гиперемия и боль слизистой оболочки в области удаленного зуба. На 15-е сутки динамического контроля значимой разницы между контрольной и первой группами также не выявили. При сравнении со второй и третьей группами определялась разница по следующим признакам: отек и гиперемия слизистой оболочки в области лунки, которые значительно чаще сохранялись у больных данных групп.

Результаты сравнительного анализа клинических признаков заживления лунок между пациентами первой и второй групп на 2-е сутки после удаления показали наличие значимой разницы в таких показателях как самостоятельная боль и отек мягких тканей. На 7-е сутки достоверное различие в выраженности воспалительных явлений существовало по всем исследуемым признакам. На 15-е сутки динамического контроля у больных второй группы чаще выявляли отек и гиперемию слизистой оболочки в области удаленного зуба. При сравнении показателей заживления лунки между первой и третьей группами на вторые сутки существенную разницу выявили в признаке «самостоятельная боль». На 5-е сутки больные третьей группы достоверно чаще предъявляли жалобы на боль, и у них обнаруживали отек и гиперемию слизистой оболочки в области лунки удаленного зуба. На 15-е сутки в третьей группе достоверно больше было пациентов с отеком и гиперемией слизистой оболочки в области лунки удаленного зуба.

Результаты сравнительного анализа встречаемости признаков заживления лунки между больными второй и третьей групп на вторые сутки показали, что больных с отеком мягких тканей в области лунки удаленного зуба было значительно больше во второй группе. На 5-е и 15-е сутки разницы между встречаемости

клинических признаков не отметили. Заживление и эпителизация лунок у больных первой группы проходили без особенностей, организация кровяного сгустка и заполнение лунки созревающей грануляционной тканью завершилось у 23 больных через 2 недели и у 6 - к третьей неделе. Полное заживление лунок у больных второй и третьей групп происходило значительно медленнее, чем у больных первой группы, спустя два месяца после удаления.

Также нами был проведен сравнительный анализ заживления лунок удаленных зубов у 37 больных второй группы, которым использовалась гемостатическая губка с канамицином, пантенол-спрей и мазь бепантен, деринат, имудон, гексализ и без их применения (17 больных). Он показал, что на вторые сутки у пациентов не было значимой разницы в клинических проявлениях после удаления зуба. На 7 и 15 сутки у больных без использования данных препаратов имелась достоверная разница по признакам отек и гиперемии слизистой оболочки в области лунки. Кроме того, эти пациенты чаще отмечали боль при пальпации в области удаленного зуба. Таким образом, ответная воспалительная реакция после удаления зубов у больных с использованием этих препаратов была менее выражена.

Таким образом, наши наблюдения, касающиеся особенностей заживления лунок удаленных зубов у 320 больных до, во время и после проведения лучевой терапии показали, что при дентальной экстракции во время лучевой терапии сроки заживления лунок были значимо увеличены по всем признакам и воспалительная реакция достоверно выраженнее по сравнению с контролем и первой группами. Следует отметить, что достоверного различия в сроках и характере заживления лунок между пациентами второй и третьей групп по большинству признаков мы не отметили. Лунки удаленных зубов во второй и третьей группах полностью эпителизовались спустя 1, 5 или 2 месяца вторичным натяжением. В то же время как заживление лунок у больных, которым проводились профилактические мероприятия (I группа) сроки заживления и

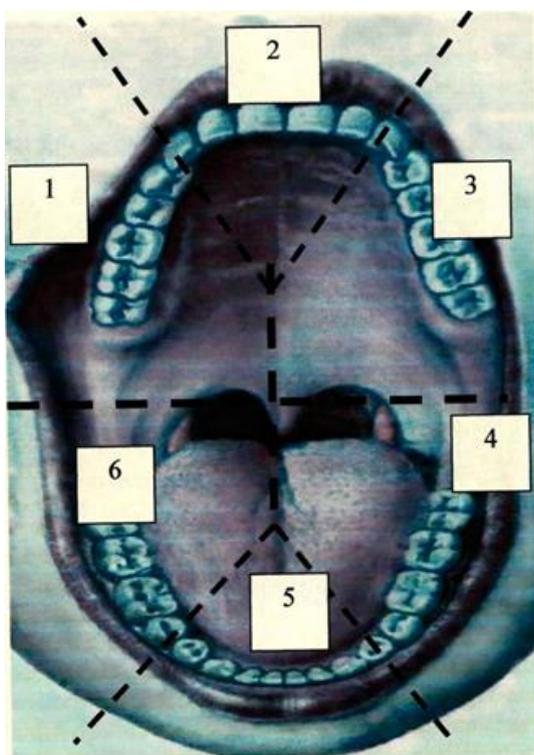
показатели клинических проявлений после экстракции зубов были значительно лучше.

Все это диктует необходимость более раннего проведения комплекса профилактических мероприятий с учетом времени и методов оказания специализированной онкологической помощи больным с местно-распространенным раком слизистой оболочки полости рта.

Учитывая то, что при проведении химиолучевой терапии у больных с этой патологией всегда имеют место различные осложнения со стороны всех компонентов полости рта, необходимо систематизация объема проводимых стоматологических мероприятий на всех этапах этого лечения. Нами проведена попытка определить показания и противопоказания к основным методам этих мероприятий в зависимости не только от этапов проводимой терапии, но и расположения зубов, на которых будут проводиться профилактические стоматологические манипуляции и процедуры. И здесь основная роль должна отводиться соотношению расположения и распространения опухоли и челюстных костей.

Мы взяли за основу классификацию, предложенную А. Б. Дымниковым (2007), разработанную в НИИ клинической онкологии ГУ РОНЦ им Н. Н. Блохина РАМН. Согласно этой классификации полость рта условно делится на две половины и на шесть секстант, в которых может находиться злокачественный процесс (рис 17). Данное разделение для расположения опухолей конечно же условно, но с целью планирования проведения всех стоматологических манипуляций с учетом «зон повышенного риска» несомненно должно снизить возникновение осложнений (или уменьшить их клиническое проявление) как во время лечения основного заболевания, так и в период после его окончания.

Проведение стоматологических профилактических и лечебных мероприятий начинали после определения исходного состояния полости рта.



1. Секстанта верхних жевательных зубов справа (премоляры, моляры);
2. Секстанта верхних фронтальных зубов (клыки, резцы);
3. Секстанта верхних жевательных зубов слева (премоляры, моляры);
4. Секстанта нижних жевательных зубов слева (премоляры, моляры);
5. Секстанта нижних фронтальных зубов (клыки, резцы);
6. Секстанта верхних жевательных зубов справа (премоляры, моляры).

Рис. 17. Разделение полости рта на секстанты

В зависимости от расположения всех металлических конструкций (металлических и штампованных коронок, имплантатов), планировалось их удаление или изготовление защитных кап, которые бы закрывали эти конструкции от возможного облучения. Показания к терапевтическому или хирургическому лечению зубов определялись индивидуально с учетом основных онкологических методов лечения и последующей реабилитации этих больных (в том числе и протезирования).

Основными моментами при определении показаний к лечению зубов, являлось их расположение по отношению к опухолевому процессу. Так если зубы находятся в одной секстанте с опухолью, то это является противопоказанием не только к терапевтическому лечению, но и к их удалению (если зубы на-

ходятся ближе чем 1, 5 см от опухоли). В самой же опухоли зубы мы никогда не удаляли, так как они обычно входили в объем тканей иссекаемых при оперативном вмешательстве по поводу основного процесса (интраоперационно).

После окончания курсов специального онкологического лечения показания к тому или иному методу стоматологического лечения определяли совместно с онкологом, ортопедом и, при необходимости, с другими специалистами.

Учитывая то, что лучевая терапия может оказывать негативное влияние на костную ткань и процессы регенерации в полости рта спустя длительное время после ее окончания, стоматолога должно интересовать, когда и какой был курс лучевой терапии, и какова была суммарная очаговая доза. И чем больше времени прошло с момента окончания этого лечения, тем меньше риск возникновения осложнений после стоматологических манипуляций.

Таким образом, проведение комплекса профилактических мероприятий на всех этапах комбинированного и комплексного лечения больных местнораспространенным раком слизистой оболочки полости рта позволяет улучшить результаты хирургического стоматологического лечения у них и минимизировать осложнения этого лечения, что в конечном итоге должно способствовать улучшению качества жизни этих пациентов.

ГЛАВА 4. КОНЦЕПЦИЯ ОРГАНИЗАЦИИ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА

Обобщая вышеизложенное, можно выделить некоторые организационные моменты, которые могли бы способствовать улучшению качества лечения больных с местно-распространенным раком слизистой оболочки полости рта.

В настоящее время онкологи под излечением подразумевают не только клиническое выздоровление больных, но и качественную жизнь их в последующем.

Именно качество жизни пациента является вторым по значимости после выживаемости критерием оценки результатов противоопухолевого лечения и признано более важным, чем первичный ответ на терапию.

Особую роль в совершенствовании онкологической помощи и улучшении качества жизни пациентов отводится своевременной и качественной стоматологической поддержке больным на всех этапах их лечения и реабилитации.

Анализ собственного материала позволил нам отметить, что все больные, получившие комбинированное и комплексное лечение, имели те или иные изменения слизистой оболочки полости рта и костных структур. Клинически у всех больных был гипертрофический гингивит. У тех больных, которые получали уже раньше несколько курсов химиотерапии, отмечалась атрофия слизистой оболочки, нередко с геморрагией. Эрозивно-язвенные изменения чаще всего встретились у больных, страдающих сахарным диабетом (26,1%).

Установлена взаимосвязь между деструктивными поражениями СОПР, на фоне которых имели место осложнения после санации полости рта, и количеством лейкоцитов в периферической крови больных. В значительном большинстве случаев эти осложнения проявлялись у больных, число лейкоцитов у которых не превышало $3,0 \cdot 10^9$ /л. Почти у всех больных они сопровождались бо-

левым синдромом, что заставляло пациентов обращаться к стоматологу с жалобами на боли в зубах.

Изучение состояния СОПР и интенсивность кариеса зубов у пациентов, которым была проведена лучевая терапия, позволило отметить выраженность основных симптомов поражения компонентов полости рта и множественную их локализацию. Высокий и очень высокий уровень кариеса значительно превалировал в этой группе больных. А у лиц старше 60 лет, получивших лучевую терапию, он отмечен у 90% больных.

У 92% больных из общего числа обратившихся за медицинской помощью, кариесом осложненной формы были поражены от 5 до 28 зубов. Лечение данной категории больных сопряжено с возможностью возникновения ряда осложнений за счет гипоксии и нарушения трофики тканей, замедленных процессов регенерации на фоне различных проявлений мукозита, снижения резистентности к инфекции и склонность к геморрагическим осложнениям.

В связи с этим все больные после консультации онколога осматривались стоматологом с детальной оценкой состояния не только СОПР и зубов, но и общего статуса пациента. Выполнялись общеклинические исследования с определением специальных лабораторных тестов. В последующем проводилась комплексная оценка клинических и анамнестических параметров, таких как: возраст, пол, характер сопутствующей патологии, длительность заболевания, методы проводимого ранее лечения и возможные связанные с ним осложнения.

Местное применение иммуностимулятора Алфит и аэрозольного антибиотика Биопарокс способствовало снижению как количества осложнений, так и более благоприятному их течению. При появлении симптомов мукозита в схему лечения вводили препараты с выраженным противовоспалительным и обезболивающим действиями, которые хорошо проникают через слизистые. При распространенных процессах назначали препараты для ротовых ванночек: «ОКИ» (раствор кетопрофена для полости рта «Тантум-верде»). Эпителизирующее действие пантотеновой кислоты использовалось в виде препаратов

«Пантенол» –спрей и мазь «Бипантен», которые снижали болевые ощущения в полости рта. При этом местноанестезирующий эффект длился до 2-3 часов и появлялась возможность нормального приема пищи. Хорошо себя зарекомендовали в этом плане гели лидохлор и динексан. Важным в лечении являлось назначение препаратов с местным иммуномоделирующим действием: «Деринат», «Интерферон», «Имудон», «Гексализ». Для эпителизации эрозий применяли мази «Актовигин», «Солкосерил», «Бепантен» и другие.

При показателях гемоглобина $< 100 \text{ г\л}$ в течение недели вводили эритропоэтин по 1 мл. через день в течение недели. А у больных с нейтропенией, до санации полости рта проводилось лечение граноцитом и иммуномодуляторами.

У 10 больных нами применялся индуктор синтеза интерферона – циклоферон один раз в сутки в дозе 300 мг (2 таблетки) за 2-3 дня до санации полости рта с последующим использованием линимента циклоферона 5% местно в виде ватных турунд и смазывания слизистую оболочку десневого края 2-3 раза в день с помощью ватного тампона самим больным.

У больных с одонтогенной инфекцией на фоне анемии, тромбоцитопении, нарушения антителообразования санацию полости рта проводили в условиях стационара из-за опасности инфекционных и геморрагических осложнений, проводя совместно с онкологом коррекцию нарушенных функций. Таким больным проводили преимущественно хирургическую санацию полости рта, так как более чем у 80% больных кариозная болезнь осложнялась патологическими изменениями парадонта. Удаление зубов сопровождалось тщательным кюретажем лунок и наложением швов для профилактики кровотечения. Антибиотики вводились внутримышечно однократно за 1-2 часа до санации и в последующем продолжалось их введение в течение 2-3 дней.

Зубосохраняющие операции выполняли только после обязательного осмотра онкологом и комплексного обследования больных.

Анализ результатов санации полости рта после проведения комплекса профилактических мероприятий позволил нам отметить снижение количества

кровотечений с 8,0% до 5,0%, локальных воспалительных процессов в зоне стоматологической манипуляции сроком от 1 до 3 суток после лечения с 12,0% до 3,0% ($p < 0,05$)

Болевые реакции по шкале Карновского колебались на самых низких цифрах.

Функциональные расстройства со стороны полости рта при проведении специального онкологического лечения неизбежно приводят к глубоким структурно-функциональным изменениям в организме человека, отягощают течение и провоцируют развитие некоторых форм сочетанной системной патологии, что в совокупности может вылиться в серьезные психосоциальные последствия и снижение качества жизни человека.

Качество жизни - это характеристика физического, психологического, эмоционального и социального функционирования больного, основанная на его субъективном восприятии.

В данной работе мы изучили показатели качества жизни в зависимости от проводимых описанных ранее стоматологических мероприятий на всех этапах специального онкологического лечения.

Нами проведена сравнительная оценка показателей результатов качества жизни пациентов до лечения и через два месяца после окончания лечения.

В группе сравнения отмечено превалирование больных, которые не только не способны выполнять тяжелую работу (46%), но и тех, которые лечатся амбулаторно (23%).

При обследовании пациентов по истечению 12 месяцев нами отмечено, что среди больных основной группы у 28% больных отмечалась прибавка в весе до 2кг. В то время как среди больных группы сравнения прибавки в весе не отмечалось ни у одного пациента (табл. 27, 28).

Оценка статуса пациентов
с местно-распространенным раком слизистой оболочки полости рта
в обеих группах после лечения по индексу Карновского
(Karnovfski D.A. 1949) (абс, %)

Характеристика состояния	Количество пациентов		Баллы	Оценка
	Основная группа (n=196)	Группа сравнения (n=124)		
Нормальная физическая активность, больной не нуждается в специальном уходе	-	-	100 баллов	Состояние нормальное, нет жалоб и симптомов заболевания
	82 (42%)	42 (34%)	90 баллов	Нормальная активность сохранена, но имеются незначительные симптомы заболевания
	41 (21%)	21 (17%)	80 баллов	Нормальная активность возможна при дополнительных усилиях, при умеренно выраженных симптомах заболевания
Ограничение нормальной активности при сохранении полной независимости больного	43 (22%)	34 (27%)	70 баллов	Больной обслуживает себя самостоятельно, но не способен к нормальной деятельности или работе
	18 (9%)	17 (14%)	60 баллов	Больной иногда нуждается в помощи, но в основном обслуживает себя сам
	12 (6%)	10 (8%)	50 баллов	Больному часто требуется помощь и медицинское обслуживание
Больной не может обслуживать себя самостоятельно, необходим уход или госпитализация			40 баллов	Большую часть времени больной проводит в постели, необходим специальный уход и посторонняя помощь
			30 баллов	Больной прикован к постели, показана госпитализация, хотя терминальное состояние не обязательно
			20 баллов	Сильные проявления болезни, необходима госпитализация и поддерживающая терапия
	-	-	10 баллов	Умиравший больной, быстрое прогрессирование заболевания
	-	-	0 баллов	Смерть

Таблица 28

с местно-распространенным раком слизистой оболочки полости рта
в обеих группах по шкале ЕССЮ(абс, %)

Оценка	Количество пациентов		Характеристика состояния
	Основная группа (n=196)	Группа сравнения (n=124)	
0	88 (45%)	38 (31%)	Больной полностью активен, способен выполнять все то, что делал до заболевания (90 - 100 баллов по шкале Карновского)
1	80 (41%)	57 (46%)	Больной не способен выполнять тяжелую, но может выполнять легкую или сидячую работу (например, легкую домашнюю или канцелярскую работу, 70 - 80 баллов по шкале Карновского)
2	28 (14%)	29 (23%)	Больной лечится амбулаторно, способен к самообслуживанию, но не может выполнять работу. Более 50% времени бодрствования проводит активно - в вертикальном положении (50 - 60 баллов по шкале Карновского)
3			Больной способен лишь к ограниченному самообслуживанию, проводит в кресле или постели более 50% времени бодрствования (30-40 баллов по шкале Карновского)
4			Инвалид, совершенно неспособен к самообслуживанию, прикован к креслу или постели (10-20 баллов по шкале Карновского)

Стоматологическое качество жизни пациентов определялось с помощью опросника ОНIP-14 (Oral Health Impact Profile – степень важности стоматологического здоровья. Авторы: Slade G.D., Spenser A. J. 1994), позволяющего оценивать влияние состояния полости рта на качество жизни по следующим критериям: повседневная жизнь, пережевывание пищи, способность общаться. Имелось 5 вариантов ответов, которые варьируются от «очень часто» до «никогда» и оцениваются от 5 до 1 балла соответственно.

Показатели качества жизни пациентов, которым проводились весь комплекс стоматологических профилактических мероприятий (1 группа), и без них (2 группа).

Отмечено существенное улучшение показателей качества жизни у пациентов 1 группы больных, которым проводилась адекватное стоматологическое сопровождение на всех этапах комбинированного и комплексного лечения больных.

Показатели качества жизни пациентов

Критерий	Повседневная жизнь		Пережевывание пищи		Способность общаться	
	До лечения	Через 2 месяца после окончания лечения	До лечения	Через 2 месяца после окончания лечения	До лечения	Через 2 месяца после окончания лечения
1 группа (n – 196)	15,92±0,75	12,22±0,57	8,96±0,59	7,12±0,34	10,11±0,58	7,59±0,45
2 группа (n – 124)	15,96±0,59	14,03±0,41	8,97±0,22	8,10±0,54	10,12±0,16	9,96±0,59

Примечание. Различия между исследуемыми группами достоверны, $p \leq 0,05$.

Особенно это касалось критерия «Повседневная жизнь» (снижение показателя с $15,92 \pm 0,75$ до $12,22 \pm 0,57$) и «Способность общаться» (с $10,11 \pm 0,58$ до $7,59 \pm 0,45$).

В то время, как среди больных, которым эти мероприятия не производились (2 группа больных), показатели качества жизни остались практически на прежнем уровне.

Таким образом, наши исследования показали, что пациентам со злокачественными заболеваниями слизистой оболочки полости рта обязательно должны проводиться стоматологические мероприятия на всех этапах лечения этих больных.

Учитывая вышеизложенное, можно с уверенностью констатировать, что комплекс профилактических стоматологических мероприятий на основании выработанного плана сопроводительной терапии с последующим проведением адекватных лечебных воздействий на основное заболевание должен сопровождать каждого онкологического больного.

Диспансерный подход к амбулаторному наблюдению стоматологом, имеющего специальную подготовку по проведению сопроводительной терапии онкологических пациентов (особенно получивших комбинированное и ком-

плексное лечение) позволит оценить поздние эффекты противоопухолевого лечения и разработать с учетом этого подходы к стоматологической реабилитации каждого конкретного пациента, включая своевременное и адекватное протезирование. Это в значительной степени будет способствовать улучшению их качества жизни.

Организация при всех онкологических диспансерах специализированных стоматологических кабинетов, укомплектованных не только квалифицированным стоматологом, знающим специфику изменений в полости рта при проведении химиолучевой терапии, но и ортопедом, который должен участвовать в планировании основного лечения и разрабатывать мероприятия по реабилитации пациентов, будет способствовать улучшению их качества жизни.

В настоящее время доказано, что осложнения после специального лечения (особенно после лучевой терапии) могут иметь место через много дней и даже месяцев. Несмотря на это, до настоящего времени в стране нет специальных кабинетов, а тем более выделенных коек для данной категории больных. Нет и разработанных программ по ведению этих больных. Их лечением занимаются в большинстве случаев стоматологи общей лечебной сети, не имеющих специальной подготовки в данной области медицины.

В связи с этим, с целью создания условий для оказания специализированной стоматологической помощи в каждом онкологическом диспансере должны быть открыты центры стоматологической поддержки пациентов. При этом, целесообразно было бы выделить 1-2 койки в одном из отделений этих диспансеров для ведения больных со стойкими осложнениями со стороны органов полости рта.

Деятельность персонала этого центра должна складываться из ряда составляющих:

1. Участие врача терапевта и ортопеда стоматологов в выработке плана лечения каждого больного с впервые выявленным онкологическим заболеванием.

2. Разработка рекомендаций по диспансерному наблюдению за пациентом после лечения в диспансере и проведению ему специальных мероприятий на амбулаторно-поликлиническом уровне.

3. Формирование поэтапного плана реабилитационных мероприятий (включая протезирование)

4. Индивидуальное изготовление и подбор защитных приспособлений при проведении радиотерапии с целью профилактики постлучевых осложнений.

5. Изготовление специальных устройств (обтураторов и т. д.) для постоянного и временного замещения дефектов костных структур после оперативных вмешательств в челюстно-лицевой области.

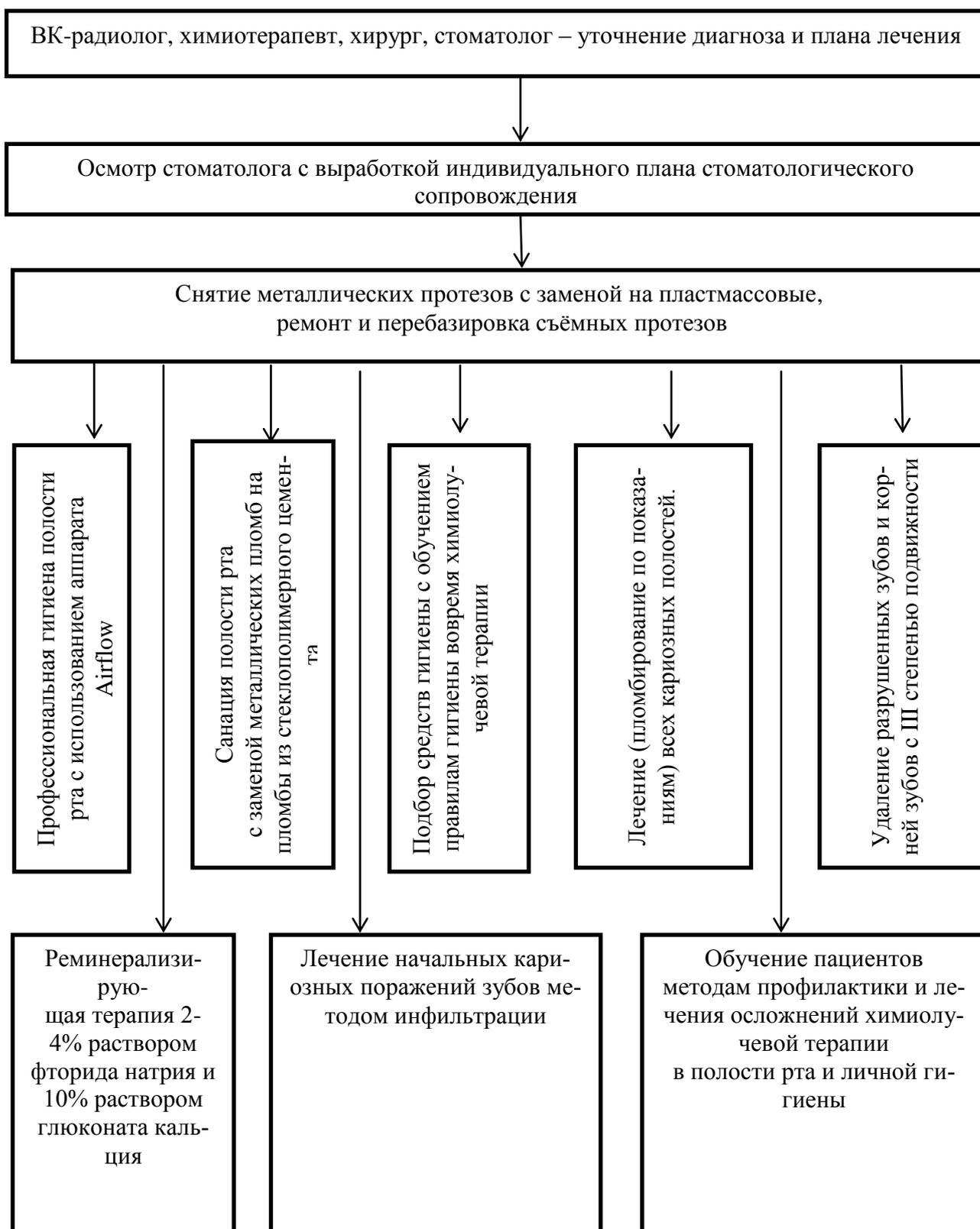
6. Проведение обучающих семинаров по организации не только стоматологической, но и междисциплинарной помощи онкологическим больным в условиях муниципальных поликлиник.

7. Разработка методических материалов не только для стоматологов общей лечебной сети, но и самих пациентов (по уходу за слизистой полости рта, зубами и т. д.).

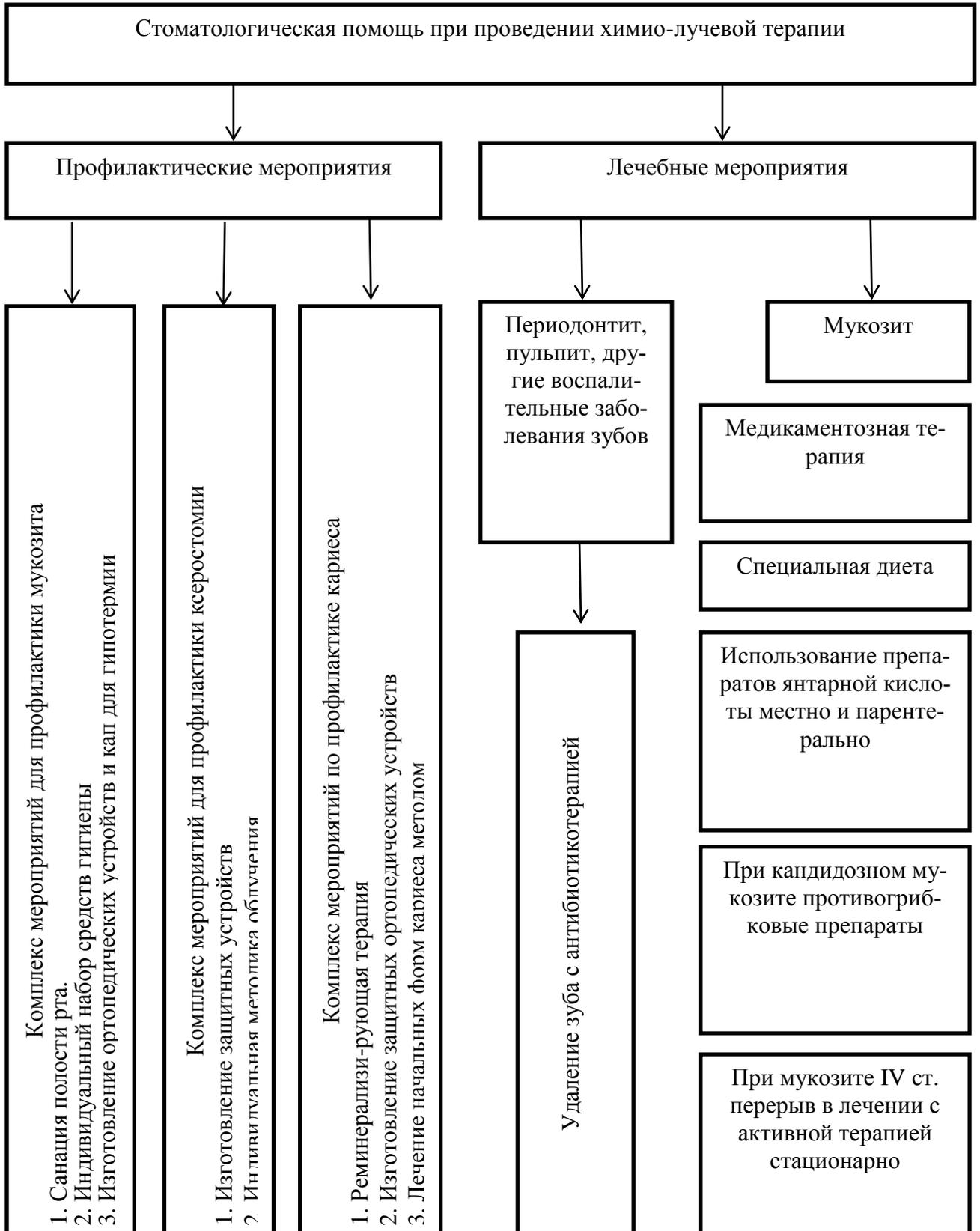
Таким образом, можно смело констатировать, что открытие центров стоматологической поддержки при онкологических диспансерах будет способствовать улучшению качества лечения и снижению количества осложнений после проведения химиолучевой терапии. Планирование же стоматологических мероприятий на всех этапах лечения онкологических больных со своевременным и адекватным протезированием будет способствовать улучшению качества их жизни. Одновременно организация стоматологического диспансерного наблюдения и планирования оздоровительных мероприятий позволит сократить число поздних осложнений со стороны костных структур полости рта после радиотерапии и снизить в последующем затраты на лечение и протезирование пациентов.

ГЛАВА 5. АЛГОРИТМЫ ОКАЗАНИЯ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ НА ВСЕХ ЭТАПАХ КОМБИНИРОВАННОГО И КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА

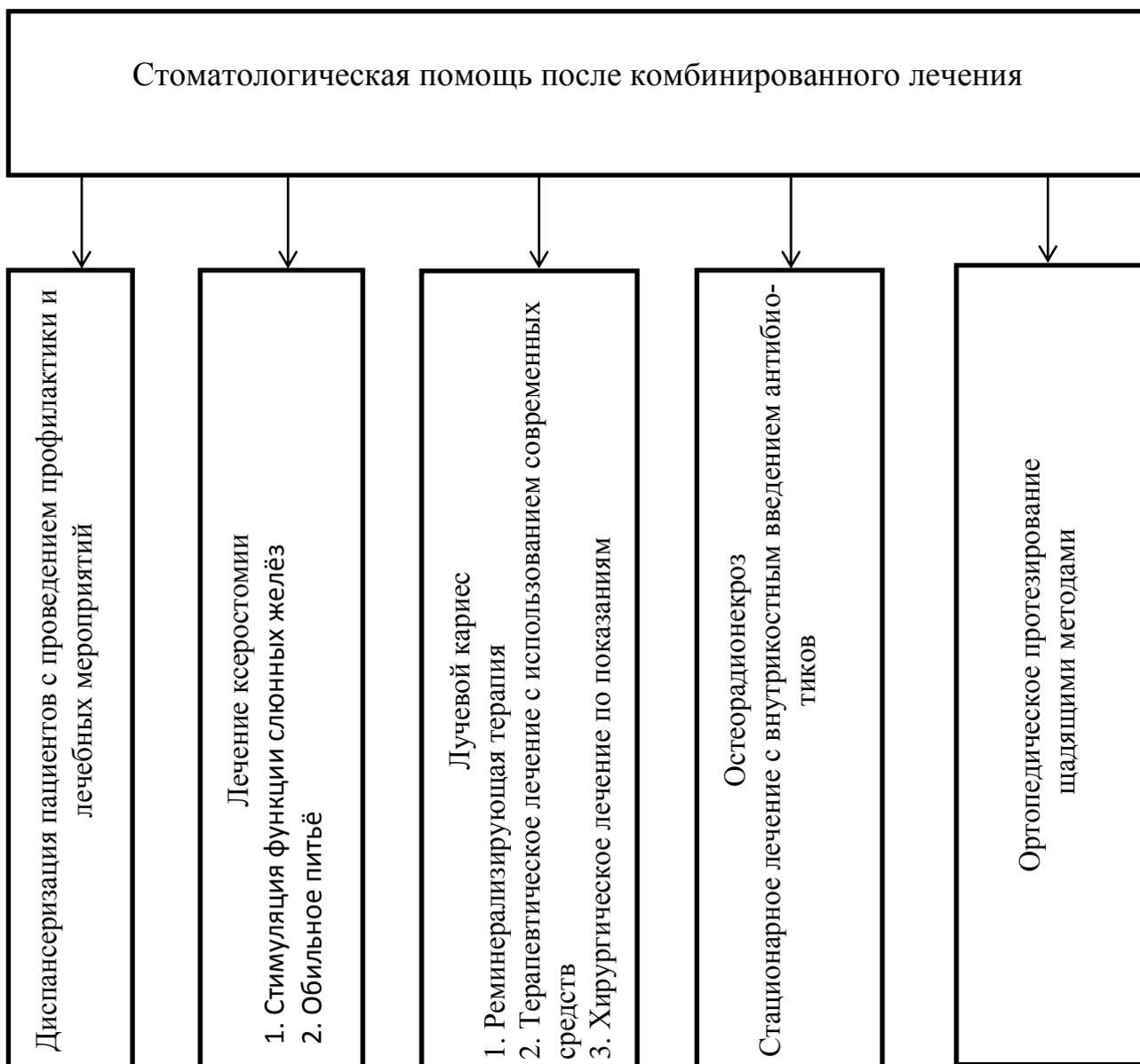
1. Алгоритм стоматологической подготовки больных раком слизистой оболочки рта полости рта к комплексному лечению



2. Алгоритм проведения стоматологических мероприятий на этапах химио-лучевой терапии рака слизистой оболочки полости рта



3. Алгоритм
стоматологической помощи пациенту после проведения
комбинированного и комплексного лечения



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основными методами лечения местно-распространенного рака слизистой оболочки полости рта является химиолучевая терапия.

Побочные эффекты химиолучевой терапии могут иметь место как в самой слизистой полости рта, так и в костных структурах с обязательными изменениями в зубах, а также в малых и больших слюнных железах.

Санация полости рта у больных местно-распространенным раком слизистой оболочки полости рта при проведении специальной терапии сопряжена с возникновением различных осложнений, что связано как с основным заболеванием, так и последствиями комбинированного и комплексного лечения.

В основу настоящей работы положены наблюдения за 320 больными местно-распространенным раком слизистой полости рта, находившимися на лечении в отделении Астраханском областном онкологическом диспансере и пролеченных в городских стоматологических поликлиниках №3 и №4 города Астрахани с 2003 по 2013 годы.

План лечения всем больным с местно-распространенным раком слизистой полости рта выработывался комиссией в составе химиотерапевта, радиолога, хирурга и стоматолога.

Составлялся протокол стоматологического обследования и профилактического лечения.

Все больные были разделены на 2 группы. В основную группу (196 больных) были включены пациенты, которым проводилась профессиональная гигиена полости рта с лечением начальных стадий кариеса методом инфльтрации. В группу сравнения (124 больных) вошли пациенты, которые отказались от проведения стоматологических профилактических мероприятий. Всем больным определяли исходное состояние полости рта пациента выработывался индивидуальный план стоматологической помощи на всех этапах онкологического лечения.

Алгоритм ведения данных больных был таков:

В первую очередь проводилось снятие неудовлетворительных ортопедических конструкций, либо замена их на временные в период специализированного лечения и реабилитации.

Профессиональную гигиену полости рта проводили под аппликационной анестезией гелевым анестетиком «Лидоксор», а в некоторых случаях под проводниковой анестезией. Вручную снимались над-и поддесневой зубной камень, зубной налет удалялся аппаратом «Airflow». После гигиенических процедур зубы покрывались фторпрепаратом «Fluokal». Во время проведения гигиенических мероприятий также сошлифовывались острые края зубов (для профилактики травмирования слизистой оболочки полости рта) и, при наличии травматической окклюзии, проводилось избирательное пришлифовывание зубов.

Одновременно старались удалять полностью разрушенные зубы и корни зубов, а также зубы с III - степенью подвижности. К санации хронических периодонтальных очагов и пломбировке кариозных полостей подходили с особой осторожностью из-за возможности замедления процессов регенерации тканей и снижения резистентности к инфекции на фоне проводимого специального онкологического лечения. При этом обязательно учитывалось отсутствие достаточного времени на адекватное терапевтическое лечение.

По заранее определенной тактике хирургического лечения опухоли и зоны резекции, зубы, прилегающие к зоне резекции, депульпировали. Пациенту объяснялись правила пользования съемными протезами во время специализированного лечения и гигиеническому уходу за ними.

В основной группе, т. е. там, где проводились профилактические стоматологические мероприятия до специального лечения, кариес развился у 30 (15,3%) больных. В то время как в группе сравнения этот показатель составил 79,8%.

Через 18 месяцев ни у одного больного основной группы не развился остеорадионекроз. В группе же сравнения он был диагностирован у 3(2,4%) пациентов.

Наши наблюдения убедительно доказали, что почти во всех случаях при комплексном лечении местно-распространенного рака слизистой оболочки полости рта развивается мукозит.

Для профилактики этого осложнения на начальных этапах лечения разрабатывались соответствующие мероприятия для каждого больного.

При поступлении больных в стационар до начала химиолучевого лечения пациенты основной группы (n=196) получали наши рекомендации по уходу за полостью рта на всех этапах лечения.

В основной группе при традиционном фракционировании лучевые реакции 1-2 степени начинались в среднем на 12 сутки. Тогда как в группе сравнения их манифестация уже начинала проявляться на 9 сутки. Возникновение мукозита 3-4 степени развивались соответственно на 20 и 14 сутки. При этом необходимо отметить, что на момент окончания лечения клинических проявлений мукозита 3-4 степени в основной группе было на 10, 3% меньше, чем в группе сравнения, что, конечно же, связано с проведением стоматологических профилактических мероприятий как до лечения, так и в процессе его в основной группе.

Для профилактики орального мукозита нами разработана и внедрена в клиническую практику система, создающая гипотермию в полости рта.

Это ортопедическое устройство выполнено в виде капы, которая изготавливается индивидуально, и, само по себе, является определенной защитой от ионизирующего облучения при проведении дистанционной гамматерапии. Внутри нее циркулирует вода с температурой 10-15° по С.

При помощи предлагаемого устройства происходит не только механическая защита слизистой оболочки и костных структур от воздействия ионизирующего излучения при проведении лучевой терапии, но и замедляются метаболические процессы в тканях за счет локальной гипотермии. При снижении температуры в полости рта на определенных участках отмечается замедление процессов жизнедеятельности тканей с одновременным уменьшением концен-

трации химиотерапевтических препаратов в этих участках, что соответственно приводит также к снижению токсического воздействия на эти ткани.

Гипотермию осуществляли во время проведения химиотерапии и последующие 2-3 часа после нее. Процедуру повторяли еще 2-3 раза в день на протяжении всего курса химиотерапии.

При проведении радиотерапии капу надевали непосредственно перед лучевой терапией, а гипотермию осуществляли до четырех раз в день по 2-3 часа во время всего курса дистанционной радиотерапии.

При этом отмечено, что в группе больных, у которых применялось это устройство мукозиты III-IV ст. диагностированы только у 9 (18%) больных, а среди больных, у которых это устройство не применялось, они отмечены у 43 (34,5%) пациентов.

Установлено, что при лечении злокачественных новообразований орофарингеальной области, после воздействия ионизирующего излучения на ткани зуба, на последних возникают лучевые повреждения в виде лучевого кариеса. Если не применять радикальные вмешательства, то через 1-2 года окажутся пораженными 96% зубов.

Мы провели анализ результатов лечения этих групп через 1 год после завершения химиолучевой терапии местно-распространенного рака слизистой оболочки полости рта.

В группе сравнения отмечено наличие лучевых повреждений (дефектов) эмали в 88% случаев, очаговой деминерализации ее в 74%. При этом у 68% диагностировано оголение практически здоровых зубов.

В основной группе, где эти капы применялись, лучевой кариес диагностирован в 13% случаев. Отмечено очагов деминерализации - в 55% и оголение корней зубов - только в 3% случаев.

Учитывая вышеизложенное можно заключить, что устройство для профилактики токсического воздействия ионизирующего излучения и цитостатиков

на слизистые и пародонт ротовой полости улучшает качество жизни пациентов при проведении химиолучевого лечения.

Оно удобно и просто в эксплуатации, и позволяет снизить число осложнений специального лечения онкологических заболеваний полости рта.

Одним из малоизученных и трудно поддающихся лечению осложнений комплексного лечения злокачественных новообразований слизистой оболочки полости рта является ксеростомия.

Поражения органов полости рта, развивающиеся вследствие ксеростомии, весьма серьезны. Это множественный кариес зубов, имеющий не только типичную локализацию, но и поражающий иммунные зоны зуба: бугры моляров и премоляров, режущий край резцов; часто наблюдается циркулярное поражение зуба по периметру шейки, что быстро (в течение 3-4 месяцев) приводит к развитию осложнений кариеса, а порой и к утрате зуба. Ассоциативный дисмикробиоценоз ротовой полости вследствие сниженного самоочищения и отсутствия защитных белковых факторов слюны приводит к бурному развитию патологии пародонта, особенно при тяжелой ксеростомии, что осложняет реабилитацию этих больных.

Мы проанализировали эффективность вакуумтерапии в профилактике и лечении ксеростомии при комплексном лечении местнораспространенного рака слизистой оболочки полости рта.

Были проанализированы результаты лечения 124 пациента из группы сравнения и 196 пациентов из основной группы с ксеростомией, возникшей после химиолучевого лечения.

Всем больным выполнялись общеизвестные профилактические и лечебные мероприятия. Больным второй группы (основной), помимо этого, проводилась вакуумтерапия на паравертебральные зоны шеи. Первый ее сеанс выполнялся за 1-2 часа до проведения лучевой терапии и в последующем трехкратно через 3 дня в процессе лечения. В контрольной группе вакуумтерапия не проводилась. Вакуумный массаж осуществлялся при помощи изобретенного

нами устройства «Вакуумный массажер для профилактики постлучевых осложнений мягких тканей нижней зоны лица и шеи».

В основу изобретения положена задача воздействия вакуума на многочисленные и разнообразные нервные окончания, заложенные в коже (экстерорецепторы), сухожилиях, связках и мышцах (проприорецепторы) и др. Поток импульсов, возникающих при раздражении этих рецепторов, достигает коры головного мозга, вызывая общую сложную ответную реакцию организма, которая проявляется в виде различных функциональных сдвигах в органах и системах. Осуществляется рефлекторное воздействие, проявляющееся в улучшении микроциркуляции в тканях и снижении спазма и сосудистого тонуса. То есть локальное отрицательное давление воздействует на кожные покровы и подлежащие мягкие ткани, которое приводит к рефлекторному расширению сосудов и улучшению микроциркуляции за счет воздействия на всю рефлекторную дугу в зоне иннервации спинномозговых сегментов, где происходит воздействие вакуума (в данном случае – нижняя зона лица и шея).

В вакуумном массаже, помимо механического и рефлекторного раздражения, продолжительно действует аутогемотерапия из-за внутритканевых кровоизлияний.

При проведении вакуумтерапии паравертебральных областей шеи ксеростомия II и III степени были у 98 (50,0%) ($p < 0,05$) больных. В то время, как в группе сравнения ксеростомия II и III степени была у 71 (57,3%) ($p < 0,05$) пациентов. Причем выраженность симптомов ксеростомии III степени в этой группе было почти в 2 раза больше.

Таким образом, результаты настоящего исследования свидетельствуют, что вакуумтерапия показана для профилактики ксеростомии при комплексном лечении местнораспространенного рака слизистой оболочки полости рта.

Для снижения риска возникновения ксеростомии при лечении злокачественных опухолей полости рта нами предложено устройство для профилактики

осложнений при проведении лучевой терапии онкологических заболеваний полости рта.

Это устройство выполнено в виде наушников, которые изготавливаются из полимерного пластмассового материала, чтобы не создавать индукцию радиоактивности при проведении дистанционной гамматерапии в местах их приложения к коже головы. С внутренней стороны наушников по периметру их окружности имеется пространство, в которое вставляется плотно подогнанная просвинцованная защитная ткань, толщиной от 1 до 1.5 см, чаще всего сделанная из рентгенологического фартука.

При помощи предлагаемого устройства происходит механическая защита околоушных слюнных желез от воздействия ионизирующего излучения, что в конечном итоге улучшает качество жизни этих пациентов. Оно удобно и просто в использовании и позволяет снизить число ксеростомий тяжелой степени.

Своевременное лечение кариеса зубов, особенно на самых ранних стадиях развития патологического процесса, является важной задачей у пациентов, которым планируется комбинированное и комплексное лечение злокачественных новообразований слизистой оболочки полости рта.

Поэтому очень важно диагностировать кариозное поражение на стадии белого (меловидного) пятна для проведения лечебных мероприятий с целью возможного сохранения зуба и снижения количества осложнений в процессе онкологического лечения.

Мы провели сравнительную оценку клинической эффективности реставрации кариозного поражения зубов на стадии белого пятна методом инфильтрации при комбинированном и комплексном лечении рака слизистой оболочки полости рта.

В исследование были включены пациенты I группы (196 больных), у которых прослежены результаты лечения в сроки до 18 месяцев. Все реставрационные мероприятия проводились на витальных зубах согласно минимально-инвазивному принципу.

Оценку результатов этого лечения проводили через 6 и 18 месяцев.

После реставрации полостей 1 класса мы отметили определенные отклонения от идеального состояния зубов.

Через 6 месяцев обесцвечивание контура соединения наблюдалось у 15% больных. Через 1,5 года изменения цвета на границе соединения составили 21% от общего количества реставраций ($p < 0,005$).

Сравнительные показатели развития вторичного кариеса продемонстрировали, что там, где проводились профилактические стоматологические мероприятия до специального лечения, кариес развился у 30 (15,3%) больных. В то время как в группе сравнения этот показатель составил 79,8%.

Таким образом, использование метода инфильтрации начальных кариозных поражений зубов у больных злокачественными опухолями слизистой оболочки полости рта до химиолучевой терапии показало его эффективность, когда лечение должно быть произведено быстро и качественно.

Для определения прогноза развития осложнений после санации полости рта у этого контингента больных проводили поиск достоверных факторов риска. Конкретную значимость каждого из выделенных прогностических критериев определяли методом интегральной оценки количественных и качественных показателей с последующей балльной оценкой их. Нами был использован лактоферрин (ЛФ) слюны как маркер деструктивно-воспалительных процессов.

Для определения прогноза развития осложнений после санации полости рта у больных I группы (196) с местно-распространенным раком слизистой полости рта мы провели поиск достоверных факторов риска.

Конкретную значимость каждого из выделенных прогностических критериев определяли методом интегральной оценки количественных и качественных показателей с последующей балльной оценкой их.

Антигенный состав смешанной слюны иммунохимически идентичен многим сывороточным белкам и взаимосвязан с ними посредством нейроэндокринной регуляции гомеостаза как при физиологических, так и патологи-

ческих состояниях в различных органах и в полости рта - в первую очередь. В связи с этим, представляется перспективным определение лактоферрина (ЛФ) слюны как маркера деструктивно-воспалительных процессов. Мы обследовали образцы слюны (ротовой жидкости), взятые утром натощак.

Сравнительный анализ лечения 196 больных с местно-распространенным раком слизистой полости рта позволил выявить у 137 (69,9 %) различные осложнения, в числе которых наибольшую группу составили инфекционные и геморрагические. ЛФ в смешанной слюне контрольной группы больных (100 пациентов с другой онкологической патологией) методом иммунодиффузии в агаре обнаружено в 36% случаев в количестве до 6,0 мкг/мл. Среди больных с местно-распространенным раком слизистой полости рта у всех в слюне обнаружены высокие концентрации ЛФ (от 30 до 300 мкг/мл). Причем, среди тех, у кого отмечались деструктивные процессы, как в слизистой, так и в зубах эти показатели составили от 60 до 3000 мкг/мл.

Концентрация ЛФ в слюне от 2 до 60 мкг/мл нами оценена в 2 балла, от 60 до 120 мкг/мл – в 3 балла, от 120 до 180 мкг/мл – 4 балла, от 180 до 240 мкг/мл – 5 баллов, от 240 мкг/мл и выше – 6 баллов.

Анализ зависимости развития деструктивных (в т. ч. воспалительных) осложнений позволил выявить достоверную зависимость их от уровня ЛФ слюны. Так среди тех больных, у кого ЛФ бы на уровне от 240 до 3000 мкг/мл этих осложнений было в 3 раза больше, чем в группе пациентов, у которых этот показатель варьировал на цифрах от 60 до 1200 мкг/мл.

Наиболее часто осложнения развивались у пациентов старше 60 лет, что во многом обусловлено сопутствующей патологией. Среди больных с гингивитом или пародонтитом осложнения возникали, чуть ли не в 2 раза чаще.

Наш анализ подтвердил зависимость биохимических изменений слюны в зависимости от процессов, происходящих в различных компонентах полости рта.

Анализ результатов санации полости рта после проведения комплекса мероприятий по прогнозированию осложнений с последующим проведением профилактических и лечебных мероприятий при стоматологической санации у больных местно-распространенным раком слизистой оболочки полости рта позволил нам отметить снижение количества кровотечений с 8,0% до 5,0%, локальных воспалительных процессов в зоне стоматологической манипуляции сроком от 1 до 3 суток после лечения с 14,1% до 2,8% ($p < 0,05$).

Для нивелирования токсических эффектов химиолучевой терапии нами использован метглюмина натрия сукцинат (МНС) – реамберин, который является транспортной формой янтарной кислоты – «субстрата энергетического обмена» или «субстратного антигипоксиданта».

Больным I-ой группы до проведения химиотерапии и лучевого лечения в процессе терапии внутривенно вводили 1,5% раствор реамбирин с целью нивелирования токсических лекарственных побочных реакций.

Больные II группы не получали раствор реамбирин.

Биохимическое исследование крови проводилось до начала и после проведения второго курса химиотерапии, т. е. примерно на 20-е сутки лучевой терапии. В это же время проводилось и исследование клинических проявлений.

У больных, получавших реамбирин (I-я группа), по окончании терапии сопровождения наблюдали улучшение показателей, характеризующих функциональную активность печени, по сравнению с пациентами, не получавшими раствор реамбирин.

Так, показатели цитолиза и холестаза превышали таковые пациентов, получивших раствор реамбирин, соответственно, на +3,7 ед/л (по уровню АлАТ) и на 8,5 ед/л по активности ЛДГ, и на 3,3 и на 6,0 ме/мл (по уровню ЩФ и ГГТФ); уровень прямого билирубина превышал на 3,9 мкмоль/л данный показатель больных, получавших раствор реамбирин, указывая на преобладания смешанного типа печеночно-клеточной недостаточности.

Наиболее часто регистрировались токсические реакции со стороны печени (132/70%), диспептические расстройства, поражение желудочно-кишечного тракта (84/44,7%), нарушения со стороны периферической нервной системы (68/36,2%), с одинаковой частотой выявлены артралгические поражения и мукозит (40/21,3%). Эти проявления отмечались на несколько дней позже, чем изменения биохимических показателей крови описанных выше.

У больных II-й группы, не получавших реамберин, чаще встречались нежелательные токсические реакции (токсичность III-IV ст.) в виде диспептического синдрома, артралгических болей, поражения периферической нервной системы, сердцебиения; у пациентов I-й группы, получавших препарат, эти реакции не наблюдались.

Таким образом, результаты проведенного исследования позволяют говорить о том, что реамберин улучшает дезинтоксикационную функцию печени и минимизирует диспептические расстройства при проведении химиолучевой терапии, что обеспечивает улучшение качества жизни пациентов.

Для объективной оценки физиологического состояния слизистой оболочки полости рта при проведении химиолучевой терапии нами проводилось цитологическое исследование отпечатков с твердого неба полости рта (для изучения воздействия гипотермии).

Мы провели сравнительное исследование степени зрелости клеточных элементов в отпечатках, полученных со слизистой оболочки твердого неба. Материал брали из тех участков твердого неба, где имело место соприкосновение его с устройством для проведения гипотермии (капы Ивановой О. В.).

Нами также обследованы 100 пациентов, обратившихся в стоматологическую поликлинику г.Астрахани с различными неонкологическими заболеваниями полости рта при отсутствии признаков стоматита.

Одновременно проведено обследование 196 больных I группы местнораспространенным раком слизистой оболочки полости рта, как до химиолучевой терапии, так и в процессе всего лечения.

До начала лечения наблюдалось небольшое увеличение безъядерных клеток VI стадии, что можно объяснить основным заболеванием. В первые недели после начала химиолучевого лечения у больных, которым не проводилась специальная подготовка выявлена тенденция к омоложению клеток, преимущественно за счет незрелых элементов III-IV стадий, с одновременным снижением количества клеток VI стадии. Одновременно отмечалось присутствие в препаратах мононуклеаров (лимфоцитов, моноцитов, и гистиоцитов от единичных клеток до 2-3 в поле зрения), а также большого количества детрита и эритроцитов.

В процессе лучевой терапии цитологическая картина была характерна для глубоких нарушений дифференцировки эпителиальных клеток, вплоть до появления клеток II стадии. При этом, повышение содержания клеток VI стадии свидетельствовало об усиленной кератинизации слизистой оболочки полости рта.

Показано, что при проведении гипертермии и использовании реамберина при проведении химиолучевой терапии нарушения дифференцировки клеток слизистой оболочки полости рта были менее выражены по сравнению с выявленными у пациентов, которым эти мероприятия не проводились.

Проведен сравнительный анализ осложнений после хирургического лечения рака слизистой оболочки полости рта.

При развитии мукозита после лучевой и цитостатической терапии эти осложнения возникали значительно чаще.

Среди больных, у которых не было проявлений мукозита, нагноение раны было у 8,2% пациентов, с проявлением мукозита он наблюдался у 14,2%.

Особую группу осложнений составили больные (71 пациент), которым во время операции одновременно выполнялись различные манипуляции на нижней челюсти.

Доминирующим видом осложнений у них был остеомиелит нижней челюсти.

С целью профилактики остеомиелита мы вводили антибиотики непосредственно в нижнюю челюсть (внутрикостно) 12 больным.

При использовании внутрикостного введения антибиотиков создаются высокие терапевтические концентрации препарата в очаге поражения, включая и костную ткань. Среди тех больных, которым внутрикостно вводились антибиотики ни у кого не развился остеомиелит нижней челюсти.

Хирургическую санацию проводили в основном по поводу одонтогенных воспалительных заболеваний в периапикальных тканях зубов и пародонте.

В первую группу вошли 163 (50,9%) пациентов, которым санация полости рта проводилась за 5 - 10 дней до начала проведения ХЛТ.

Во второй группе, которая состояла из 67 (20,1%) больных, удаление разрушенных зубов осуществили в период проведения облучения и химиотерапии.

В третью группу были включены 90 (28,1%) пациентов, которым зубы удаляли в различные сроки после проведения ХЛТ.

Проводилась сравнительная оценка сроков заживления лунок в этих трех группах больных и у 100 пациентов контрольной группы, которые приходили на прием к стоматологу в поликлинику №4, примерно одинакового возраста, но без злокачественного процесса.

Контрольный осмотр после удаления зубов осуществляли на 2-е, 5-е, 15-е сутки после экстракции, а так же через 30, 60 дней, 1 и 2 года после операции.

В 1 группе больных с целью хирургической санации удалили 401 зуб, из них 289 (72,1%) - на нижней и 112 (27,9%) - на верхней челюстях.

Для предупреждения развития осложнений после удаления зубов в область устья лунки вводили отечественную гемостатическую губку с канамицином.

Больной осматривался через 2 часа после хирургического удаления зубов с последующим осмотром на второй день.

Вторую группу составили пациенты, удаление зубов которым осуществляли по экстренным показаниям во время проведения ДГТ.

В этой группе было удалено 95 зубов, из которых 64 (67,4%) - на нижней и 31 (32,6%) - на верхней челюстях.

Больных второй группы разделили на три подгруппы в зависимости от полученной СОД.

В первую подгруппу вошли 19 пациентов (удалено 46 зубов), у которых СОД составила до 20 Гр., во второй подгруппе было 23 больных (удалено 35 зубов) с СОД от 21 до 40 Гр. и третью подгруппу составил 25 пациент (удалено 47 зубов) с СОД от 41 до 60 Гр.

У больных третьей группы удаление зубов проводили в связи с обострением хронического периодонтита и имевшимися противопоказаниями к осуществлению терапевтической санации. Одномоментно у них удаляли 1-2 зуба.

Результаты сравнительного анализа клинических признаков заживления лунок между пациентами первой и второй групп на 2-е сутки после удаления показал наличие значимой разницы в таких показателях как самостоятельная боль и отек мягких тканей. На 7-е сутки достоверное различие в выраженности воспалительных явлений существовало по всем исследуемым признакам. На 15-е сутки динамического контроля у больных второй группы чаще выявляли отек и гиперемию слизистой оболочки в области удаленного зуба. При сравнении показателей заживления лунки между первой и третьей группами на вторые сутки существенную разницу выявили в признаке «самостоятельная боль». На 5-е сутки больные третьей группы достоверно чаще предъявляли жалобы на боль, и у них обнаруживали отек и гиперемию слизистой оболочки в области лунки удаленного зуба. На 15-е сутки в третьей группе достоверно больше было пациентов с отеком и гиперемией слизистой оболочки в области лунки удаленного зуба.

Результаты сравнительного анализа встречаемости признаков заживления лунки между больными второй и третьей групп на вторые сутки показали, что

больных с отеком мягких тканей в области лунки удаленного зуба было значительно больше во второй группе. На 5-е и 15-е сутки разницы между встречаемости клинических признаков не отметили.

Также нами был проведен сравнительный анализ заживления лунок удаленных зубов у 37 больных второй группы, которым использовалась гемостатическая губка с канамицином, пантенол-спрей и мазь бепантен, деринат, имудон, гексализ и без их применения (17 больных). Он показал, что на вторые сутки у пациентов не было значимой разницы в клинических проявлениях после удаления зуба. На 7-е и 15-е сутки у больных без использования данных препаратов имелась достоверная разница по признакам отек и гиперемии слизистой оболочки в области лунки. Кроме того, эти пациенты чаще отмечали боль при пальпации в области удаленного зуба. Таким образом, ответная воспалительная реакция после удаления зубов у больных с использованием этих препаратов была менее выражена.

Лунки удаленных зубов во второй и третьей группах полностью эпителизировались спустя 1,5 или 2 месяца вторичным натяжением. В то время как заживление лунок у больных первой группы по срокам не отличалось от контроля.

Обобщая вышеизложенное, можно выделить некоторые организационные моменты, которые могли бы способствовать улучшению качества лечения больных с местно-распространенным раком слизистой оболочки полости рта.

Диспансерный подход к амбулаторному наблюдению стоматологом, имеющего специальную подготовку по проведению сопроводительной терапии онкологических пациентов (особенно получивших комбинированное и комплексное лечение) позволит оценить поздние эффекты противоопухолевого лечения и разработать с учетом этого подходы к стоматологической реабилитации каждого конкретного пациента, включая своевременное и адекватное протезирование.

Организация при всех онкологических диспансерах специализированных стоматологических кабинетов, укомплектованных не только квалифицированным стоматологом, знающим специфику изменений в полости рта при проведении химиолучевой терапии, но и ортопедом, который должен участвовать в планировании основного лечения и разрабатывать мероприятия по реабилитации пациентов, будет способствовать улучшению их качества жизни.

До настоящего времени в стране нет специальных кабинетов, а тем более выделенных коек для данной категории больных. Нет и разработанных программ по ведению этих больных. Их лечением занимаются в большинстве случаев стоматологи общей лечебной сети, не имеющих специальной подготовки в данной области медицины.

В связи с этим, с целью создания условий для оказания специализированной стоматологической помощи в каждом онкологическом диспансере должны быть открыты центры стоматологической поддержки пациентов. При этом целесообразно было бы выделить 1-2 койки в одном из отделений для ведения больных со стойкими осложнениями со стороны органов полости рта.

Деятельность персонала этого центра должна быть направлена на активное участие стоматолога и ортопеда не только в подготовке больных к специальному онкологическому лечению, но и проведению профилактических и лечебных мероприятий на всех этапах этого лечения с последующей реабилитацией этих больных.

Разработанные и научно обоснованные алгоритмы стоматологической подготовки и сопровождения в процессе химиолучевого лечения местнораспространенного рака слизистой оболочки полости рта с применением оригинальных авторских устройств для профилактики ксеростомии, мукозита позволили снизить частоту развития нежелательных реакций и избежать вынужденных перерывов в лечении, повышая тем самым эффективность противоопухолевой терапии.

Таким образом, открытие центров стоматологической поддержки при онкологических диспансерах будет способствовать улучшению качества лечения и снижению количества осложнений после проведения химио-лучевой терапии.

Планирование же стоматологических мероприятий на всех этапах лечения онкологических больных со своевременным и адекватным протезированием будет способствовать улучшению качества их жизни.

Одновременно организация стоматологического диспансерного наблюдения и планирования оздоровительных мероприятий позволит сократить число поздних осложнений со стороны костных структур полости рта после радиотерапии и снизить в последующем затраты на лечение и протезирование пациентов.

Обобщая вышеизложенное можно сделать вывод, что адекватное стоматологическое сопровождение больных местно-распространенным раком слизистой оболочки полости рта на всех этапах комбинированного и комплексного лечения способствует не только улучшению непосредственных результатов этого лечения, но и улучшает качество жизни пациентов.

ВЫВОДЫ

1. Основными побочными эффектами химиолучевой терапии рака слизистой оболочки полости рта являются мукозит, периодонтит, ксеростомия, которые приводят в 12,9% случаев к необходимости перерыва в лечении. Мукозиты 3 степени имели место в основной группе в 23,9% случаев, тогда, как в группе сравнения их было 39,7%.

2. Профессиональная гигиена полости рта, проведенная за 10-12 дней до начала химиолучевой терапии у больных местно-распространенным раком слизистой оболочки полости рта приводит к снижению количества стоматологических осложнений, возникающих на фоне этого лечения. В основной группе, т. е. там, где проводились профилактические стоматологические мероприятия, после химиолучевой терапии кариес развился у 30 (15,3%) больных. В то время как в группе сравнения этот показатель составил 79,8%.

3. Использование реамберина перед назначением химиотерапии и проведением лучевой терапии на их фоне способствует минимизации негативных последствий этого лечения. Сравнительная оценка проявления токсических нежелательных реакций показала преобладание их у пациентов 2-й группы, не получавших реамберин, причем токсическое поражение печени выявлялось в 2 раза чаще, а расчет частоты нежелательных токсических реакций на одного больного показал их доминирование у пациентов этой группы, составив 2,8 против 1,6.

4. Применение гипотермии с использованием устройства для профилактики токсического воздействия ионизирующего излучения и цитостатиков на слизистые и пародонт ротовой полости снижает процент возникновения лучевого кариеса с 88% до 13%, очагов деминерализации с 74% до 55% и оголения корней зубов с 68% до 3%.

5. Вакуумтерапия паравертебральных областей шеи при комплексном лечении местно-распространенного рака слизистой оболочки полости рта сни-

жает показатели ксеростомии с 57,3% до 50,0% и показана не только для профилактики ксеростомии, но и для оказания паллиативной помощи этим больным, особенно во время их реабилитации. Среди больных I группы ксеростомия II и III степени была в 44,9% случаев, в то время, как в группе сравнения они отмечались у 62,9% пациентов.

6. Доказана возможность лечения начальных кариозных поражений зубов методом инфльтрации у пациентов до проведения лучевой терапии, после которой почти в 90% развивается лучевой кариес и происходит обострение любого процесса поражения зубов, что позволяет сократить развитие лучевого кариеса до 13,7%.

7. Прогнозирование осложнений санации полости рта с использованием показателей лактоферрина слюны позволяет снизить количество геморрагических осложнений до 5%, локальных воспалительных процессов до 2,8%.

8. Созданы и научно обосновано применение индивидуальных защитных устройств для профилактики ксеростомии и мукозита, позволяющих сократить частоту развития нежелательных реакций и осложнений. На момент окончания лечения клинических проявлений мукозита 3-4 степени в основной группе было на 10,3% меньше, чем в группе сравнения, ксеростомии II-III степени на -18,0 % соответственно.

9. Разработан и научно обоснован алгоритм стоматологической подготовки и сопровождения больных в процессе химиолучевого лечения местнораспространенного рака слизистой оболочки полости рта, позволяющий не только улучшить качество жизни больных, но избежать вынужденных перерывов в лечении, повышая тем самым эффективность противоопухолевой терапии. Количество перерывов, связанных с резким ухудшением стоматологического статуса пациентов, в группе сравнения было более чем в 6 раз чаще, чем в основной группе. И продолжительность их в среднем была на 4 дня длительнее.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Разработанное устройство для профилактики ксеростомии у больных, получающих лучевую терапию, способствует минимизации клинических проявлений радиотерапии у больных местно-распространенным раком слизистой оболочки полости рта.

2. Рекомендован к использованию в клинической практике алгоритм профессиональной гигиены полости рта, основой которого является оценка индекса гигиены и прогнозирования осложнений. У пациентов с увеличением показателей лактоферрина слюны рекомендовано использование антибиотиков перед проведением хирургических стоматологических мероприятий.

3. Клиническое использование метода инфильтрации для лечения начальных форм кариозных поражений у больных злокачественными опухолями слизистой оболочки полости рта до химиолучевой терапии показало его эффективность, когда лечение должно быть произведено быстро и качественно.

4. Использование устройства для профилактики токсического воздействия ионизирующего излучения и цитостатиков на слизистые и пародонт ротовой полости позволяет снизить число осложнений специального лечения онкологических заболеваний полости рта.

5. Внутривенное введение реамбина у больных, получавших химиолучевую терапию позволяет улучшить клиническое течение осложнений этого лечения.

6. Планирование стоматологических мероприятий на всех этапах лечения больных местно-распространенным раком слизистой оболочки полости рта позволит сократить число поздних осложнений со стороны костных структур полости рта после радиотерапии и снизить в последующем затраты на лечение и протезирование пациентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдурахманов, Д. Т. Лекарственное поражение печени / Д. Т. Абдурахманов, С. В. Моисеев // Фарматека. – 2011. - №17. - С. 75-81.
2. Аксель, Е. М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России и стран СНГ в 2008 г. / Е. М. Аксель, М. И. Давыдов // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. – 2010. - т. 21. - №2. – С. 52-89.
3. Аксель, Е. М. Смертность населения России и стран СНГ в 2008 г. //Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН / Е. М. Аксель, М. И. Давыдов // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. – 2010. - т. 21. - №2. – С. 87-117.
4. Аладин, А. С. Местно-распространенный рак полости рта: стратегия комбинированного лечения / А. С. Аладин, Ю. С. Васильев // Материалы конференции, посвященной памяти профессора Г. В. Фалилеева «Мультидисциплинарный подход к лечению опухолей головы и шеи. – Москва. – 2011. – С. 8-9.
5. Алексеева, С.Р. Комплексная этиотропная терапия сиалоаденитов, осложненных пародонтитом / С.Р.Алексеева, Р.В. Арзуманова // Российский стоматологический журнал. – 2014. - №2. – С22-24.
6. Апрятин, С. А. Особенности комплекса медикаментозной и инструментальной обработки корневых каналов Текст. / С. А. Апрятин, В. И. Митрофанов // Эндодонтия Today. 2007. - № 2. - С. 64 - 68.
7. Арзуманова, Р.В. Оптимизация воспалительных процессов пародонта с использованием физических факторов воздействия / Р.В. Арзуманова, С.Р. Алексеева // // Российский стоматологический журнал. – 2014. - №2. – С24-27.
8. Арчакова, М. В. EndoREZ новый силер двойного отверждения Текст. / М. В. Арчакова, Т. Н. Цымбал // Эндодонтия Today. - 2007. - № 2. - С. 84 -85.

9. Асташина, Н. Б. Комплексное лечение и реабилитация пациентов с приобретенными дефектами челюстей. Экспериментально-клиническое исследование: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / А. Н. Асташина. - Пермь, 2009. - 43 с.
10. Атлас грибковых заболеваний: научное издание / Пер. с англ., под ред. Ю. В. Сергеева. - М. : ГОЭТАР-Медиа, 2010. - 240 с.
11. Бардычев, М. С. Местные лучевые повреждения / М. С. Бардычев, А. Ф. Цыб. - М. : Медицина, 1985. - 240 с.
12. Бардычев, М. С. Физиотерапия местных лучевых повреждений / М. С. Бардычев, В. В. Полов, А. В. Курпешева и др. // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. - 2003. - № 3. - С. 31-33.
13. Барер, Г. М. Концепция патогенеза лучевых поражений зубов / Г. М. Барер // Стоматология. - 1991. - № 5. - С. 8-12.
14. Барер, Г. М. Терапевтическая стоматология: учебник; в 3 ч. / Г. М. Барер [и др.] – М. : ГОЭТАР-Медиа, 2005. – Часть 3. – 288 с.
15. Белова, Н. М. Изменения слизистой оболочки рта и малых слюнных желез больных злокачественными опухолями челюстно-лицевой области при лучевой терапии в комбинации с локальной гипертермией: клинико-экспериментальное исследование: автореф. дис. . . . канд. мед. наук. - М., 1989. - 24 с.
16. Бобров, А. П. Изменения слизистой оболочки полости рта у онкологических больных на фоне проводимой химиотерапии / А. П. Бобров, Т. Б. Ткаченко // Стоматология. - 2006. - №6. - С. 70-73.
17. Боровский, Е. В. Заболевания слизистой оболочки полости рта и губ / Е. В. Боровский, А. Л. Машкиллейсон// - М.: Медицина, 2001. - 320 с.
18. Боровский, Е. В. Клинико-рентгенологическая оценка эффективности лечения зубов с осложнениями кариеса Текст. / Е. В. Боровский, Н. Г. Хубутя // Клиническая стоматология. 2006. - Т. 38, № 2. - С. 6 - 9.
19. Бризенио, Б. Термопластичные методы пломбирования корневых каналов. Вертикальная конденсация / Б. Бризенио, А. Писториус, Б. Вил-

лерсхаузен-Ценхен // Клиническая стоматология. — 2006. Т. 37, № 1. — С. 22 - 27.

20. Брюхин, Г. В. Гистофизиология полости рта человека / Г.В. Брюхин. - Челябинск: Три Кита, 2009. - 64 с.

21. Булкина, Н. В. Антибактериальные пасты: зачем нам нужно их использовать / Н. В. Булкина // Клиническая стоматология. – 2010. - №2. – С. 74-76.

22. Бурлаков, А. С. Восстановительная хирургия злокачественных опухолей слизистой дна полости рта, распространяющихся на нижнюю челюсть / А. С. Бурлаков, В. В. Радлевич // Анналы пластической реконструктивной и эстетической хирургии. - 2005. - №2. - С. 71-72.

23. Вагнер, В. Д. Анализ эффективности различных видов защиты рабочего поля при пломбировании кариозных полостей // В. Д. Вагнер, К. В. Алейников // Клиническая стоматология. – 2010. - №2. – С. 20-22.

24. Вагнер, В. Д. Амбулаторно-поликлиническая онкостоматология / В. Д. Вагнер, П. И. Ивасенко, Д. И. Демин // - М. : Мед. книга, 2002. – 124 с.

25. Вагнер, В. Д. Онкологическая настороженность в практике врача-стоматолога / В. Д. Вагнер, П. И. Ивасенко, И. В. Анисимова // - М. : Мед. книга, 2010. - 141с.

26. Важенин, А. В. Лазерное сопровождение лучевой терапии опухолей головы и шеи / А. В. Важенин [и др.] // Иероглиф. - 2003. - Т. 6, № 22. - С. 752-754.

27. Важенин, А. В. Радиационная онкология: организация, тактика, пути развития / А. В. Важенин. - М. : Изд-во РАМН, 2003. - 236 с.

28. Варианты проведения химиолучевой терапии у больных местно-распространенным плоскоклеточным раком глотки / С. Б. Алиева [и др.] //Опухоли головыишеи. – 2011. – № 1. – С. 26-30.

29. Варианты и результаты химиолучевой терапии больных с местнораспространенным плоскоклеточным раком глотки /С. Б. Алиева [и др.] // Медицинская радиология и радиационная безопасность. –2012. – № 3. – С. 32-38.

30. Васильев, Ю. С. Опухоль удалена. . . Что дальше? Современное состояние и перспективы развития реконструктивной хирургии в онкологии / Ю. С. Васильев, С. А. Васильев, А. В. Важенин и соавт. // Управление онкологической ситуацией в Уральском Федеральном округе: материалы межрегиональной научно-практической конференции под ред. А. В. Важенина. // Иероглиф. - 2008 - С. 28-30.

31. Васильев, С. А. Реконструктивная хирургия в комплексном лечении больных со злокачественными новообразованиями головы и шеи / С. А. Васильев, В. И. Сычев, Ю. С. Васильев // Материалы всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Опухоли головы и шеи». Сибирский онкологический журнал. - 2006. - Приложение №1. - С. 24.

32. Васильев, Ю. С. Возможности применения локальных лоскутов для восстановления наружного носа у онкологических больных / Ю. С. Васильев, С. А. Васильев, А. В. Важенин // Материалы международного конгресса по онкохирургии. Онкохирургия. - 2008. - №2. - С. 83.

33. Велитченко, И. А. Влияние тепловых факторов на ткани зуба и периодонта при эндодонтическом лечении (обзор литературы) / И. А. Велитченко, А. В. Винниченко, Ю. А. Винниченко // Клиническая стоматология. – 2010. - №2. – С. 26-32.

34. Внутритканевая нейтронная терапия в комплексном лечении опухолей слизистой оболочки полости рта и ротоглотки / Д. Ю. Семин [и др.] // II Евразийский конгресс по опухолям головы и шеи: тезисы докладов. 30 апреля - 3 мая 2011 г. Алматы, Казахстан. С. - 128.

35. Возможности химиолучевого лечения с использованием таксотера в комплексной терапии местнораспространенного плоскоклеточного рака глотки и полости рта /С. Б. Алиева [и др.] // II Евразийский конгресс по опу-

холям головы и шеи: тезисы докладов. 30 апреля - 3 мая 2011 г. Алматы, Казахстан. – С. 161-162.

36. Воробьев, В. П. Анатомия, гистология, эмбриология полости рта и зубов / В.П. Воробьев, Г. Ясвоин. - М.: Биомедгиз, 1936. – 338 с.

37. Воробьев, Ю. И. Внимание: онкология. Рак языка и слизистой оболочки дна полости рта / Ю. И. Воробьев, М. И. Гарбузов // Стоматология для всех. - 2000. - №1. - С. 37-39.

38. Воробьев, Ю. И. Клиника, диагностика и принципы лучевого лечения злокачественных новообразований слизистой оболочки щеки / Ю. И. Воробьев, М. М. Гарбузов, И. И. Ретинская // Стоматология. -2000. - №1. – С. 36-38.

39. Воробьев, Ю. И. Использование препарата «Ликозоль» при лучевой терапии злокачественных опухолей челюстно-лицевой области / Ю. И. Воробьев, М. Н. Куваева, И. И. Ретинская // Радиология - практика. – 2000. -№1. - С. 21-22.

40. Восстановление клеточных и метаболических нарушений при лучевых повреждениях методами рефлексотерапии /Е. Г. Кузьмина [и др.] //Экология. Радиация. Здоровье: материалы VII междунар. научн.-практ. конференции. Казахстан, Семей, 27 августа 2011. С. - 248.

41. Выбор метода обезболивания у пациентов с воспалением пульпы зуба Текст. / Л. Ю. Орехова [и др.] // Эндодонтия Today. 2008. - № 1. - С. 70 -77.

42. Гажва, С. И. Комплексный подход к лечению заболеваний слизистой оболочки полости рта у пациентов с хроническими гастритами / С. И. Гажва, О. В. Шкаредная, Е. Д. Пятова // Стоматология – 2013. - Том 92. - №6. – С. 16-20.

43. Галай, С. С. Влияние основных прогностических факторов на эффективность консервативной терапии у больных раком слизистой оболочки полости рта и ротоглотки III-IV стадии / О. О. Галай, Б. Т. Былинский // Материалы конференции, посвященной памяти профессора Г. В. Фалилеева «Муль-

тидисциплинарный подход к лечению опухолей головы и шеи. – Москва. – 2011. – С. 21-23.

44. Галеева, З. Р. Оценка распространенности и структура эндопародонтальных поражений: значение в клинической практике // Клиническая стоматология. – 2011. - №2. – С. 99-102.

45. Гетьман, А. Д. Исследование и коррекция состояния слюнных желез и полости рта у больных с проявлениями радиационно-индуцированной ксеростомии / А. Д. Гетьман. – Тюменский медицинский журнал. – 2008. - №3-4. – С. 60-63.

46. Гетьман, А. Д. Клинико-лабораторная характеристика состояния слюнных желез и органов полости рта у больных, получающих лучевое лечение по поводу злокачественных опухолей головы и шеи: Автореф. дис. . . . канд. мед. наук / А. Д. Гетьман. - Екатеринбург, 2006. - 29 с.

47. Гилев, А. В. Профилактика лучевых повреждений: обзор / А. В. Гилев, Г. И. Володина // Казан, мед. журн. - 1994. - Т. 75, № 5. - С. 382-383.

48. Гилев, А. В. Значение стоматологических мероприятий у больных злокачественными новообразованиями полости рта и языка для профилактики и лечения острых лучевых реакций / А. В. Гилев, Т. М. Грачева // Бюллетень стоматологии: сб. ст. - Казань, 1995. - С. 23- 25.

49. Гилев, А. В. Роль предлучевой топометрической подготовки больных со злокачественными опухолями ротовой полости и ортофаринга в профилактике лучевых повреждений / А. В. Гилев, Г. И. Володина, Ф. Ф. Мухамедшина // Казань, мед. журн. - 1997. - Т. 75, № 5. - С. 381- 382.

50. Гилева, М. А. Методы лечения химиотерапевтических поражений слизистой полости рта у детей с острыми лейкозами / М. А. Гилева, Л. М. Гвоздева // Рос. стоматологический журн. - 2003. - № 1. - С. 30–33.

51. Гончарова, Е. И. Поражения тканей полости рта, вызванные источником ионизирующего излучения / Е. И. Гончарова, В. И. Олесова, В. И. Спицина и др. // Рос. стоматологический журн. - 2002. - № 4. - С. 44-46.

52. Гладков, О. А. Платиносодержащие комбинации в химиолучевом лечении больных злокачественными опухолями верхних отделов пищеварительного тракта и лёгких / О. А. Гладков // Дис. . . . д-ра мед. наук. - Челябинск, 2009. - 252 с.

53. Гончарова, Е. И. Поражения тканей полости рта, вызванные источником ионизирующего излучения / Е. И. Гончарова, В. И. Олесова, В. И. Спицина и др. // Рос. стоматологический журн. - 2002. - № 4. - С. 44-46.

54. Григорьян, А. С. Морфогенез экспериментального лучевого остеомиелита нижней челюсти / А. С. Григорьян, В. В. Паникаровский, Г. М. Коробейникова // Экспериментальная и клинич. стоматология. - М., 1973. - Вып. 4. - С. 211-213.

55. Гриценко, Е. А. / Выявление и учет степени риска стоматологической патологии при использовании фиксированной ортодонтической аппаратуры (обзор) // Е. А. Гриценко, Д. Е. Суетенков, И. В. Фирсова // Саратовский научно-методический журнал – 2013. – Том 9. – №3. – С. 375-380.

56. Гуськова, А. Лучевая болезнь мифы и реальность / А. Гуськова // Врач. - 2001. - № 9. - С. 5-6.

57. Гунчев, В. В. Неоперативное лечение начальных стадий кариеса зубов при различных состояниях неспецифической резистентности организма: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / В. В. Гунчев. - Казань, 1982. - 20 с.

58. Давыдов, М. И. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ / М. И. Давыдов, Е. М. Аксель // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. - 2009. - Т. 20. - №3(77). - Прил. 1. - 158 с.

59. Дашкова, И. Р. Реконструктивно-пластические операции в комплексном лечении больных местно-распространенными опухолями поверхностных локализаций / Дашкова И. Р., Ирхина А. Н. // VII съезд онкологов России. Научно-практическая конференция с международным участием. Сборник материалов. Том II. - М. - 2009- С. 185.

60. Дегтярева, А. А. Низкоинтенсивная лазерная терапия длительно незаживающих ран челюстно-лицевой области / А. А. Дегтярева // Интегративная медицина - 2011: сборник тезисов докладов VI международного форума, 16-18 июня 2011. М. : Российская академия госслужбы при Президенте РФ. С. 59-60.

61. Джумаев, М. Г. Гиперфракционированная лучевая терапия больных местно-распространенным плоскоклеточным раком слизистой оболочки органов полости рта. Опухоли головы и шеи. №2, 2011. С. 27-30.

62. Дифференциальный подход к реконструкции органов головы и шеи с использованием метода префабрикации лоскутов /С. Б. Алиева [и др.] // Материалы XI Всероссийской конференции молодых учёных «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической онкологии». Тематический выпуск. – Онкохирургия. – 2011. – Т. 3, № 4. – С. 59.

63. Доцетаксел в комплексном лечении местно-распространенного плоскоклеточного рака глотки и полости рта /С. Б. Алиева [и др.] // Вопросы онкологии. –2010. –Т. 56, №5. – С. 597-602.

64. Дубова, М. А. Современные технологии в эндодонтии Текст. : учеб. пособие / М. А. Дубова, Т. А. Шпак, И. В. Корнегова // - СПб., 2005. - 96 с.

65. Дымников, А. Б. Оказание хирургической стоматологической помощи больным, получающим комплексное и комбинированное лечение по поводу эпителиальных злокачественных новообразований органов полости рта: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Москва, 2007. – 32 с.

66. Егорова, Л. И. Клиническое течение, лечение и профилактика кандидоза, развившегося на фоне мукозита: автореф. дис. . . . канд. мед. наук / Л. И. Егорова. - Тверь, 2005. - 25с.

67. Ефанов, О. И. Физические методы диагностики и лечения в эндодонтии / О. И. Ефанов, А. П. Волков // Клиническая стоматология. 2005. —Т. 35, №3. -С. 22-25.

68. Жуков, Н. В. Место таргентных препаратов в лечении опухолей желудочно-кишечного тракта / Н. В. Жуков // Практическая онкология. – 2012. - №4. – С. 242-249.
69. Жулев, Е. Н. Челюстно-лицевая ортопедическая стоматология / Е. Н. Жулев, С. Д. Арутюнов, И. Ю. Лебедеенко. - М. : Мед. информ. агентство, 2008. - 160 с.
70. Задеренко, И. А. Рецидивы плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта и ротоглотки после радикального лечения. Клиника, диагностика, лечение: автореф. дис. ... д-ра мед. наук.- Москва, 2014. –45с.
71. Зиновьева, О. Е. Оценка результатов эндодонтического лечения: влияние фазы временного восстановления / О. Е. Зиновьева, Х. М. Хайрутдинова // Клиническая стоматология. 2006. - Т. 40, № 4. - С. 38 - 39.
72. Изучение экспрессии раково-тестикулярных генов в образцах лейкоплакии плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта /Л. О. Скородумова [и др.] // Вопросы онкологии. – 2012. – № 4. – С. 486-492.
73. Иммуномодулирующая активность стоматологических материалов, применяемых для пломбирования каналов корней зубов / А. И. Воложин [и др.] // Стоматология. 2007. - Т. 84, № 2. - С. 12 - 16.
74. Имянитов Е. Н. Общие представления о таргентной терапии / Е. Н. Имянитов // Практическая онкология. 2010. - Т. 11. - № 13. – С. 123-130.
75. Испенкова, Н. Е. Сравнительная оценка пятилетней выживаемости больных злокачественными новообразованиями слизистой оболочки полости рта, при различных методах лечения. / Н. Е. Испенкова, В. В. Шенталь, М. Г. Панин // Стоматология. - 2001. - № 6. - С. 42- 44.
76. Казаков, С. В. Ортопедическое лечение больных с дефектами челюстей. Экспериментально-клинические исследования: Дис. . . . канд. мед. наук / С. В. Казаков. - Пермь, 2004. - 159 с.

77. Казарина, Л. Н. Оценка клинического влияния и иммуотропной активности паст, применяемых для заполнения корневых каналов / Л. Н. Казарина, О. О. Гущина // *Стоматология* – 2013. - Том 92. - №6. – С. 23-26.

78. Канаев, С. В. Роль препарата «Тантум верде» в профилактике и лечении поражений слизистой оболочки полости рта при цитостатической терапии и облучении у онкологических больных / С. В. Канаев, М. Л. Гершанович // *Вопр. онкологии.* - 2004. - Т. 50, №5. - С. 618-622.

79. Карпов, И. А. Особенности патогенеза, клинических проявлений и лечения осложнений после реконструктивно-восстановительных операций / И. А. Карпов // *Дисс. . . . д-ра мед. наук.* - 2009. - Челябинск. - 255 с.

80. Клиника и ранняя диагностика злокачественных новообразований. Учебно-методическое пособие для врачей общей практики и участковых врачей // Васильев Ю. С. Злокачественные новообразования органов головы и шеи. Раннее выявление и методика обследования больных. - Челябинск. - 2006. - Гл. 9. - С. 64-71.

81. Кологривова, Е. Н. Роль местного иммунитета слизистой ротовой полости в патогенезе хронических воспалительных и неопластических процессов: Дис. . . . д-ра мед. наук / Е. Н. Кологривова. - Томск, 2001. - 287 с.

82. Комплексное лечение местно-распространенных злокачественных опухолей ротоглотки/ Г. М. Манихас и др. // «*Российский онкологический журнал*» -2013. - №5 -С. 20.

83. Копьев, Д. А. Ошибки и осложнения в процессе эндодонтического лечения. Простые правила их профилактики. Текст. / Д. А. Копьев // *Эндодонтия Today.* -2007. -№2. -С. 59-63.

84. Кречина, Е. К. Оценка нарушений гемодинамики тканевого кровотока в тканях десны в норме и при заболеваниях пародонта по данным ультразвуковой доплерографии Текст. / Е. К. Кречина, Э. Н. Рахимова // *Стоматология.* 2005. - Т. 84, № 5. - С. 24 - 27.

85. Кузнецов, С. В. Анестезиологическая защита при проведении хирургических вмешательств в амбулаторной практике у больных с коморбидным состоянием // Клиническая стоматология. – 2011. - №2. – С. 102-106.

86. Кузьмина, Е. Г. Поздние лучевые повреждения: нарушения иммунитета, основные симптомокомплексы /Е. Г. Кузьмина //Экология. Радиация. Здоровье: материалы VII междунар. научн. практ. конференции. Казахстан, Семей, 27 августа 2011. - С. 236.

87. Куликов, П. В. Организация хирургической помощи взрослому населению в городской стоматологической поликлинике в современных условиях: Автореф. дис. . . . канд. мед. наук : 14. 02. 03 / Павел Викторович Куликов ; С. -Петерб. гос. мед. ун-т им. акад. И. П. Павлова. – СПб., 2011. –18 с.

88. Курпешев, О. К. Локо-регионарная гипертермия в лучевой терапии больных раком полости рта / О. К. Курпешев, В. С. Медведев, Ю. С. Мардынский // Материалы II Конгресса онкологов Узбекистана. Ташкент, 6-7 октября 2011 г. С. - 305-306.

89. Курс пластической хирургии / Под ред. К. П. Пшениснова // Руководство для врачей в двух томах. - Рыбинск: Рыбинский дом печати, 2010. – 1418 с.

90. Лавров, И. К. Встречаемость сопутствующей патологии у пожилых людей на амбулаторном стоматологическом приеме при лечении зубов осложненными формами кариеса / И. К. Лавров // Пародонтология. – 2010. – Т. 15. – С. 37-43.

91. Левин, Б. В. Прямая или непрямая реставрация: причина разногласий / Б. В. Левин // Клиническая стоматология. – 2010. - №2. – С. 4-8.

92. Леонтьев, В. К. Комплексное лечение плоскоклеточного злокачественных новообразований полости рта и ротового отдела глотки / В.К. Леонтьев, А. Ф. Лазарев, Я. Н. Шойхет// Барнаулю - 2009. - 310 с.

93. Леонтьев, В. К. Профилактика стоматологических заболеваний / В. К. Леонтьев, Г. Н. Пахомов // - М. : Медицина, 2006. - 416 с.

94. Лепилин, А. В. Особенности клинико-иммунологического статуса полости рта у больных с лимфомами / А. В. Лепилин, Т. В. Кириллова, Н. Л. Ерокина // Саратовский научно-методический журнал – 2013. – Том 9. – №3. – С. 428-431.
95. Лукиных, Л. М. Роль местного иммунитета полости рта в течении хронического рецидивирующего герпетического стоматита / Л. М. Лукиных, С. А. Спиридонова // Стоматология – 2013. – Том 92. - №3. – С. 20-23.
96. Лукиных, Л. М. Местные иммуномодуляторы в комплексном лечении эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта // Стоматология – 2013. – Том 92. - №3. – С. 26-29.
97. Максимова, Н. А. Значение ультразвуковой диагностики в реконструктивной и пластической хирургии у онкологических больных / Н. А. Максимова, Ю. В. Прежедецкий // VII съезд онкологов России. Научно-практическая конференция с международным участием. Сборник материалов. Том II. - М. - 2009 - С. 186.
98. Максимова, О. П. Симптом рецидивирующих афт в полости рта у детей / О. П. Максимова // Клиническая стоматология. – 2011. - №2. – С. 66-72
99. Максимова, О. П. Повторное эндодонтическое лечение, реальность сегодняшней стоматологической практики / О. П. Максимова // Клиническая стоматология. 2005. - Т. 34, № 2. - С. 20 — 24.
100. Максимовский, Ю. М. Основные направления профилактики и лечения хронического воспаления в области периодонта / Ю. М. Максимовский, А. В. Митронин // Российский стоматологический журнал. 2004. - №1. -С. 16-19.
101. Максютин, И. А. Клинико-экспериментальное обоснование метода внутрикостного введения лекарственных препаратов при хирургическом лечении больных хроническим пародонтитом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Волгоград, 2011. – 23с.

102. Мамедов, У. С. Хирургический метод в сочетании с химиолучевой терапией в лечении плоскоклеточного рака головы и шеи / У. С. Мамедов // Материалы XI Всероссийской конференции молодых учёных «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической онкологии». Тематический выпуск. – Онкохирургия. – 2011. – Т. 3, № 4. – С. 45.

103. Местное обезболивание в клинической стоматологии – 2-е изд., переработанное и дополненное / И. В. Фоменко [и др.]. – М. Медицинская книга, 2010. – 143 с.

104. Метод замещения обширного сквозного дефекта мягких тканей щеки, угла рта, фрагментов верхней и нижней губы / И. А. Задеренко [и др.] // Материалы XVIII Международной конференции челюстно-лицевых хирургов и стоматологов «Новые технологии в стоматологии». – 2013 14-16 мая, СПб. – С. 68-69.

105. Методы интервенционной радиологии в неотложной онкологии // Актуальные вопросы клинической онкологии (сборник научных трудов, посвященный 65-летию СПб ГУЗ «ГКОД» / М. Д. Ханевич [и др.] // -2011. - С. 272-273.

106. Микробиологический контроль эффективности использования растворов гипохлорита натрия различной концентрации при лечении периодонтита / С. Е. Нисанова [и др.] // Эндодонтия Today. 2007. - № 2. - С. 24 -26.

107. Мусаева, Р. С. Клинико-лабораторное обоснование выбора средств гигиены полости рта при заболеваниях пародонта у больных сахарным диабетом : автореф. дис. ... канд. мед. наук.- СПб., 2009. – 16 с.

108. Новый подход в терапии воспалительных заболеваний полости рта / Л. А. Соболева [и др.] // Саратовский научно-методический журнал – 2013. – Том 9. – №3. – С. 467 – 470.

109. Новый метод реконструкции субтотального кожно-слизисто-хрящевого дефекта концевой отдела носа и верхней губы / И. А. Задеренко [и др.] // Опухоли головы и шеи. – 2011. – № 4. – С. 68-72.

110. Нуриева, Н. С. Особенности протезирования после хирургического лечения злокачественных опухолей oro-фарингеальной зоны / Н. С. Нуриева // Уральский мед. журнал. - 2010. - №12. - С. 105-108.

111. Оболенский, С. В. Реамберин – новое средство для инфузионной терапии в практике медицины критических состояний /С.В. Оболенский// Методические рекомендации. Спб. 2003. -23 с.

112. Общественное здоровье и здравоохранение: учебник для студентов /Н. И. Вишняков, А. О. Гусев, О. А. Гусев; под ред. В. А. Миняева, Н. И. Вишнякова— 6-е изд. — М. : Медпресс-информ, 2012. — 655 с.

113. Одномоментная химиолучевая терапия рака челюстно-лицевой области с использованием внутритканевой нейтронной терапии / Д. Ю. Семин [и др.] // Материалы конференции, посвященной памяти профессора Г. В. Фалилеева «Мультидисциплинарный подход к лечению опухолей головы и шеи. — Москва. — 2011. — С. 55-56.

114. Онкология: национальное руководство/под ред. В. И. Чиссова, М. И. Давыдова. - М. :ГОЭТАР-Медиа, 2008. - 1072 с.

115. Орехова, Л. Ю. Динамика иммунологических показателей ротовой полости при лечении воспалительных заболеваний пародонта у больных инсулинзависимым сахарным диабетом / Л.Ю.Орехова // Стоматология. – 2001. – Т. 80, № 1. – С.42-46. 112

116. Органосохранная химиолучевая терапия рака слизистой оболочки полости рта и ротоглотки / Д. Ю. Семин [и др.] //Опухоли головы и шеи. 2011. №4. С. 15-19.

117. Османова, Т. Т. Нарушения тканевых и сосудистых реакций при экспериментальном пародонтите на фоне сахарного диабета и применении настоек калгана для их коррекции: Автореф. дис. ... канд. мед. наук :14. 00. 21; 14. 00. 16. / Тамилла Тельмановна Османова; Моск. гос. медико-стоматол. ун-т. – М., 2007. – 26 с.

118. Основы организации стоматологической помощи населению: Учебно-методическое пособие для студентов стоматологического факультета / В. К. Юрьев [и др.] — СПб: ГПМА, 2011. — 110 с.

119. Остеорадионекроз нижней челюсти при различных режимах фракционирования дозы ионизирующего излучения /Исаев П. А. [и др.] // II Евразийский конгресс по опухолям головы и шеи: тезисы докладов. 30 апреля - 3 мая 2011 г. Алматы, Казахстан. - С. 130.

120. Остринская, Т. В. Возможности МСКТ и МРТ в диагностике рака полости рта и орофарингеальной области / Т. В. Остринская, А.М. Жуманкулов // Российская оториноларингология. – 2014. - №2. – С. 33-37.

121. Остринская, Т. В. Варианты комплексного лечения злокачественных опухолей орофарингеальной локализации / Т. В. Остринская, А.М. Жуманкулов // Оториноларингология – Хирургия Головы и Шеи. – 2014. - №1. – С52-54.

122. Остринская, Т. В. Успешное хирургическое лечение распространенной рецидивной опухоли языка (клиническое наблюдение) /Т.В. Острицкая, Н.Б. Нураев, А.М. Жуманкулов // Опухоли головы и шеи. – 2013. - №3. – С. 38 – 42.

123. Остринская, Т. В., Применение мультиспиральной компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии в диагностике опухолей корня языка. / Т.В. Острицкая, А.М. Жуманкулов // Тезисы V научно-практич. Конференции отоларингологов центрального федерального округа РФ «Актуальное в отоларингологии». – М. – 2013. – С. 102.

124. Остринская, Т. В. Магнитно-резонансная томография и мультидетекторная спиральная компьютерная томография как способ визуализации опухолей корня языка / Т.В. Острицкая // Лучевая диагностика и терапия. – 2013. - № 4. – С. 57-65.

125. Отдаленные результаты химиолучевого лечения больных местнораспространенным плоскоклеточным раком глотки / С. Б. Алиева [и др.]

//Материалы VI съезда онкологов и радиологов стран СНГ. – Душанбе. - 2010. – Абс. 405. – С. 100.

126. Пасов, В. В. Лучевые повреждения мочевого пузыря и кишечника / В. В. Пасов, А. К. Курпешева, О. В. Терехов // Иммунотерапия. Руководство для врачей / под ред. Хаитова Р. М., Атуллаханова Р. И. М. : ГЭОТАР - Медиа, 2011. - Глава 43.- С. 541-559.

127. Пейпл, А. Д. Дентальная имплантология / А. Д. Пейпл, В. Л. Параскевич // - М. : МИА. -2006. - С. 28-31.

128. Пейпл, А. Д. Пластическая и реконструктивная хирургия лица / А. Д. Пейпл // М.: БИНОМ. Лаборатория знаний. - Пер. с англ. - 2007. - 951 с.

129. Письменный, В. И. Злокачественные опухоли слизистой оболочки полости рта, методы хирургического лечения, реабилитация /Письменный В. И., Архипов В. Д., Письменный И. В. // VII съезд онкологов России. Научно-практическая конференция с международным участием. Сборник материалов. Том II. - М. - 2009- С. 186-187.

130. Пожарицкая, М. М. Роль слюны в физиологии и развитии патологического процесса твердых и мягких тканей полости рта. Ксеростомия. Стимуляция слюноотделения / М. М. Пожарицкая // Клиническая стоматология . – 2005. - №3. – С. 42-45.

131. Полиморбидность как отягощающий фактор стоматологических проблем у пациентов пожилого и старческого возраста / А. Л. Арьев [и др.] // Клинич. геронтология. – 2008. – Т. 14, № 7. – С. 12-21.

132. Привалов, А. В. Классификация осложнений комбинированного лечения с предоперационным облучением злокачественных опухолей различных локализаций: учеб. Пособие для мед. ВУЗов / А. В. Привалов, А. В. Важенин. - Челябинск: Изд-во «Челяб. Гос. Мед. акад. », 2002. - 28с.

133. Привалов, А. В. Профилактика и лечение осложнений комбинированного лечения / А. В. Привалов, А. В. Важенин, Е. А. Надвикова // Иероглиф. - 2003. - Т. 6, № 22. - С. 71-75.

134. Применение таксотера в трехкомпонентной индукционной последующей одновременной химиолучевой терапии местно-распространенного плоскоклеточного рака глотки и полости рта /С. Б. Алиева [и др.] //Диагностическая интервенционная радиология. –2011. – Т. 5, № 2. – С. 24-25.

135. Применение раствора Пародонтоцид в комплексном лечении и профилактике гингивита / Макеева И. М. [и др.] // Стоматология – 2013. - Том 92. - №6. – С. 29-33.

136. Продолжительность химиолучевой терапии и эффективность лечения местно-распространенного плоскоклеточного рака глотки / С. Б. Алиева [и др.] // Терапевт. – 2013. – № 4. – С. 59-64.

137. Пустовая, И. В. Эндопротезирование нижней челюсти после онкологических операций / И. В. Пустовая, М. А. Енгибарян // Материалы конференции, посвященной памяти профессора Г. В. Фалилеева «Мультидисциплинарный подход к лечению опухолей головы и шеи. – Москва. – 2011. – С. 50.

138. Пшениснов, К. П. Национальные и международные параллели в будущем пластической хирургии / К. П. Пшениснов // Эстетическая медицина. - 2007. - Том VI. - №3. - С. 375-382.

139. Раджапова, М. У. Химиолучевая терапия больных раком слизистой оболочки полости рта и ротоглотки с использованием неравномерного дробления дневной дозы / М. У. Раджапова, Д. Ю. Семин, Н. И. Подлесных //Невский радиологический форум: тезисы докладов. 2-5 апреля 2011 г. - С. 194-195

140. Радиочастотная гипертермия в реабилитации больных поздними лучевыми повреждениями / И. Н. Бойко [и др.] // Современные аспекты реабилитации в медицине: материалы V международной конференции. Армения, Ереван, - 2011. - С. 318.

141. Регенерация тканей периодонта после лечения хронического периодонтита с учетом пола и возраста / И. В. Майбородин [и др.] // Стоматология. 2008. - Т. 87, № 1. - С. 31 - 38.

142. Результаты применения локальной гипертермии при разнофракционном режиме лучевой терапии у больных местно-распространенным раком полости рта / О. К. Курпешев [и др.] // Материалы конференции, посвященной памяти профессора Г. В. Фалилеева «Мультидисциплинарный подход к лечению опухолей головы и шеи. – Москва. – 2011. – С. 42.

143. Результаты лечения локо-регионарных рецидивов плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта и ротоглотки / И. А. Задеренко [и др.] // Российский онкологический журнал. – 2014. - №1, - С. 20-25

144. Решетов, И. В. Микрохирургическая реконструкция лицевого скелета при лечении опухолей головы и шеи / Решетов И. В., Кравцов С. А., Поляков А. П., и соавт. // VII съезд онкологов России. Научно- практическая конференция с международным участием. Сборник материалов. Том II. - М., 2009. - С. 190.

145. Решетов, И. В. Микрохирургические методы в лечении местно-распространенных злокачественных опухолей головы и шеи / И.В. Решетов, А. Г. Пухов // Проблемы патологии сосудов у онкологических больных: Сб. науч. тр. - Челябинск, 2002. - С. 91.

146. Решетов, И. В. Пластический материал для закрытия дефектов после лучевого воздействия / И. В. Решетов, В. И. Чиссов, С. А. Кравцов // VII съезд онкологов России. Научно-практическая конференция с международным участием. Сборник материалов. Том II. - М., 2009. - С. 191.

147. Решетов, И. В. Реконструктивная и пластическая хирургия опухолей головы и шеи / И. В. Решетов // Практическая онкология. - 2003. - Т4. - №1. - С. 9-14.

148. Романов, И. С. Выбор режима комплексного лечения при раке языка на современном этапе / И. С. Романов, Л. П. Яковлева, С. Б. Алиева // Материалы XIII Российского онкологического конгресса. - М. : Издательская группа ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. - 2009. - С. 317-318.

149. Романов, И. С. Химиотерапия плоскоклеточного рака головы и шеи / И. С. Романов, А. А. Быков // Фарматека. – 2012. - №18. - С. 65-68.
150. Румянцева, В. А. Наностоматология: научное издание. - М. : МИА, 2010. - 192 с.
151. Рыжова, И. П. Изучение взаимовлияния конструкций зубных протезов и микробиоценоза полости рта / И. П. Рыжова, А. А. Присный, М. С. Саливончик // Саратовский научно-методический журнал – 2013. – Том 9. – №3. – С. 459-462.
152. Самедов, В.Х. Ассоциативная связь между морфологическими особенностями роста и клиническим течением рака полости рта / В. Х. Самедов, Л. А. Налескина, В. Д. Захарычев // Российский онкологический журнал. – 2014. - №2. – С 16-22.
153. Сахапова, Г. Ф. Хемилюминесценция ротовой жидкости в диагностике язвенно-некротических поражений слизистой оболочки полости рта при лейкоплакии / Г. Ф. Сахапова // Клиническая стоматология. – 2011. - №2. – С. 84-88.
154. Светицкий, П. В. Комплексное лечение больных с местнораспространенным раком органов полости рта / П. В. Светицкий, А. А. Ганиев, М. В. Баужадзе // Креативная хирургия и онкология. - 2011. - №1. - С. 82-84.
155. Светицкий, П. В. Хирургическая тактика в лечение больных местнораспространенным раком органов полости рта / П. В. Светицкий, М. В. Баужадзе, М. А. Мальдонадо // Сборник РНИОИ, - Ростов-на-Дону, -2011. - С. 324-326.
156. Светицкий, П. В. Реконструктивно-восстановительная операция при местнораспространенном раке языка и дна полости рта / П. В. Светицкий, М. В. Баужадзе // Онкохирургия. - IV межд. Конгресс « Опухоли головы и шеи». -Байкал, - 2011, - С. 44.

157. Сегень, И. Т. Стоматологические аспекты проблемы ухода и лечения больных после лучевой терапии / И. Т. Сегень // Сб. науч. тр. - Волгоград, 1980. - Вып. 5. - С. 112-117, 157-158.

158. Серебрякова, С. В. Возможности магнитно-резонантной томографии в диагностике заболеваний слюнных желез / С. В. Серебрякова, Г. Е. Труфанов, М. А. Масленикова // Материалы конференции, посвященной памяти профессора Г. В. Фалилеева «Мультидисциплинарный подход к лечению опухолей головы и шеи. – Москва. – 2011. – С. 56-57.

159. Современные аспекты медикаментозной обработки корневых каналов / Т. Г. Симакова [и др.] // Эндодонтия Today. 2007. - № 2. - С. 27 -31.

160. Современные иммуноморфологические аспекты диагностики заболеваний пародонта / Л. Ю. Островская [и др.] // Саратовский научно-методический журнал – 2013. – Том 9. – №3. – С. 453-456.

161. Создание и характеристика термотопографических карт слизистой оболочки полости рта / Е. А. Дурново [и др.] // Стоматология – 2013. – Том 92. - №3. – С. 8-12.

162. Состояние восстановительной медицины и медико-социальной реабилитации на современном этапе: Сб. тр. Межрегиональной науч. - практ. конф. - Челябинск: ЧелГМА, 2010. - 183 с.

163. Сохов, С. Т. Современные технологии местной инъекционной анестезии в практике врача-стоматолога / С. Т. Сохов, А. Ф. Биязов, А. В. Лепилин // Саратовский научно-методический журнал – 2013. – Том 9. – №3. – С. 470 – 472.

164. Способ хирургического лечения местно - распространенного рака языка и дна полости рта / М. В. Баужадзе [и др.] // Современные проблемы науки и образования. -2012. - № 4. – С. 104.

165. Сравнительная оценка реакций слизистой оболочки при разнофракционной химиолучевой терапии рака полости рта и ротоглотки / М. У.

Раджапова [и др.] // Сибирский онкологический журнал. - 2011. - № 1 (43). - С. 11-15.

166. Сравнительная оценка эффективности лечения и факторов прогноза при раннем и позднем рецидиве у больных плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта и ротоглотки / И. А. Задеренко [и др.] // Терапевт. – 2013. – № 7. – С. 58-64.

167. Тарасенко, С. В. Хирургическое стоматологическое лечение с применением эрбиевого лазера для пациентов с риском развития кровотечения / С. В. Тарасенко, Е. В. Макарова, А. Л. Меликян // Саратовский научно-методический журнал – 2013. – Том 9. – №3. – С. 477 – 480.

168. Таргетная радиомодификация при лучевом лечении ВПЧ-Ассоциированного плоскоклеточного рака орофарингеальной зоны / А. Р. Говорков [и др.] // Материалы XI Всероссийской конференции молодых учёных «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической онкологии». Тематический выпуск. – Онкохирургия. – 2011. – Т. 3, № 4. – С. 21.

169. Терапевтическая стоматология: национальное руководство / Под ред. Л. А. Дмитриевой, Ю. М. Максимовского. - М. : ГОЭТАР-Медиа, 2009. - 912 с.

170. Терапевтическая стоматология: Учебник в 3 ч. / Под ред. Г. М. Барера. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2005. - Ч. 3. - 288 с.

171. Терновой, С. К. Лучевая диагностика и терапия: Учеб. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 304 с.

172. Тугулукова, А. А. Ошибки в цитологической диагностике опухолей слюнных желез / А. А. Тугулукова // Материалы XI Всероссийской конференции молодых учёных «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической онкологии». Тематический выпуск. – Онкохирургия. – 2011. – Т. 3, № 4. – С. 70.

173. Федоров, Ю. А. Гигиена полости рта для всех / Ю. А. Федоров. - СПб. : «Поли Медиа Пресс», 2003. - 134 с.

174. Филимонова, О. И. Нарушение местного иммунитета полости рта у пациентов с лучевыми поражениями слизистой оболочки полости рта / О. И. Филимонова, Т. В. Алехина // Иероглиф. - 2003. - Т. 6, № 22. - С. 76-78.

175. Филимонова, О. И. Стоматологическая помощь пациентам после хирургического лечения злокачественных новообразований верхней челюсти / О.И. Филимонова, Е.О. Питель, Е.В. Гуманюк // Материалы международного конгресса по онкохирургии. - Онкохирургия. - 2008. - №2. - С. 87.

176. Фоменко, И. В. Эффективность современных методов диагностики и лечения в комплексной реабилитации пациентов с врожденной односторонней полной расщелиной верхней губы и неба: автореф. дис.... д-ра мед. наук. - Волгоград, 2011. – 39с.

177. Фотодинамическая терапия в лечении рецидивного и радиорезистентного рака слизистой оболочки полости рта / В. В. Полькин [и др.] //Фотодинамическая терапия и флуоресцентная диагностика: сборник научных трудов/под ред. проф. Н. Н. Петрищева. СПб: Изд.-во «Лань», 2011. - С. 133-142.

178. Фотодинамическая терапия опухолей oro-фарингеальной области / В. В. Полькин [и др.] //Мультидисциплинарный подход к лечению опухолей головы и шеи: Материалы конференции, посвященной памяти профессора Г. В. Фалилеева: 2011. С. 48-49.

179. Химиолучевая терапия больных раком слизистой оболочки полости рта и ротоглотки с использованием неравномерного дробления дневной дозы / М. У. Раджапова [и др.] // Сибирский онкологический журнал. - 2011. - № 3. - С. 35-39.

180. Хусаинов, М. Р. Первый опыт применения различных кожно-мышечных лоскутов при лечении больных злокачественными новообразованиями головы и шеи / М. Р. Хусаинов, А. Г. Гинзбург, Д. В. Белых // Уральский мед. журнал. - 2010. - №12. - С. 97-101.

181. Чернов, В. М. Анемия у пациентов с онкологическими заболеваниями: современные возможности лечения (обзор литературы) / В. М. Чернов В. В. Птушкин // Онкогематология. – 2013. - №2. – С. 61-69.

182. Чиликин, В. Н. Новые технологии и старые истины. Современный взгляд на эндодонтическое лечение Текст. / В. Н. Чиликин, А. В. Зорян, А. П. Овсепян // Клиническая стоматология. 2007. - Т. 43, № 3. - С. 8 - 11.

183. Чиссов, В. И. Реконструкция фрагментов лицевого скелета и мягких тканей лица при злокачественных новообразованиях / В. И. Чиссов, И. В. Решетов, С. А. Кравцов // - М. : ФГУ МНИОИ им. П. А. Герцена Росздрава, 2005. - 14 с.

184. Шемонаев, В. И. Применение окклюзионных шин с усиленными протективными свойствами / В. И. Шемонаев, Т. Н. Климова, Т. Б. Тимачева // Саратовский научно-методический журнал – 2013. – Том 9. – №3. – С. 490 – 492.

185. Щеников, П. И. Результаты сочетанного химиолучевого лечения больных раком носоглотки/ П. И. Щеников, В. В. Барышев // Мультидисциплинарный подход к лечению опухолей головы и шеи: материалы конференции, посвященной памяти профессора Г. В. Фалилеева. 29-30 сентября 2011 года, Москва. - С. 68.

186. Эделева, Н. В. Коррекция клеточного метаболизма у онкологических больных в послеоперационном периоде препаратами антиоксидантного действия. Пособие для врачей / Н.В. Эделева, Р.И. Якубовская. – М. – 2003. - 20с.

187. Эндопротезирование при злокачественных опухолях головы и шеи / Л. Н. Петрова [и др.] // Материалы конференции, посвященной памяти профессора Г. В. Фалилеева «Мультидисциплинарный подход к лечению опухолей головы и шеи. – Москва. – 2011. – С. 47.

188. Эффективность различных схем химиолучевой терапии больных со злокачественными опухолями слизистой оболочки ротовой полости и ротог-

лотки / Важенин А. В. [и др.] //Тезисы 5 съезда онкологов стран СНГ. Республика Узбекистан. Ташкент, 2008. С. 154.

189. Эффективность индукционной химиотерапии с использованием доцетаксела, цисплатина и 5фторурацила и последующей одновременной химиолучевой терапии в лечении рака глотки и полости рта III-IVстадии /С. Б. Алиева [и др.] //Опухоли головы и шеи. – 2011. – № 2. – С. 14-20.

190. Эффективность различных вариантов химиолучевой терапии местно-распространенного плоскоклеточного рака области головы и шеи / С. Б. Алиева [и др.] // Радиационная онкология и атомная физика. – 2012. – № 2. – С. 5-10.

191. Юсупов, Я. Ю. Комплексное лечение злокачественных новообразований слизистой оболочки глотки / Я. Ю. Юсупов, Ш. З. Хабибуллаев, С. К. Эгамбердиев // Материалы I съезда оториноларингологов Республики Узбекистан. - Ташкент, 2000. - С. 143-144.

192. A dose-volume histogram analysis of the PTV in patients with advanced head and neck cancer treated with concurrent chemoradiotherapy / Z. George [et al.] // EJC. - oct. Vol. 3, №2. - 2005, abst. Book, abst. 1027.

193. Barrowman, R. Oral rehabilitation with dental implants after cancer treatment /R. Barrowman, P. Wilson. D. Wiesenfeld // Australian Dental Journal. – 2011. -Vol. 56. –P. 160–165.

194. Beck, S. L. Prevention and management of oral complications in the cancer patient / S. L. Beck // Current issues in cancer nursing practice / eds. S. M. Hubbard, P. E. Greene, M. T. Knobf. - Philadelphia, P.A.: J. B. Lippincott Company, 1990. -P. 27-38.

195. Belazi, M. Oral Candida isolates in patients undergoing radiotherapy for head and neck cancer: prevalence,azole susceptibility profiles and response to anti-fungal treatment / M. Belazi, A. Velegraki, T. Koussidou- Eremondi // Oral. Microbiol. Immunol. - 2004. - Vol. 19, № 6. - P. 347-351.

196. Blondeel, P.N. Shaping the breast in aesthetic and reconstructive breast surgery: an easy three-step principle / P. N. Blondeel, J. Hijjawi, H. Depypere // *Plast Reconstr Surg*. 2009 Aug; 124(2):372-82.
197. Bozec, A, Quality of life after oral and oropharyngeal reconstruction with a radial forearm free flap: prospective study. /A. Bozec, G, Poissonnet, E. Chamorey // *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009 Jun; 38(3):401-8.
198. Brown, C. G. Clinical consequences of oral mucositis / C. G. Brown, J. Wingard // *Semin Oncol Nurs*. - 2004. - Vol. 20, №1. - P. 16-21.
199. Budach, V. Hyperfractionated accelerated chemoradiation with concurrent / V. Budach// *Cancer*. - 2005. - Vol. 103, № 6. - P. 1165-1171.
200. Butler, C. E. Reconstruction of large composite oromandibulomaxillary defects with free vertical rectus abdominis myocutaneous flaps / C. E. Butler, J. S. Lewin // *Plast Reconstr Surg*. 2004 Feb; 113(2): 499-507.
201. Chao, K. S. Intensity-modulated radiation therapy for oropharyngeal carcinoma: impact of tumor volume / K. S. Chao, G. Ozyigit, A. I. Blanco // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. - 2004. - Vol. 59, № 1. - P. 43-50.
202. Chatterjee, J. S. Effect of postoperative radiotherapy on autologous deep inferior epigastric perforator flap volume after immediate breast reconstruction. /J. S. Chatterjee, A. Lee, W. Anderson] // *Br J Surg*. 2009 Oct; 96(10): 1135-40.
203. Chepeha, D. B. Oropharyngoplasty with template-based reconstruction of oropharynx defects. / D.B Chepeha, A.G Sacco, V.R. Erickson // *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009 Sep; 135(9):887-94.
204. Chin, D. Novel markers for poor prognosis in head and neck cancer / D. Chin, G. M. Boyle, R. M. Williams // *Int. J. Cancer*. - 2005. - Vol. 113, № 5. - P. 789-797.
205. Cordeiro P.G. Frontiers in free flap reconstruction in the head and neck. / Cordeiro P.G. // *J. Surg Oncol*. 2008 Jun 15; 97(8): 669-73.

206. Dahele, M. R. A patient with Rothmund-Thomson syndrome and tongue cancer-experience of radiation toxicity / M. R. Dahele, E. C. Benton, A. Hennessy // Clin. Oncol. - 2004. - Vol. 16, № 5. - P. 371-372.

207. De Bree, R. Modern reconstruction techniques for oral and pharyngeal defects after tumor resection / R. de Bree, A. Rinaldo, E. M. Genden // Eur Arch Otorhinolaryngol. 2008 Jan; 265(1):1-9.

208. Dental management of patients irradiated for head and neck cancer /N. Beech, [et al.] // Australian Dental Journal. -2014. -Vol. 59. -P. 20-28.

209. Deng, H. The treatment of oral cancer: an overview for dental professionals / H. Deng, P. Sambrook, R. Logan // A Cancer Journal for Clinicians. -2011. -Vol. 56. -P. 244-252.

210. Duncan, M. Oral and intestinal mucositis - causes and possible treatments / M. Duncan, G. Grant // Aliment. Pharmacol. Ther. - 2003. - Vol. 18, № 9. - P. 853-874.

211. Eilers, J. Assessment and measurement of oral mucositis / J. Eilers, J. B. Epstein // Semin. Oncol. Nurs. - 2004. - Vol. 20, № 1. - P. 22-29.

212. Elting, L. S. The burdens of cancer therapy. Clinical and economic outcomes of chemotherapy-induced mucositis / L. S. Elting, C. Cooksley, M. Chambers // Cancer. - 2003. - Vol. 98. - P. 1531-1539.

213. Emerick KS State-of-the-art mandible reconstruction using revascularized free-tissue transfer /K.S. Emerick, T.N. Teknos // Expert Rev Anti-cancer Ther. 2007 Dec; 7(12). - P. 1781-8.

214. Epperly, M. W. Intraoral manganese superoxide dismutase- plasmid/liposome (MnSOD-PL) radioprotective gene therapy decreases ionizing irradiation-induced murine mucosal cell cycling and apoptosis / M. W. Epperly, M. Carpenter, A. Agarwal // In. Vivo. - 2004. - Vol. 18, №4. -P. 401-410.

215. Epstein, J. B. Managing pain in mucositis /J. B. Epstein, M. M. Schubert // Semin Oncol Nurs. - 2004. - Vol. 20. - P. 30-37.

216. Epstein, J. B. Oropharyngeal mucositis in cancer therapy. Review of pathogenesis, diagnosis, and management / J. B. Epstein, M. M. Schubert // *Oncology (Huntingt)*. - 2003. - Vol. 17, №12. - P. 1767-1779.

217. Ertekin, M. V. Zinc sulfate in the prevention of radiation-induced oropharyngeal mucositis: a prospective, placebo-controlled, randomized study / M. V. Ertekin, M. Koc, I. Karslioglu // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* - 2004. - Vol. 58, № 1. - P. 167-174.

218. Factors affecting swallow outcome following treatment for advanced oral and oropharyngeal malignancies / N. Kalavrezos [et al.] // *Head & Neck*. -2014. -Vol. 36. -P. 47-54.

219. Ferreira, P. R. Protective effect of alpha-tocopherol in head and neck cancer radiation-induced mucositis: a double-blind randomized trial / P. R. Ferreira, J. F. Fleck, A. Diehl // *Head Neck*. - 2004. - Vol. 26, № 4. -P. 313-321

220. Gil, Z. Contemporary management of head and neck cancers. / Z. Gil, D.M. Fliss // *Isr Med Assoc J*. 2009 May; 11(5):296-300.

221. González-García, R. Reconstruction of oromandibular defects by vascularized free flaps: the radial forearm free flap and fibular free flap as major donor sites. / R. González-García, L. Naval-Gías, F.J. Rodríguez-Campo // *J Oral Maxillofac Surg*. 2009 Jul; 67(7): 1473-7.

222. Grau, J. J. Multidisciplinary approach in advanced cancer of the oral cavity: outcome with neoadjuvant chemotherapy according to intention to treat local therapy. A phase II study / J. J. Grau, J. Domingo, J. L. Blanch // *Oncol.* - 2002. - Vol. 63, № 4. - P. 338-345.

223. Harrison, J. S. Oral complications in radiation therapy / J. S. Harrison, R. A. Dale, C. W. Haveman // *Gen. Dent.* - 2003. - Vol. 51, № 6. - P. 552-560.

224. Herodin, F. Cytokine-based treatment of accidentally irradiated victims and new approaches / F. Herodin, M. Drouet // *Experim. Hematol.* - 2005. - V. 33. - №10. -P. 1071-1080.

225. Intensity-modulated radio therapy followed by a brachytherapy boost for oropharyngeal cancer/A. Al-Mamgani [et al.] // *Head & Neck*. –2013. -Vol. 35. -P. 1689–1697.

226. Intensity-modulated radiation therapy as primary treatment for oropharyngeal squamous cell carcinoma /J. T. May [et al.] // *Head & Neck*. –2013. - Vol. 35. -P. 1796–1800.

227. Johnson, D. J. Assessment of quality of life and oral function of patients participating in a phase II study of radioprotection of oral and pharyngeal mucosa by the prostaglandin E(1) analog misoprostol (RTOG 96-07) / D. J. Johnson, C. B. Scott, J. F. Marks // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* - 2002. - Vol. 54, № 5. - P. 1455-1459.

228. Jordan, P. A. Extracellular Disulfide Exchange and the Regulation of Cellular Function / P.A. Jordan, J. M. Gibbins.// *Antioxid. Redox Signal.* - 2006. - V. 8. - №3/4. -P. 312-324.

229. Kildal, M. Mandibular reconstruction with fibula osteoseptocutaneous free flap and osseointegrated dental implants / M. Kildal, F. C. Wei, Y. M. Chang // *Clin Plast Surg.* - 2001. - Vol. 28, №2. - P. 403-10.

230. Lans, T. E. Complications in wound healing after chest wall resection in cancer patients; a multivariate analysis of 220 patients / T. E. Lans, C. van der Pol, M. W. Wouters // *J. Thorac. Oncol.* - 2009. - Vol. 4. - №5. - P. 639-643.

231. Laskus, Z. Retrospective appreciation of results of treatment and early and late radiologic mucositis and other postradiological complications in patients with parotid gland cancer irradiated postoperatively / Z. Laskus, A. Kawecki // *Otolaryngol. Pol.* - 2004. -Vol. 58, № 2. - P. 297-304.

232. Late toxicities due to multimodal treatment of head and neck cancer (HNC) / J. Buentzel [et al.] // *Radiotherapy and oncology.* - 2004. - Vol. 73 (suppl. 1), abst. 716.

233. Levendag , P. C. Interstitial radiation therapy for early-stage nasal vestibule cancer: a continuing quest for optimal tumor control and cosmesis /P. C.

Levendag, W. M. Nijdam, S.E. van Moolenburgh // *Int J. Radiat Oncol Biol Phys.* 2006 Sep 1; 66(1): 160-9.

234. Locoregionally advanced carcinoma of the oropharynx: conventional radiotherapy vs accelerated hyperfractionated radiotherapy vs concomitant radiotherapy and chemotherapy - a multicenter randomized trial / C. Falli [et al.] // Update at 5 years. *Radiotherapy and oncology.* - 2004. - Vol. 73 (suppl. 1). - abst. 676.

235. Lopez, R. The temporal fasciocutaneous island flap for oncologic oral and facial reconstruction / R. Lopez, C. Dekeister, Z. Sleiman // *J. Oral. Maxillofac. Surg.* - 2003. - Vol. 61, № 10. -P. 1150-1155.

236. Moore, K. Support needs and quality of life in oral cancer: a systematic review /K. Moore, P Ford, C. Farah// *International Journal of Dental Hygiene.* – 2014. -Vol. 12. –P. 36–47.

237. Oral complications of cancer and cancer therapy: From cancer treatment to survivorship /J. B. Epstein [et al.] // *A Cancer Journal for Clinicians.* –2012. -Vol. 62. –P. 400–422.

238. Paclitaxel, cisplatin (DDP), leucovorin (LV) and continuous infusion fluorouracil (FU), (PaFleC), followed by concomitant chemoradiotherapy (CCRT) for locally far-advanced non-nasopharyngeal squamous cell carcinoma of the head and neck region (LA-SCCHN) / M. Karina [et al.] // 29th European Society of Medical Oncology Congress, 29 Oct. - 2 November, 2004. - Vienna, Austria, abst. 514 p.

239. Park, S. S. Nasal Reconstruction in the 21st Century-A Contemporary Review / S. S. Park // *Clin Exp Otorhinolaryngol.* 2008 March; 1(1): 1-9.

240. Protecting the oral mucosa in patients with oral tongue squamous cell carcinoma treated postoperatively with intensity-modulated radiotherapy: A randomized study /Z. Wang [et al.] // *The Laryngoscope.* –2012. -Vol. 122. –P. 291–298.

241. Quantification of the effect of treatment duration on local-regional failure after definitive concurrent chemotherapy and intensity-modulated radiation therapy for squamous cell carcinoma of the head and neck / M. E. Platek [et al.] // *Head & Neck.* –2013. -Vol. 35. –P. 684–688.

242. Radiation-induced oral mucositis and periodontitis – proposal for an inter-relationship /A. Khaw [et al.] // Oral Diseases. –2014. -Vol. 20. –P. 7–18.

243. Rischin, D. Tirapazamine, Cisplatin, and Radiation versus Fluorouracil, Cisplatin, and Radiation in patients with locally advanced head and neck cancer: a randomized phase II trial of the Trans-Tasman Radiation Oncology Group (TROG 98. 02) / D. Rischin, L. Peters, R. Fisher // J. Clin. Oncol. - 2005. - Vol. 23, № 1. - P. 79-87.

244. Rubenstein, E. B. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis / E. B. Rubenstein, D. E. Peterson, M. Schubert // Cancer. - 2004. - Vol. 100, № 9. - P. 2026-2046.

245. Saarilahti, K. Comparison of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and sucralfate mouthwashes in the prevention of radiation-induced mucositis: a double-blind prospective randomized phase III study / K. Saarilahti, M. Kajanti, T. Joensuu // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. - 2002. - Vol. 54, № 2. - P. 479-485.

246. Saito, T. Buccal mucosal cancer patient who failed to recover taste acuity after partial oral cavity irradiation / T. Saito, M. Miyake, J. Kawamori // Radiat. Med. - 2002. - Vol. 20, № 5. - P. 257-260.

247. Salama, A.R. Free-flap failures and complications in an American oral and maxillofacial surgery unit. /A.R. Salama, S.A. McClure, R.A. Ord // Int J Oral Maxillofac Surg. 2009 Oct; 38(10):1048-51.

248. Sessions, D. G. Analysis of treatment results for oral tongue cancer / D. G. Sessions, G. J. Spector, J. Lenox // J. Laryngoscope. - 2002. - Vol. 112, №4. -P. 616-625.

249. Shekar, K. S. The History of Plastic Surgery Indian Contributions / K. S. Shekar // Key Note address to 23rd I. P. R. A. S. Congress. - 2009. - New Dehli. - 18 p.

250. Shih, A. Mechanisms for radiation-induced oral mucositis and the consequences / A. Shih, C. Miaskowski, M. J. Dodd // *Cancer. Nurs.* - 2003. - Vol. 26, № 3. - P. 222-229.

251. Sonis, S. Prevention and management of oral mucositis induced by antineoplastic therapy / S. Sonis, S. Clark // *Oncology.* - 1991. - Vol. 5, №12. - P. 11-15.

252. Sonis, S. T. A biological approach to mucositis / S. T. Sonis // *J. Support. Oncol.* - 2004. - Vol. 2, №1. - P. 21-32.

253. Sonis, S. T. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients / S. T. Sonis, L. S. Elting, D. Keefe // *Cancer.* - 2004. - Vol. 100, Suppl 9. - P. 1995-2025.

254. Sonis, S. T. The pathobiology of mucositis / S. T. Sonis // *Nat Rev Cancer.* - 2004. - Vol. 4, №4. - P. 277-284.

255. Su, C. K. Phase II double-blind randomized study comparing oral aloe vera versus placebo to prevent radiation-related mucositis in patients with head- and-neck neoplasms / C. K. Su, V. Mehta, L. Ravikumar // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* - 2004. - Vol. 60, № 1. - P. 171-177.

256. Suntharalingam, M. The evaluation of amifostine for mucosal protection in patients with advanced loco-regional squamous cell carcinomas of the head and neck (SCCHN) treated with concurrent weekly carboplatin, paclitaxel, and daily radiotherapy (RT) / M. Suntharalingam, J. Jaboin, R. Taylor // *Semin. Oncol.* - 2004. - Vol. 31, № 6. - P. 2-7.

257. Takushima, A. Choice of osseous and osteocutaneous flaps for mandibular reconstruction / A. Takushima, K. Harii, H. Asato // *Int. J. Clin. Oncol.* - 2005 –Aug. – Vol. 10, №4. – P. 234-42.

258. Tang, J. A. A review of functional outcomes related to prosthetic treatment after maxillary and mandibular reconstruction in patients with head and neck cancer. / J. A. Tang, J.M. Rieger, J.F. Wolfaardt // *Int. J. Prosthodont.* 2008 - Jul-Aug. 21(4). – P. 337-54.

259. Tew, K. D., Redox in redux: Emergent roles for glutathione S-transferase P(GSTP) in regulation of cell signaling and. S- glutathionylation / K. D. Tew // *Biochem. Pharmacol.* - 2006. - V. 6. - P. 1 – 13

260. Wohlschlaeger, A. Prevention and treatment of mucositis: a guide for nurses / A. Wohlschlaeger // *J. Pediatr. Oncol. Nurs.* - 2004. - Vol. 21, № 5. - P. 281-287.

261. Wu, Y. Q., Clinical outcome of dental implants placed in fibula-free flaps for orofacial reconstruction / Wu Y. Q. [et al.] // *Chin Med J. (Engl).* - 2008 Oct 5 – Vol. 121(19) – P. 1861-5.

262. Zlotow, J. M. Oral manifestations and complications of cancer therapy / J. M. Zlotow, A. M. Berger // *Principles and Practice of Palliative Care and Supportive Oncology* / ed. By A. M. Berger, R. K. Portenay, D. E. Weissman. - Philadelphia: Lippencoft Williams and Wilkins, 2002. - P. 182-298.

263. Zoumalan, R. A. Plating in microvascular reconstruction of the mandible: can fixation be too rigid? /R.A. Zoumalan, D.L. Hirsch, J. P. Levine // *J. Craniofac Surg.* 2009 Sep; 20(5):1451-4.