

ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«УРАЛЬСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ФЕДЕРАЛЬНОГО АГЕНТСТВА ПО ЗДРАВООХРАНЕНИЮ
И СОЦИАЛЬНОМУ РАЗВИТИЮ»

На правах рукописи

Гетьман Алексей Дмитриевич

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
СОСТОЯНИЯ СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗ И ОРГАНОВ ПОЛОСТИ РТА У
БОЛЬНЫХ, ПОЛУЧАВШИХ ЛУЧЕВОЕ ЛЕЧЕНИЕ
ПО ПОВОДУ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВЫ И ШЕИ

14.00.21 – Стоматология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель –
доктор медицинских наук,
профессор Г.И. Ронь

Екатеринбург - 2007

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	11
1.1. Ксеростомия, её клинические формы и причины Возникновения	11
1.2. Влияние лучевой терапии на слюнные железы и органы полости рта	13
1.3. Современные подходы к изучению качества жизни онкологических больных	20
1.4. Методы лечения ксеростомии. Лечение и профилактика лучевых реакций и повреждений в органах и тканях полости рта	23
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	35
ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ СИНДРОМА РАДИАЦИОННО-ИНДУЦИРОВАННОЙ КСЕРОСТОМИИ (РИК-СИНДРОМ).....	52
3.1. Клинические проявления РИК-синдрома I степени выраженности	54
3.2. Клинические проявления РИК-синдрома II степени выраженности	62
3.3. Клинические проявления РИК-синдрома III степени выраженности	67
ГЛАВА 4. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ РАДИАЦИОННО-ИНДУЦИРОВАННОЙ КСЕРОСТОМИИ	76
4.1. Оценка эффективности увлажняющей терапии	77

4.2. Оценка эффективности медикаментозной стимуляции

функции слюнных желез	86
ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	89
ВЫВОДЫ	98
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	99
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	100

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ

ДГТ – дистанционная гамма-терапия

Индекс ФВ – индекс гигиены полости рта Федорова-Володкиной

КПУ(з) – индекс интенсивности кариеса зубов (кариес,
пломба, удаленный)

КК – коэффициент концентрации

КСА – коэффициент секреторной активности

МПР – максимальное падение радиоактивности

ОАК – общий анализ крови

РИК – радиационно-индуцированная ксеростомия

РМА – индекс гингивита (папиллярно-маргинально-альвеолярный)

РФП – радиофармпрепарат

СОД – суммарная очаговая доза

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СЭК – секреторно-экскреторный коэффициент

Т – время наступления плато

Т_{max} – время максимального накопления радиоактивности

Т_{max} падения - время максимального падения радиоактивности

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Хирургический метод лечения онкобольных достиг в последние годы высокой степени совершенства. Однако такие факторы злокачественного опухолевого роста, как раннее распространение опухолевых клеток за пределы первичного очага по межтканевым пространствам и лимфатическим сосудам, высокая способность к имплантации опухолевых клеток создают угрозу развития локального рецидива и отдаленных метастазов. С учетом этого все большее значение приобретает лучевой метод лечения.

Лучевое воздействие на опухоль применяется в онкологии как самостоятельно, так и в качестве одного из компонентов комбинированного и комплексного лечения. Преимуществом лучевой терапии перед хирургическим лечением является не только более широкое противоопухолевое воздействие на первичный очаг, но и воздействие на зоны его локально-регионарного распространения, не всегда доступные абластичному хирургическому вмешательству [39,7].

И все же, как и любой другой вид лечения, лучевой имеет свой комплекс недостатков. Один из основных – повреждение здоровых органов и тканей, попадающих в зону облучения [40,66,93].

Если облучение затрагивает слюнные железы, в них возникает воспалительная реакция, приводящая в последующем к фибротизации ткани желез и как следствие – к снижению слюноотделения [14,40,38 и др.]. Изменяется характер слюны. Ротовая жидкость становится вязкой, изменяется её ионный состав, снижаются защитные и очистительные свойства. В результате в полости рта больного создаются условия для роста кариесогенных микроорганизмов, и для поддержания возникающего во время лучевого лечения радиомукозита [64,118 и др.].

Повреждение слюнных желез во время лучевой терапии необратимо [41,64,78,174,251 и др.]. Несмотря на стремление врачей радиологов планировать лечение таким образом, чтобы лучевое воздействие на здоровые органы и ткани было минимальным, полностью защитить их не удается. Это приводит к формированию целой группы больных, вылеченных от злокачественных опухолей головы и шеи, у которых отмечаются явления постлучевой ксеростомии, сохраняющиеся в течение длительного времени после окончания специального лечения [93].

В основном такие больные предъявляют жалобы на сухость в полости рта и связанные с ней неприятные ощущения (порой значительные по своей выраженности), на нарушение сна, речи, приема пищи, что приводит к ухудшению качества их жизни.

Данные опроса пациентов с проявлениями постлучевой ксеростомии указывают на отсутствие интереса врачей неонкологических специальностей (в том числе стоматологов) к данной проблеме. Врачи онкологи в свою очередь не располагают необходимыми знаниями в области патологии органов полости рта и слюнных желез. Да и сами больные, как правило, не обращаются к врачу стоматологу. Те же, кто приходит на прием в лечебные учреждения по месту жительства с жалобами на сухость в полости рта, помощи не получают.

Связано это, прежде всего с малым количеством информации по данному вопросу в медицинской литературе. Кроме того, основное внимание авторов, занимающихся этой проблемой, направлено на детальное описание лучевых реакций со стороны слюнных желез, твердых и мягких тканей полости рта, возникающих непосредственно во время проведения специального лечения. Подробно рассматриваются профилактика и лечение лучевых реакций [5,7,40,78,107,119 и др.]. Нередки ссылки на такой факт, как постепенное улучшение саливации, вплоть до полного восстановления функции слюнных желез, с течением времени

после окончания лечения. Однако убедительного исследования данного вопроса не проводилось.

Отсутствует четкое описание клинических проявлений ксеростомии в отдаленном постлучевом периоде. Детально лучевые повреждения слюнных желез и изменения в органах и тканях полости рта, связанные с ними, не рассматривались. Нет работ по оценке влияния последствий лучевого воздействия на слюнные железы на качество жизни больных. Не разработано эффективных методов лечения радиационно-индуцированной ксеростомии.

В свете вышеизложенного представляется актуальным проведение исследования, включающего в себя изучение функционального состояния облученных слюнных желез, его влияния на органы и ткани полости рта и значения для качества жизни у больных с опухолями головы и шеи в отдаленные сроки после окончания ими лучевого лечения.

Цель исследования

Повышение эффективности лечения радиационно-индуцированной ксеростомии на основе изучения её клинических проявлений и разработки метода коррекции.

Задачи исследования

1. Оценить функциональное состояние слюнных желез у больных, получавших лучевое лечение по поводу опухолей головы и шеи.
2. Изучить состояние полости рта у больных с радиационно-индуцированной ксеростомией после завершения ими лучевого лечения.
3. Оценить влияние радиационно-индуцированной ксеростомии на качество жизни онкологических больных.
4. Провести сравнительную оценку влияния увлажняющего и стимулирующего лечения на состояние полости рта у больных с радиационно-индуцированной ксеростомией.

5. Оценить эффективность комплексного лечения полости рта у больных с опухолями головы и шеи в постлучевом периоде.

Научная новизна

Впервые описаны основные проявления ксеростомии, наблюдающейся у больных после окончания лучевого лечения по поводу опухолей головы и шеи.

Впервые применено радиосцинтиграфическое исследование для оценки функциональной активности облученных слюнных желез.

Впервые проведена оценка качества жизни этой категории больных.

Впервые обосновано использование увлажняющих средств для лечения радиационно-индуцированной ксеростомии.

Практическая ценность работы

Проведенное исследование позволило:

- на основе оценки клинических проявлений лучевых повреждений слюнных желез сформулировать понятие о синдроме радиационно-индуцированной ксеростомии (РИК-синдром),
- показать наличие отрицательного влияния указанной патологии на качество жизни больных,
- разработать и внедрить в практику эффективный метод лечения РИК, что совместно с санацией полости рта позволило повысить качество жизни больных, улучшить у них гигиеническое состояние ротовой полости и тем самым снизить активность кариозного процесса.

Внедрение результатов исследования в практику

Предложенные методика лечения радиационно-индуцированной ксеростомии и способ определения степени отрицательного влияния РИК синдрома на качество жизни онкологических больных внедрены в практику работы врачей отделения Онкологическое №2 Тюменского областного онкологического диспансера. Материалы диссертации используются в

учебном процессе на кафедре терапевтической стоматологии Уральской государственной медицинской академии.

Основные положения, выносимые на защиту

1. В процессе лучевого лечения по поводу опухолей головы и шеи происходит повреждение слюнных желез, ведущее к снижению уровня саливации и развитию патологических изменений в органах и тканях полости рта.

2. Проявления радиационно-индуцированной ксеростомии, возникающие в период проведения лучевого лечения, сохраняются у 55,9% больных в течение длительного времени (от одного года до двух с половиной лет) и могут являться причиной ухудшения качества их жизни.

3. Применение увлажняющего лечения с использованием геля Oral Balance снижает выраженность проявлений РИК синдрома у 81,95% больных. Тем самым уменьшается степень его отрицательного влияния на качество их жизни с высокого до среднего или даже низкого уровня (снижение на 39%).

4. Диспансерное наблюдение за больными с облученными слюнными железами и органами полости рта не только у врача онколога, но и у стоматолога, использование наряду с санацией полости рта увлажняющей терапии позволяет улучшить гигиеническое состояние ротовой полости и снизить риск развития активного кариозного процесса.

Апробация работы

Материалы работы доложены и обсуждены на Международном симпозиуме «Медицина и охрана здоровья» (Тюмень, ноябрь 2005), научно-практической конференции «Актуальные вопросы стоматологии» (Тюмень, июнь 2006) и на юбилейной научно-практической конференции, посвященной 60-летию Тюменского областного онкологического диспансера (Тюмень, декабрь 2006). Работа обсуждена 19 сентября 2006г. на заседании кафедры терапевтической стоматологии и 24 ноября 2006г. на

заседании проблемной комиссии по стоматологии Уральской государственной медицинской академии.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 8 печатных работ, в том числе 1 в рецензируемом издании. Метод оценки влияния радиационно-индуцированной ксеростомии на качество жизни больных зарегистрирован в качестве интеллектуального продукта в ФГУП «ВНТИЦ» (свидетельство № 72200600005).

Объем и структура диссертации

Работа изложена на 129 страницах печатного текста; состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы», двух глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов и практических рекомендаций. Диссертация иллюстрирована 25 таблицами и 6 рисунками. Библиографический указатель включает 160 работ отечественных и 95 – иностранных авторов.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Ксеростомия, её клинические формы и причины возникновения

Снижение количества слюны или ее отсутствие вызывает значительный дискомфорт у пациентов, приводит к развитию у них различных осложнений, как в полости рта, так и в других органах, нарушая тем самым гомеостаз организма [113-119,139]. Количественный и качественный состав слюны играет важную роль в поддержании стоматологического здоровья [30,60,86-90,113,118,152]. При его нарушении возникают изменения как со стороны слизистой оболочки полости рта, так и зубов [14,30,60,118].

По данным литературы [159], жалобы на сухость в полости рта предъявляет каждый десятый больной на приеме у врача-стоматолога. Впервые больного с «сухим ртом» описал в 1868г. Bartlley. Он отметил, что слизистая оболочка языка была сухая и напоминала кожу крокодила. Спустя 20 лет внимание медицинской общественности к пациентам с «сухим ртом» привлек Hadden. Непосредственно термин «ксеростомия» (сухость в полости рта) впервые ввел Hutchinson в 1889г. [118].

Ксеростомия подразделяется на истинную, или первичную и симптоматическую, или вторичную. Первичная связана с поражением самих слюнных желез, вторичная же является симптомом какого-либо иного патологического состояния [118,119].

И.Ф. Ромачева [124,132] выделяет следующие клинические формы ксеростомии:

- с жалобами на сухость слизистой оболочки полости рта без выраженного снижения слюноотделения.
- с резким снижением слюноотделения и воспалительными проявлениями.
- с выраженными проявлениями синдрома ксеростомии.

На функциональную активность слюнных желез оказывают влияние, как общесоматические заболевания, так и патологические процессы, протекающие в самих слюнных железах и в полости рта [6,8,9,37,59,83,118,119,232]. По данным А.В. Щипского и В.В. Афанасьева около 60% пациентов с хроническими заболеваниями слюнных желез страдают той или иной степенью сухости в полости рта [76,124,126,168]. Зафиксировано значительное влияние на слюноотделение гормонов поджелудочной и щитовидной железы, гипоталамуса, яичников, надпочечников [9,92,99]. Саливация снижается при заболеваниях органов ЖКТ (хронический гастрит, гепатохолецистит) [9,23,140,141,154]. Нередко ксеростомия встречается при ревматических заболеваниях (болезнь и синдром Шегрена, ревматоидный полиартрит, системная красная волчанка и др.) [118,127].

Отмечено уменьшение секреции слюнных желез при приеме больших доз медикаментов ксеногенного действия (антихолинэргетики, анорексигенные и антигистаминные средства, антидепрессанты и психотропные препараты, противоопухолевые химиопрепараты, наркотические анальгетики и др.). Отмена этих лекарственных средств ведет к исчезновению сухости в полости рта [14,26,27,46,59,82,92,105,118,136,143]. Как правило, саливация подавлена у больных хроническим алкоголизмом [106] и хронических курильщиков [49,80,131,167,173].

Кроме того, интенсивность слюноотделения претерпевает возрастные изменения, что связано с возрастной атрофией слюнных желез и с нарушением жевания из-за плохого состояния зубов и зубных рядов у многих пожилых людей [12,65,101,103,111,116,118,122,189,202,218,223,227,233,248].

Понятие «ксеростомия» отражает скорее субъективную оценку слюноотделения. Объективные изменения выделительной функции слюнных желез точнее отражает термин «гипосаливация». Сухость в

полости рта начинает ощущаться тогда, когда скорость слюноотделения снижается примерно до половины от нормального показателя, характерного для данного пациента. Нередко наблюдается несоответствие между жалобами пациента и данными сиалометрии. Часто причиной этого является психогенный фактор, вызывающий субъективное чувство сухости полости рта [59,89].

1.2. Влияние лучевой терапии на слюнные железы и органы полости рта

В настоящее время не менее 70% онкологических больных нуждаются в лучевой терапии. Она может использоваться как самостоятельный метод лечения, а так же в комплексе с хирургическим и химиотерапевтическим методом у 89% больных со злокачественными опухолями челюстно-лицевой области и 82% пациентов, страдающих раком гортани и щитовидной железы [7,39].

В зависимости от стадии опухолевого процесса, морфологического типа опухоли, возраста пациента лучевое лечение может быть радикальным, паллиативным или симптоматическим. Во всех случаях воздействию ионизирующей радиации подвергаются кроме самой опухоли и здоровые органы и ткани. Вследствие небольшой разницы в их радиочувствительности при лучевой терапии не всегда удается избежать переоблучения последних. Это приводит к развитию лучевых повреждений нередко требующих самостоятельного лечения. Характер и особенности клинического проявления лучевых повреждений определяются индивидуальной радиочувствительностью и возрастом больного, видом излучения, разовой и суммарной дозой и т.д. [40,66].

Различают лучевые реакции и лучевые повреждения. Первыми принято называть изменения в тканях, проходящие в последующие 2-3 недели после

облучения без специального лечения. Ко вторым относятся органические и функциональные изменения органов и тканей, которые требуют специального лечения. В зависимости от проявлений лучевые реакции и повреждения могут быть местными или общими. Повреждения слюнных желез следует относить к местным [38,66,93].

При проведении лучевой терапии по поводу злокачественных опухолей орорфарингеальной зоны нарушение саливации – ксеростомия проявляется в виде сухости в полости рта ночью и по утрам, наблюдается отделение густой слюны в течение дня [5,7,38,40,41,64,78,93,107,118,119]. Наряду с этим, в слюне повышается количество общего белка, натрия, хлоридов, лактоферрина, происходит изменение активности альфа амилазы в сыворотке крови и слюне [8,108,178,182,251]. Ксеростомия при этом является истинной (первичной) так как связана она с поражением ткани слюнных желез при облучении [119].

По данным Л.М. Мусанбаева, 1992, у больных с локализацией злокачественных опухолей в области головы и шеи происходят ферментативные изменения слюны в зависимости от поглощенной изоэффективной дозы: увеличение активности альфа-амилазы слюны и снижение активности ферментов калликреина и калликреиногена [94]. Уменьшение количества слюны приводит к изменению антибактериальной защиты и микробиологического статуса в полости рта [7,12-14,51, 74,119,129].

Следствием всего этого является значительное снижение очищающей и защитной функций слюны, что ведет к росту в полости рта кариесогенных микроорганизмов, таких, как *Streptococcus mutans*, лактобациллы и кандиды [8,40,53,66,78,93,107,118,119,129,151]. Местная реакция слизистой оболочки полости рта (гиперемия, болезненность), затрудняет гигиену, что в совокупности с гипосаливацией приводит к развитию кандидамикоза [18,72,180,221,235,236].

Таким образом, нарушения функциональной активности слюнных желез оказывает отрицательное воздействие на процессы минерализации в полости рта [30,138]. Яркое проявление ксеростомии – множественный кариес зубов, протекающий бурно и приводящий к опустошению зубного ряда. По мере развития патологического процесса затрудняется разговор, прием сухой пищи и, из-за снижения очищающей функции слюны, возникает галитоз [51,111-119].

Роль слюны не ограничивается ее значением для полости рта и твердых тканей зубов. На фоне ксеростомии поддерживаются и усиливаются проявления радиомукозита, что затрудняет нормальное питание и в конечном итоге приводит к гастриту и потере массы тела (отмечается у 93% больных)[64].

Исследования И.В. Суходило в соавт., 1974, показали, что длительная гипосаливация (3-5мес.) ведет к резкому падению уровня секреции желудочного сока, снижению количества свободной соляной кислоты, ослаблению протеолитической активности секрета, снижению функции пищеварительных желез [52,53].

Жизнь пациентов с пониженной секрецией слюнных желез сопряжена с большим дискомфортом, а для некоторых больных становится просто невыносимой [37,102,110,113,114,117,118,133]. Постоянная сухость полости рта вынуждает больных часто смачивать рот водой. Все это постепенно приводит к появлению хронического раздражения, способствует изменению психики пациента уже и так травмированной самим фактом наличия у него онкологического заболевания [118,119].

Первичная лучевая реакция со стороны слюнных желез отмечается уже после 2-3 доз по 2-2,5 Гр. Выраженность изменений в слюнных железах зависит от суммарной дозы облучения [5,8,66,93].

Лучевая реакция возникает от очаговых доз 30-40 Гр. Нормализация слюноотделения в большинстве случаев происходит через 2-4 недели.

После очаговой дозы 60-70 Гр ксеростомия сохраняется в течение 2-3 месяцев и более. Повреждающее воздействие облучения на ткань слюнных желез приводит в конечном итоге к ее атрофии и фибротизации, что является необратимым процессом [7,41,44,64,66,78,93,174,188,250]. Часть больных, получавших лучевое лечение в области головы и шеи, отмечает сохранение явлений сухости в полости рта в течение 5 лет и более после его окончания [93].

А.В. Букреев, 1975, изучал морфологические изменения в ткани слюнных желез собак, возникавшие после облучения их головы дробными дозами 1000 и 2000 рентген. Результаты его исследования показывают, что в железистой ткани развиваются дистрофические и некротические изменения в эпителии концевых отделов, слюнных трубок и протоков, соединительной строме и стенках сосудов. Степень дистрофических изменений зависит от дозы локального облучения [34].

По данным иностранных авторов, постлучевые изменения проявляются повреждением клеток слюнных желез (серозные более чувствительны, чем слизистые), сосудистых структур и развитием фиброза слюнной железы. Ранняя реакция повреждения слюнных желез выражается в атрофии секреторных клеток, а поздняя – некрозом всей слюнной железы [165,172,181,196].

Скорость слюноотделения и количество слюны из околоушной слюнной железы при непосредственном включении ее в поле облучения уменьшается по сравнению с исходными показателями в 2,5 раза. В конце лучевого лечения на стороне поражения отмечается тенденция к снижению количества сухого остатка, тогда как на стороне, не подвергшейся облучению, сухой остаток существенно увеличивался [70,193].

При исключении из зоны облучения хотя бы части околоушной слюнной железы (20-30%) она не только продуцирует слюну, но и происходит ее гипертрофия со стимуляцией функции всей железы [5,59,81].

При лечении рака десны, дна полости рта, языка, небной миндалины, ретромолярной области, околоушной железы, если опухоль не достигла средней линии применение прямого и бокового полей с клиновидными фильтрами обеспечивает возможность исключить из объема облучения околоушную и поднижнечелюстную слюнную железу противоположной стороны. Применение сочетанной методики с внутриротовой лучевой терапией позволяет снизить нагрузку на слюнные железы и выраженность гипосаливации [43].

Реакции слизистой оболочки полости рта на облучение проявляются первоначально в виде гиперемии, отека, затем появляется помутнение слизистой оболочки, очаговый или сливной эпителиит. Все эти проявления сопровождаются выраженным болевым синдромом, который затрудняет разговор, прием пищи, сон, применение средств ухода за полостью рта становится затруднительным или невозможным. Больные плохо спят, теряют в весе [19,28,29,51].

Степень тяжести лучевых реакций на слизистой оболочке полости рта, пародонта, тканей зубов зависит от варианта фракционирования, величины разовой и суммарной очаговой дозы облучения, интервала между сеансами, размера и расположения полей облучения. Большое значение имеет исходное до начала лечения гигиеническое состояние полости рта, функциональная активность слюнных желез, возраст пациента, сопутствующие заболевания и вредные привычки. Патологически измененная слизистая оболочка полости рта оказывается более чувствительной к лучевому воздействию. В связи с развитием местных лучевых реакций возникает необходимость в перерывах в лечении, иногда многократных, что неблагоприятно сказывается на его отдаленных результатах [7,14,18, 67,73,84,170].

Выраженность радиационного поражения тканей зависит от характерной для них скорости клеточного обновления, митотической активности и

фактора связи тканей с организмом [73]. Различные отделы слизистой оболочки полости рта обладают неодинаковой степенью радиочувствительности. Наиболее чувствительна слизистая оболочка задней стенки глотки, небных дужек и мягкого неба, покрытая неороговевающим эпителием [197].

Кариозные изменения у подвергшихся облучению больных захватывают зубы даже за пределами полей облучения, и частота их находится в прямой зависимости от выраженности гипосаливации. Деминерализация зубов происходит активно, а реминерализация без слюны не происходит. Кариес после лучевого воздействия протекает быстро и безболезненно, особенно в пришеечной области, и может приводить к облому коронки зуба [15,16,20,32,51,78,118,119,199,211,230]. Развитие «лучевого» кариеса нельзя прогнозировать на основании прежней кариесогенной активности у пациента. Значительная активизация кариозного процесса наблюдается уже через 3 месяца после начала лучевой терапии. Часто кариес очень быстро затрагивает все имеющиеся зубы [78].

По данным некоторых авторов имеет место и прямое повреждающее лучевое воздействие на структуру твердых тканей зуба. Связано оно с повреждением органического матрикса и нарушением взаимосвязи органического и неорганического компонентов зуба [16,20-22,32,132,200]. Клинические проявления выражаются в возникновении в эмали большого количества трещин, пронизывающих всю ее толщу от поверхности до дентина. В некоторых случаях наблюдается дезинтеграция эмали и дентина по эмалево-дентинному соединению. В дентине и цементе зуба наблюдается деминерализация и деструктивные изменения, которые увеличиваются по мере возрастания суммарной очаговой дозы облучения. Встречаются многочисленные трещины, как по ходу, так и поперек дентинных канальцев [15,25,202,211,212]. Проведенные рядом авторов

эксперименты показали повышение проницаемости эмали облученных зубов [31,95].

В пульпе зуба под влиянием ионизирующего излучения возникает распад белковых молекул, нарушения обменных процессов, расстройства кровообращения, гипоксия, дегенерация одонтобластов и других клеточных элементов [15,16,21].

Возникновение остеорадионекрозов на нижней челюсти обусловлено повреждением эндотелия сосудов, остеобластов и остеокластов, присоединением инфекции. Этот вид патологии часто называют «лучевой остеомиелит» [7,17,19,35,45,163,168,186,211]. На долю «лучевого остеомиелита» приходится 9% всех осложнений лучевой терапии, а на «лучевые язвы» - 7,6% [26].

Основываясь на вышеизложенном материале можно сделать вывод о необходимости проведения наблюдения за функциональным состоянием слюнных желез пациента и качественными характеристиками продуцируемой ими слюны, как на этапах лучевого лечения, так и после него. Больные, получившие облучение в области головы и шеи, являются до конца жизни «пациентами риска кариеса» из-за снижения слюноотделения и определение степени этого риска очень важно [78].

Обобщая представленный материал можно отметить, что эффект лучевого лечения сказывается немедленно и предсказуемо. При этом осложнения в полости рта наблюдаются в 46% случаев лучевого лечения [212,229]. Радиационные изменения слюнных желез ведут к гипосаливации и, как следствие, к множеству клинических осложнений, как в полости рта, так и в других системах организма влияющих на качество жизни больных [23,135,140,141,153,154].

1.3. Современные подходы к изучению качества жизни онкологических больных

Многие заболевания влияют не только на физическое состояние человека, психологию его поведения, эмоциональные реакции, но и изменяют его место и роль в социальной жизни [128]. Вопрос о том, какое значение имеет стоматология с точки зрения повышения качества жизни населения, вообще, и каждого отдельного пациента был поставлен уже давно. И все равно – эти исследования находятся в начальной фазе [210].

В настоящее время планирование лечения онкологического больного включает не только выбор оптимальной схемы лечения, но и проведение адекватных реабилитационных мероприятий. Улучшение непосредственных и отдаленных результатов лечения пациентов со злокачественными новообразованиями головы и шеи привели к тому, что многие из ранее облученных больных могут жить долгие годы. Сложившееся в целом мнение о бесперспективности онкологических больных заслоняет то обстоятельство, что есть люди, перенесшие эту болезнь, сумевшие выдержать испытание и не потерявшие веры в жизнь, но имеющие значительные затруднения в реализации своих возможностей [10,58].

Сочувствие онкобольным должно выражаться в действенной помощи и осуществлении их прав на восстановительное лечение, в поддержании их физической и социально-психологической формы, в решении вопросов трудовой реабилитации [58].

В последнее десятилетие вопрос качества жизни пациентов онкологических клиник приобретает все большую актуальность. Это обусловлено в первую очередь тем, что число излеченных от злокачественных новообразований больных значительно увеличилось. Наряду с этим достижения в области фармакологии, ядерной физики

позволяют, как сократить объем хирургического вмешательства, так и во многих случаях вообще обойтись без него. Складывается такая ситуация, когда сами пациенты закономерно ставят вопрос о повышении качества их жизни, как во время самого специфического противоопухолевого лечения, так и после него[33].

Качество жизни – широкое понятие, охватывающее многие стороны жизни человека. Это новый критерий оценки эффективности оказания медицинской помощи [85;128]. Сюда входят условия жизни, удовлетворенность работой, учебой, домашняя обстановка, окружение и многие другие, социальные и даже политические условия. Оценка качества жизни дает возможность точнее оценивать нарушения в состоянии здоровья пациентов, яснее представить суть клинической проблемы, определить наиболее рациональный метод лечения, а также оценить его ожидаемые результаты по параметрам, которые находятся на стыке научного подхода специалистов и субъективной точки зрения пациента [33,100,85,128].

Медицинское понятие качества жизни включает, прежде всего, те показатели, которые связаны с состоянием здоровья человека [185,191,214,249]. Основой, на которой строятся исследования качества жизни, являются определения здоровья, содержащиеся в документах Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). В 1947г. в документах ВОЗ было записано, что «здоровье – это состояние полного физического и социального благополучия, а не просто отсутствие болезней и физических недостатков [148].

До настоящего времени отсутствует общепринятое определение качества жизни. Наиболее часто его определяют как индивидуальную способность к функционированию в обществе (трудовая, общественная деятельность, семейная жизнь), а так же как комплекс физических, эмоциональных, психических и интеллектуальных характеристик человека. Большое

значение в этом имеет индивидуальное восприятие пациентом своих функциональных возможностей [100].

ВОЗ определяет качество жизни как характеристику физического, психологического, эмоционального и социального функционирования человека, основанную на его субъективном восприятии [128].

Качество жизни меняется в зависимости от способности выполнять основные физиологические функции (дыхание, прием пищи, способность ко сну, сексуальные функции), а также от наличия или отсутствия болевых ощущений и от способности человека к самореализации.

В клинических исследованиях качества жизни выделяют 3 наиболее важных компонента: оценку функциональных возможностей пациента, оценку субъективного восприятия состояния здоровья, а также оценку основных симптомов заболевания. Кроме того, на качество жизни в разной степени влияют такие характеристики, как возраст, пол, социально-экономическое положение, характер трудовой деятельности, религиозные убеждения, культурный уровень.

В настоящее время существует несколько сот методик оценки качества жизни. Представляют они собой анкеты-вопросники, заполняющиеся либо самим пациентом, либо специально обученным персоналом. Методики можно разделить на 2 большие группы: общие методики, в которых предпринимается попытка наиболее полно отразить качество жизни пациента (физические и психические функции, социальное и ролевое функционирование, субъективное восприятие состояния своего здоровья), и частные методики, с помощью которых оценивается какая-либо одна категория качества жизни (например, физическое или психическое состояние). Кроме того, существуют частные методики для оценки качества жизни пациентов с определенными заболеваниями или для оценки определенных видов лечения [100].

В то же время отсутствует методическая и информационная база исследования взаимосвязи стоматологического статуса и качества жизни у больных с радиационно-индуцированной ксеростомией [79].

1.4. Методы лечения ксеростомии. Лечение и профилактика лучевых реакций и повреждений в органах и тканях полости рта

Лечение ксеростомии – сложная проблема [119]. На настоящем этапе нет эффективной терапии ксеростомии, и лечение преимущественно является симптоматическим. Несмотря на большое количество средств, предложенных для лечения гипосаливации, поиск лекарственных препаратов для быстрой ликвидации радиомукозита, укрепления твердых тканей зубов и повышения их сопротивляемости, снижения кариесогенной флоры, уменьшения болезненности и повышения комфортности жизни больных остается актуальной проблемой стоматологии [74,112,149,158,159]. Лечение ксеростомии складывается из симптоматической терапии, местного и системного стимулирования слюноотделения или заместительной терапии. Решающим в выборе соответствующего лечения является правильная оценка степени нарушения функции слюнных желез и применение специфических лечебных мероприятий, направленных на устранение осложнений гипофункции слюнных желез: боли, быстротекущего кариеса, трещин и язв слизистой оболочки полости рта, кандидамикоза, нарушения функций глотания, жевания, вкуса, речи [175,194,225,241,242,244].

Лечение основного заболевания, являющегося причиной ксеростомии обязательно, но в большинстве случаев затруднительно и не ведет к устранению симптома «сухой рот» [101,124,126,149].

Слюнные железы хорошо отвечают на различные раздражения: вкусовые, жевательных мышц, сенсорных нервов слизистой оболочки и пародонта. Назначение слюногонной диеты (овсяная каша, свиная и говяжья печень и др.) облегчает состояние больных на некоторое время, но в связи с тем, что эти продукты вызывают повышенную секрецию соляной кислоты пищеварительного тракта, не всегда можно назначать подобную диету [140,141].

Использование жевательной резинки, содержащей сахарозаменители и фтор [46,130,162,231], твердых сортов сыра [240], инертных веществ (типа парафина) усиливает выделение стимулированной слюны, но больные, получающие лучевое лечение не могут полноценно жевать из-за невозможности носить зубные протезы во время лечения и болей, сопровождающих прием пищи.

Некоторые авторы отмечают, что сосание лимоннокислых леденцов усиливает саливацию. По данным И.Ф. Ромачевой положительным эффектом при выраженных явлениях сухости в полости рта обладают растворы йодида калия (2-3%), применяемые внутрь и растворы соляной и лимонной кислоты в виде холодных примочек [126].

Но даже применение таких простых рекомендаций сопряжено с рядом трудностей, так как эффект от них быстро проходящий, а применение должно быть частым. Более того, многие пациенты, получающие лучевую терапию по поводу новообразований в области головы и шеи, не могут применять вещества содержащие кислоты из-за их раздражающего действия на слизистую оболочку, чувствительность которой и так повышена в результате проявления местных лучевых реакций.

Уменьшение гипосаливации было отмечено при применении вибромассажа малых слюнных желез [139], мануальной и артикулярной рефлексотерапии больших слюнных желез [134,160,166].

Успешным оказалось использование аппликаций медицинских пиявок (*Hirudo medicinalis*) на область слюнных желез у 62% участвовавших в эксперименте больных с воспалительными и дистрофическими заболеваниями слюнных желез. Пораженные слюнные железы уменьшались в размерах, исчезали боли в них, чувство дискомфорта, сухости в полости рта. Достигнутая в процессе лечения клиническая ремиссия процесса была длительной, при этом отмечалось улучшение самочувствия, настроения, нормализовался сон, повышалась работоспособность, снижалось артериальное давление. Однако использование данной методики у больных с синдромом Шегрена приводило к обострению воспалительного процесса в железах и ухудшению общего самочувствия [1-3,120,121].

Наиболее широко в литературе представлены фармакологические методы регуляции слюноотделения. Пилокарпина гидрохлорид был рекомендован к применению более ста лет назад. Этот препарат был и остается самым эффективным среди системных стимуляторов у больных с ксеростомией при наличии остаточной функции слюнных желез. Являясь парасимпатомиметиком, пилокарпин стимулирует секрецию всех экзокринных желез и при его применении наблюдается повышенная потливость и мочевыделение. Эти побочные эффекты достаточно хорошо переносились больными с гипофункцией слюнных желез, а со стороны сердечно-сосудистой системы никаких существенных изменений у них отмечено не было. В последние десять-пятнадцать лет было проведено большое количество исследований действия пилокарпина на секрецию слюнных желез, определены дозы применения препарата (5-10 мг на прием, три раза в день) и получены достоверные субъективные и объективные данные увеличения слюноотделения у больных с постлучевой гипофункцией слюнных желез и при болезни Шегрена [112,124,158,171,183,199,203,206-208,218,219,238,252,255].

Одними из первых применили пилокарпина гидрохлорид для лечения ксеростомии И.Ф. Ромачева, Е.Н. Саксонова, 1959, С.А. Аббакумов, И.П. Аллилуев, 1971. Существенное увеличение слюноотделения у пациентов с синдромом Шегрена под влиянием этого же препарата выявил N.L. Rhodus, 1997, как за счет лабиальной секреции, так и за счет остальных слюнных желез. Однако большинство авторов отмечают эффективность лечения пилокарпином лишь на ранних стадиях заболевания [74].

D.D. Halmar, D.E. Schuller, S. Emerton et al, 1996, предложили использовать пилокарпина гидрохлорид в виде леденцов и пастилок [199]. В настоящее время фирмой «CSC» выпускаются таблетки для лечения ксеростомии Salagen, содержащие 5 мг пилокарпина гидрохлорида.

P.C. Fox, 1997, методом опроса больных с гипосаливацией сравнивал действие искусственной слюны, воды и пилокарпина [187]. Подобные исследования были проведены A.N. Davies и C. Daniels, 1994, на 12 пациентах с постлучевой гипосаливацией. В результате все пациенты отдали предпочтение пилокарпину. Однако мнения опрошенных в 1998г. теми же авторами пациентов разделились: 50% - за прием пилокарпина, 50% - хотели бы и в дальнейшем применять искусственную слюну «Orthana» (содержащую муцин) из-за удобной, в виде спрея, упаковки [177].

Есть данные, что пилокарпин понижает чувствительность ацинарных клеток слюнных желез к лучевому воздействию и может быть применен как профилактическое средство еще на ранних этапах радиологического лечения [168].

Необходимо отметить, что гипосаливация в большинстве случаев имеет хроническое течение и требует длительного лечения, а последствия длительного применения пилокарпина на состояние слюнных желез и всего организма остаются неясными – все исследования ограничивались наблюдениями в течение двух недель – шести месяцев. По мнению А.В.

Шумского, длительное применение пилокарпина ведет к атрофии слюнных желез [154]. Остается открытым вопрос о взаимодействии пилокарпина гидрохлорида с другими лекарственными средствами и определении группы риска, ограничивающей применение этого препарата.

Еще одним из распространенных методов лечения является применение ингибитора холинэстеразы галантамина. Г.А. Васильев, И.Ф. Ромачева, А.Г. Кац, А.Т. Фролова отмечали значительное субъективное улучшение состояния у 30 из 46 больных под влиянием ежедневных подкожных инъекций галантамина в дозе 1 мл 0,5% раствора [74].

По данным И.В. Вакуленко и Е.В. Карук [36] для уменьшения гипосаливации возможно использование внутрижелудочного фонофореза ксантинола никотината, но этот препарат, расширяя периферические сосуды и уменьшая вязкость слюны, повышает артериальное давление.

Электрофорез террилитина или лизоцима [55] или лимфотропное их введение [154] приводит к усилению слюноотделения, за счет их протеолитической активности.

Л.М. Палий, Т.П. Матвейков, Н.Ф. Сорока, 1987, успешно применяли ингибитор протеаз – контрикал, который увеличивал секрецию слюнных желез при болезни Шегрена [102].

В зарубежной литературе имеются данные о применении препарата Salix (стимулирующие слюновыделение таблетки) для лечения ксеростомии у пациентов с радиационно-индуцированной ксеростомией. Авторы отмечают статистически достоверное уменьшение сухости во рту, улучшение общего состояния слизистой, облегчение приема пищи и сна у таких больных [74].

Работа над поиском средств патогенетической терапии при лечении радиационно-индуцированной ксеростомии привела к применению для лечения таких больных "Амифостина" (Amifostine), который представляет собой тиофосфат, оказывающий защитное действие на клетки, не

вовлеченные в опухолевый рост от цитотоксических эффектов ДНК-связывающих химиотерапевтических средств. R. Nagler, Y. Marmary сообщают о применении цинк-дисферриоксамина (Zn-DFO) как мощнейшего протективного вещества против радиационно-индуцированных повреждений клеток эпителия слюнных желез за счет разрыва цепи окислительно-восстановительных реакций с активными ионами металлов. Указанные два средства предотвращают развитие радиационно-индуцированных повреждений тканей полости рта [164].

Несмотря на имеющийся арсенал методов общего воздействия на организм пациентов с ксеростомией не теряют своей актуальности приемы симптоматической (заместительной) терапии [74]. При отсутствии естественной саливации применяются заменители слюны (гидрофилизирующие растворы), часто называемые искусственной слюной. Данное название в большой степени условно, так как до настоящего времени не удастся создать такой раствор, который бы был идентичен нативной слюне.

Некоторые авторы предлагают использовать в качестве заменителя слюны аутовакцину, т.е. взятую до облучения стимулированную слюну. Обработанная бета излучением, лиофилизатом и хлоргексидином, она сохраняет свои защитные свойства и может быть использована после лучевого лечения [195,245].

В настоящее время в заместителях слюны чаще всего используются следующие полимеры:

Мтилцеллюлоза («Бенсилол», «Orthana»);

Карбоксиметилцеллюлоза («СМС»);

Гидроксипропилметилцеллюлоза («Methocel»).

G. Regellink, A. Vissink, H. Reintsema, 1998, предложили новый состав заместителя на полиглицерилметакрилате («Oral Balance») [237]. Исследования, проводимые в этой области за рубежом, привели к созданию

фирмой Laclede, Inc., (США) группы препаратов по программе Biotene, предназначенных для симптоматического лечения пациентов с практически любыми формами ксеростомии. На сегодняшний день Laclede одна из крупнейших научно-исследовательских компаний, проводящих разработки для таких корпораций, как 3М, Орал Б и другие. Одно из интересных направлений, по которым работает Laclede, это средства, повышающие защитно-приспособительные факторы полости рта, в частности, слюны при целом ряде заболеваний. Данные препараты фирмы Laclede (сертификаты соответствия №.№ РОСС US. ПК 06.В 03339\03340) показали достаточную клиническую эффективность у пациентов с ксеростомией, подтвержденную микробиологическими и биохимическими данными.

Биоферментная система Biotene включает в себя зубную пасту, содержащую три фермента слюны - лактопероксидазу, оксидазу глюкозы и лизоцим, повышающие собственные защитные свойства слюны; средство для полоскания полости рта (алкогольнесодержащее средство), которое так же содержит ферменты слюны, уменьшающие количество болезнетворных бактерий; увлажняющий гель Oral Balance длительного действия для смазывания и защиты сухих поверхностей слизистой оболочки полости рта от раздражения; стоматологическую жевательную резинку, стимулирующую слюновыделение и уменьшающую содержание сахара во рту; зубную щетку повышенной мягкости [74]. Принцип этой системы – использование механизмов защиты самого организма для борьбы с болезнью. Фактически эта система была разработана для частичного восстановления антимикробных свойств человеческой слюны у пациентов с гипосаливацией или ксеростомией. Эта идея казалась очень жизнеспособной: добавить антимикробную систему физиологической слюны в полость рта, которая испытывает недостаток в обеспечении слюной защитных свойств.

В нашей стране разработан раствор для гидрофилизации слизистой оболочки слизистой оболочки полости рта на метилцеллюлозной основе, получивший название «Бенсилол». Увлажняющий эффект этого раствора держится во рту до трех часов [52,53,74,119]. К сожалению, широкого распространения этот препарат в силу ряда, в том числе и технологических проблем не получил.

В Уральской государственной медицинской академии проводилось исследование эффективности разработанного там же лечебно-профилактического ополаскивателя полости рта «Экзотика». Этот препарат, по данным Балян Л.Н. (2002) позволяет улучшить состояние органов полости рта у больных с ксеростомией. Применение ополаскивателя позволяет снизить индекс гигиены в 2,5 раза; РМА в 2 раза; ИК - в 1,5 раза. Ополаскиватель "Экзотика" является эффективным средством для длительного увлажнения слизистой полости рта. После его применения наблюдается тенденция к увеличению слюноотделения (на 20% относительно исходного уровня) и улучшение качества жизни больных с ксеростомией.

S. Karnad, 1996, путем опроса выяснял терапевтический эффект искусственных заменителей слюны «СМС» и «Methocel». По времени задержки в полости рта и частоте применения большинством пациентов лучшим был признан «Methocel» [213].

Многие авторы проводили сравнение между различными заменителями слюны и все пациенты отмечали, что лучшими являются те, что содержат муцин «Orthana» [213,214,247,253]. Исследования показали, что муцин содержащие заменители по реологическим свойствам и смачивающей способности ближе всего к нативной слюне человека [205,247,253].

R.S. Matthews et al, 1986, исследовали воздействие муцин содержащей искусственной слюны на микрофлору полости рта при ксеростомии и определили, что она не оказывает сколько-нибудь значимого эффекта на

количество и жизнеспособность потенциально кислой микрофлоры (лактобактерии, грибы) в полости рта [224].

W.A. Van der Reijden, V.J. Buijs, J.J. Damen, 1997, изучали влияние некоторых полимеров (полиакриловой кислоты, карбоксиметилцеллюлозы, гидроксиэтилцеллюлозы и др.) на возможность их применения в заместителях слюны и определения кариесозащитных свойств. Кроме метакриловой кислоты все полимеры уменьшали деминерализацию эмали, хотя механизм такого действия полимеров авторы объяснить не смогли [253].

Многие авторы посвятили свои работы профилактической стратегии и управлению (менеджменту) ксеростомией и ее осложнениями. Зная те изменения, которые происходят в полости рта при ксеростомии можно прогнозировать и приспосабливать профилактику и лечение каждого пациента, также тип и объем стоматологических услуг в будущем [17,18,161,168,169,176,215,226,244]. Все авторы отмечают необходимость тесного взаимодействия врачей радиологов и стоматологов на всех этапах лучевого лечения.

Профилактику и лечение местных лучевых реакций и повреждений со стороны челюстно-лицевой области начинают до лучевой терапии. Наиболее важным моментом является санация полости рта. На момент начала облучения пациента информируют о возможных побочных действиях лучевой терапии, мотивируют его личную гигиену полости рта и правильный рацион, предупреждают о необходимости избегать приема сахаросодержащих напитков и продуктов в промежутках между едой. Для увлажнения слизистой полости рта рекомендуют использовать питьевую воду. В течение всего процесса лечения проводится симптоматическая терапия проявлений радиомукозита. Использование съемных протезов ограничивают во избежание дополнительного травмирования слизистой [8,40,78,107].

Наряду с этим в процессе лечения врач-радиолог должен использовать целый ряд различных технических приспособлений и устройств, позволяющих оптимизировать дозное распределение в облучаемых тканях в сторону увеличения поглощенных доз в опухоли (экранирующие свинцовые блоки и свинцовые клиновидные фильтры). Это обеспечит дополнительную защиту здоровых тканей [107].

В постлучевом периоде, учитывая высокую степень риска поражаемости кариесом при ксеростомии, больным может быть рекомендована защита зубов штампованными коронками, замена пломб из амальгамы или цемента на пломбы из гибридных композиционных материалов. Показана обработка зубов фторсодержащими герметиками или фтор гелями. [4,69,91,123,150,165,190,192,220,234]. Применение специализированных зубных паст, содержащих антибактериальный компонент на основе геля, способствует появлению чувства комфорта у больных с ксеростомией на непродолжительное время и улучшает гигиену полости рта [47,96,98,243].

Для лечения кандидоза местно используются мази клотримазола, ламизила, кетоконазола, атрициклина, орошение полости рта растворами гидрокарбоната натрия, иодиола и другими фунгистатическими препаратами [154].

При необходимости назначают противовоспалительные препараты. Лучшим из них считается метилурацил. Он, обладая широким спектром действия, способствует регенерации поврежденных тканей [50,52,104,143]. Хороший эффект отмечается при применении препарата «ЭНКАД», обладающего противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами [109,112,115].

Из антисептических препаратов предпочтение следует отдавать растворам хлоргексидина, корсодила, листерина, цилидола, так как они обладают высокой антибактериальной активностью в отношении микрофлоры полости рта [27,112,179,184,204,222]. При полном

прекращении слюноотделения пациенту рекомендуют каждые 3 месяца применять хлоргексидин в виде 1% геля для уничтожения кариесогенных бактерий. Для этого можно использовать индивидуальную ложку. Процедуру производят в течение 2 суток 6 раз в день по 5 мин [25]. Хорошие результаты были получены при применении растворимых лечебных пленок с дикаином, хлоргексидином, канамицином, дексаметазоном [56,57,62,142].

При использовании растворов для полоскания полости рта или других форм антимикробных средств надо отдавать себе отчет, что наряду с положительным действием применение этих средств (особенно длительное, бессистемное) может привести к нарушению микробиоценоза полости рта с развитием дисбиотических нарушений [146].

Для снятия болевого симптома предлагается использование 10% эмульсии анестзина в стерильном масле, тримекаин и пиромекаин в форме мазей [53,68,104]. При лечении язв, трещин показано применение кератопластиков – масла шиповника, облепихи, прополис, солкосерил и другие [11].

Мази на вазелиново-ланолиновой основе при ксеростомии не могут применяться, так как плохо намазываются и смываются. Желательно использование мазей на гидрофильной основе (натрий карбоксиметилцеллюлоза, метилцеллюлоза) [50,53].

Пристальное наблюдение за состоянием области поражения раком продолжается в течение 5 лет, а за состоянием полости рта и зубов должно осуществляться пожизненно. Оно должно включать периодические осмотры (4 раза в год), санацию полости рта, фторо- и диетотерапию. Наблюдение за больными после лучевой терапии и их лечение должны быть тщательно продуманными и мотивированными. Хороший контакт между пациентом, врачом онкологом и стоматологом – залог успеха комплексного лечения больных [78].

Таким образом, гипосаливация (ксеростомия) является важным фактором, который необходимо учитывать при планировании и проведении лучевого лечения по поводу онкопатологии головы и шеи. Являясь результатом лучевого воздействия на слюнные железы, ксеростомия усугубляет течение местных лучевых реакций в полости рта, что нередко ограничивает возможности противоопухолевой терапии. После окончания лучевого лечения гипосаливация ведет в числе прочих причин к развитию активного множественного кариеса и воспалительно-дистрофических изменений в слизистой оболочке полости рта.

В то же время, проявления радиационно-индуцированной ксеростомии в постлучевом периоде изучены мало. Влияние её на качество жизни больных в специальной литературе практически не освещено.

Требует дальнейшей разработки вопрос реабилитации пациентов с лучевыми поражениями слюнных желез. Далеко не все из предлагающихся способов борьбы с сухостью полости рта могут быть использованы для лечения пациентов с подвергшимися лучевому воздействию органами и тканями челюстно-лицевой области.

Исследование этих вопросов легло в основу настоящей работы.

Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Общая характеристика больных. Для выполнения поставленных задач, в период с 2003 по 2005г., на базе Тюменского онкологического диспансера, нами проведено обследование и диспансерное наблюдение 68 онкологических больных (38 женщин и 30 мужчин) с ксеростомией различной степени выраженности. Все обследованные пациенты состоят на диспансерном онкологическом учете, диагноз злокачественного новообразования подтвержден у них морфологически (таблица 2.1). Каждый больной из группы наблюдения проходил ранее лучевое или комбинированное противоопухолевое лечение (хирургическое и лучевое). Время, прошедшее после окончания лучевого лечения – не менее 6 месяцев. При проведении хирургического этапа комбинированной терапии вмешательств на слюнных железах не производилось, количество, и объем больших слюнных желез у этих пациентов соответствовали норме. У всех отсутствовали жалобы на сухость в полости рта до начала специального лечения в ООД. На момент проведения исследования у больных не наблюдалось признаков наличия тяжелой соматической патологии.

Как видно из представленной таблицы нас интересовали больные с локализацией ЗНО в области головы и шеи. Практически половина всех пациентов (48,53%), предъявлявших жалобы на сухость в полости рта после завершения противоопухолевого лечения, имела основной диагноз рак щитовидной железы. Ксеростомия у данных больных усугублялась приемом в послеоперационном периоде больших доз L-тироксина (супрессивная гормонотерапия) и носила более выраженный характер.

Больные с раком гортани и различных отделов глотки составили 25% от всех обследованных. На оставшиеся 26,47% пришлось пациенты с опухолями других локализаций.

Таблица 2.1 - Распределение больных по локализации опухолевого процесса

Локализация опухоли	Количество больных	% от общего числа обследованных
Щитовидная железа	33	48,53
Гортань	10	14,7
Глотка (все отделы)	7	10,29
Слизистая оболочка полости рта	3	4,4
Язык (все отделы)	3	4,4
Небная миндалина	3	4,4
Мягкое небо	4	5,88
Прочие локализации	5	7,35

Состав больных по возрасту и полу представлен в таблице 2.2. Средний возраст женщин составил 50,16, а мужчин – 53,4 лет. Женщин среди обследованных оказалось несколько больше, чем мужчин – 38 (55,88%) и 30 (44,12%) соответственно. При этом наибольшее число женщин – 20 (52,63%) было в возрасте 50 лет и старше, несколько меньше – 16 (42,11%) – пришлось на возрастную категорию от 30 до 50 лет.

Таблица 2.2 - Распределение больных по возрасту и полу

Пол	Количество больных	Средний возраст в годах	Распределение по возрасту		
			до 30 лет	30 - 50	50 лет и старше
Мужской	30	53,4	2	4	24
Женский	38	50,16	2	16	20
Всего	68	51,59	4	20	44

У мужчин распределение по возрасту отличалось тем, что основное их количество – 24 (80%) было в возрастной группе 50 лет и старше. Пациентов моложе 50 лет оказалось всего 6 человек (20%).

Обследованные больные были разделены на 3 группы. Основным критерием при этом была степень выраженности ксеростомии, так как она является главным симптомом заболевания.

В первую группу вошли пациенты со слабо выраженными проявлениями ксеростомии, во вторую – с выраженными проявлениями и в третью – с сильно выраженными. Слабо выраженная ксеростомия была выявлена у 30 человек (44,12%). Больных с выраженной и сильно выраженной ксеростомией оказалось равное количество – по 19 человек (27,94%).

Методика проведения противоопухолевой лучевой терапии. Всем обследованным больным ранее проводилась дистанционная гамма-терапия (ДГТ) на аппаратах АГАТ-С и РОКУС-АМ.

Облучение проводилось с лечебной и профилактической целью, расщепленным курсом, с классическим фракционированием дозы – по 2 Гр пять раз в неделю. Лечение проходило в два этапа (полный курс) с суммарной очаговой дозой (СОД) 40 Гр на первый этап и 20 Гр на второй. Расстояние до источника питания - 75 см. Поля облучения определялись локализацией первичной опухоли с учетом необходимости подведения максимальной дозы к опухолевому очагу и возможного минимального воздействия на здоровые органы и ткани. Перерыв между этапами составлял 3 недели.

При проведении послеоперационного курса гамма-терапии СОД составляла 40-50 Гр и лечение было одноэтапное.

В зону облучения у больных включался первичный опухолевый очаг (при проведении комбинированного лечения – ложе опухоли) и зоны регионарного метастазирования. При этом в область лучевого воздействия попадали большие слюнные железы. Поднижнечелюстные железы

облучались полностью, а площадь облучения ткани околоушных желез определялась локализацией первичного очага (90-100% от площади при опухолях верхней челюсти, мягкого нёба, носоглотки и 30-40% при опухолях гортани, гортаноглотки, щитовидной железы). Суммарная очаговая доза, полученная пациентами при прохождении ДГТ – не менее 40 Гр (от 40 до 65 Гр).

Характеристика контрольной группы. С целью проведения сравнительного анализа полученных во время обследования больных результатов нами была набрана контрольная группа из 30 человек (15 женщин и 15 мужчин). В группу включались обратившиеся на консультацию в поликлинику Тюменского областного онкодиспансера пациенты. Предъявлявшиеся при этом требования были следующие: возраст от 45 до 55 лет; отсутствие жалоб на чувство сухости в полости рта; наличие у больного всех слюнных желез; отсутствие в анамнезе лучевого лечения по поводу опухолей головы и шеи; отсутствие явных признаков острых и хронических заболеваний слюнных желез; отсутствие на момент обращения онкопатологии органов головы и шеи.

Методы обследования. Комплексное обследование больных с заболеваниями слюнных желез должно включать в себя, помимо клинических приемов, следующие специальные методики: сиалометрия, ультразвуковое, рентгеновское (сиалография) и радионуклидное (статическая и динамическая сиалосцинтиграфия) исследования. Особое значение в выборе данных методов имеет их взаимное дополнение [41,42,63,75,78,144,145,155].

В своей работе мы использовали общие (анамнез, осмотр, пальпация,), специальные (качественный анализ секрета слюнных желез, определение вязкости слюны, сиалометрия, динамическая сиалосцинтиграфия, оценка распространенности кариеса и определение индексов КПУ, индекса гигиены по методу Ю.А. Федорова и В.В. Володкиной и индекса гингивита

РМА), лабораторные (определение гемоглобина, лейкоцитов, СОЭ, определение рН слюны) и социологические (анкетирование) методы обследования больных (таблица 2.3).

Таблица 2.3 - Методы исследования больных с проявлениями постлучевой сиалопатии

Показатели	Количество больных с ксеростомией			Всего больных	% от общего числа
	Слабо выраженной	Выраженной	Сильно выраженной		
Оценка местного статуса	27	18	19	64	94,12
Определение индексов КПУ, гигиены и РМА	27	18	19	64	94,12
Сиалометрия	27	18	19	64	94,12
Качественный анализ секрета	27	18	19	64	94,12
Оценка вязкости смешанной слюны	27	18	19	64	94,12
рН-метрия смешанной слюны	27	18	19	64	94,12
Динамическая сиалосцинтиграфия	0	0	10	10	14,7
Клиническое обследование	27	18	19	64	94,12
Анкетирование	30	19	19	68	100

Обследование больных начинали с выявления жалоб и сбора анамнеза заболевания. Жалобы больного рассматривались в хронологическом порядке. Выяснялось, на каком этапе специального противоопухолевого

лечения появлялись первые симптомы заболевания, отмечалось ли уменьшение симптоматики с течением времени.

С момента первого обращения больного обращалось внимание на симметрию лица, наличие припухлости в области одной или нескольких слюнных желез, состояние кожи над ними. После внешнего осмотра приступали к пальпации. Путем ощупывания определяли консистенцию железы, её размеры, наличие болезненности. С помощью легкого массирования тканей над железой и по ходу протока убеждались в характере выделяемого железой секрета.

Полость рта осматривалась по общепринятой методике. Результаты стоматологического осмотра использовались для определения распространенности кариеса у наших пациентов и индекса КПУ зубов (КПУ (з)).

Оценка местного статуса проведена у 64 больных (94,12%). Местные изменения мы оценивали по схеме обследования, предложенной А.В. Щипским и В.В. Афанасьевым в практическом руководстве «Диагностика хронических заболеваний слюнных желез с помощью дифференциально-диагностического алгоритма» (М., 2001). Основу метода составляет видеоизмененная и адаптированная к целям нашего исследования вторая часть диагностической анкеты, разработанной В.В. Афанасьевым (1993) [155].

Сиалометрия проводилась путем сплевывания в течение 10 минут утром, натощак, между 9 и 10 часами. В норме за 10 мин. выделяется 4,1 мл смешанной слюны. Использование методик, связанных с катетеризацией выводных протоков желез оказалось затруднительным или даже невозможным, в связи с изменением качества и количества слюны.

Определение и оценка индекса гигиены Федорова-Володкиной и индекса гингивита РМА производилось одновременно. Использовалась классическая методика.

Динамическая сцинтиграфия проводилась нами совместно с заведующим отделением радиоизотопной диагностики Тюменского кардиоцентра Д.В. Теффенбергом по методике А.Г. Приходько и И.Н. Сорокина, 1987. Принцип исследования основан на сцинтиграфической регистрации поглощения и выведения секреторными клетками слюнных желез Tc^{99m} -пертехнетата.

Для проведения исследования использовали Tc^{99m} -пертехнетат, который вводят внутривенно активностью 120 – 200 МБк. Лучевая нагрузка при введении указанных активностей РФП на критический орган (щитовидная железа) составляет 30-50 мЗв, на все тело 3-5 мЗв. Сцинтиграфия осуществлялась с помощью гамма-камеры фирмы «TECHNICARE» (США), оснащенной компьютерной системой обработки данных.

Исследование проводилось в положении больного лежа на спине. Детектор гамма камеры устанавливали таким образом, чтобы его центр совпадал с переносицей пациента. После внутривенного введения РФП производилась динамическая запись процесса накопления индикатора в слюнных железах и выведения его в полость рта с экспозицией кадра равной 30 секундам. Продолжительность исследования 30 минут. На 20 минуте после введения Tc^{99m} -пертехнетата для стимуляции слюноотделения пациенту, не изменяя его положения под детектором гамма-камеры, давали под язык 1г аскорбиновой кислоты. В процессе исследования получали 3 сцинтиграммы слюнных желез: на 5 минуте, на 20 минуте (до приема стимулятора) и на 25 минуте после введения РФП. После окончания исследования на дисплее анализатора производилось выделение 5 «зон интереса», включающих в себя околоушные и подчелюстные слюнные железы с обеих сторон и область ротовой полости.

Секреторно-экскреторную функцию слюнных желез оценивали на основании анализа радиосиалограмм, полученных в процессе компьютерной обработки сцинтиграфического изображения (рисунок 2.1).

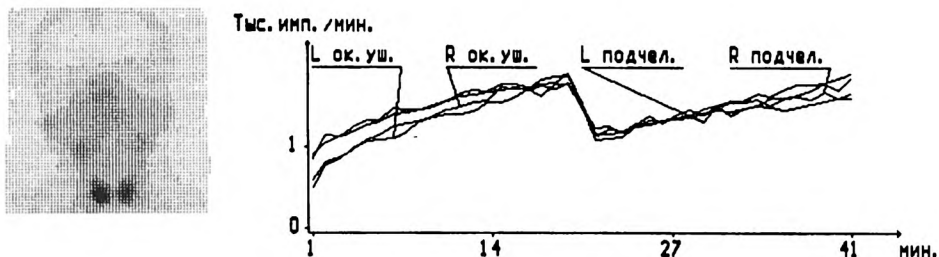


Рисунок 2.1. Сцинтиграфическое изображение и радиосиалограмма нормально функционирующих слюнных желез

На получаемых сцинтиграммах в передней прямой проекции околоушные и подчелюстные слюнные железы представлены симметрично расположенными зонами накопления РФП. Околоушные слюнные железы имеют овальную форму, четкие контуры и равномерную интенсивность. Ниже и медиальнее околоушных желез визуализируются поднижнечелюстные слюнные железы, имеющие округлую форму и четкие контуры. Уровень накопления РФП в поднижнечелюстных слюнных железах ниже, чем в околоушных на 20-30%, распределение в них индикатора равномерное.

На кривых активность—время, зарегистрированных в области слюнных желез выделяли следующие фазы функционального исследования:

1. Сосудистая фаза – после внутривенного введения радиофармпрепарат поступает в кровеносные сосуды железы, что выражается в крутом подъеме кривой радиоактивности органа.

2. Секреторная фаза – концентрация РФП постепенно повышается вследствие накопления препарата в паренхиме железы.

3. Фаза равновесия – кривая накопления пертехнетата выходит на плато, что обусловлено одинаковой скоростью секреции и экскреции РФП слюнными железами.

4. Фаза экскреции – после приема стимулятора слюноотделения наблюдается резкое снижение радиоактивности слюнной железы, связанное с выделением Tc^{99m} -пертехнетата со слюной в полость рта.

На каждой кривой подсчитывали время максимального накопления радиоактивности (T_{max}), время максимального падения радиоактивности (T_{max} падения) и процент максимального падения радиоактивности (МПП %).

Количественную оценку данных радиосиалографии проводили с помощью следующих показателей:

1. Коэффициент секреторной активности (КСА) – отношение числа импульсов, регистрируемых в «зоне интереса» на 6 минуте к числу импульсов, регистрируемых на 3 минуте. Этот показатель характеризует активность процесса секреции слюны на первых минутах после введения РФП.

2. Коэффициент концентрации (КК) – отношение числа импульсов, регистрируемых при максимальном накоплении Tc^{99m} -пертехнетата в слюнной железе к числу импульсов, зарегистрированных на 3-й минуте. Этот показатель характеризует секреторную функцию слюнных желез в конце фазы секреции.

3. Время наступления плато (T).

4. Коэффициент экскреции (КЭ) – отношение числа импульсов; зарегистрированных после приема стимуляторов слюноотделения к числу импульсов в «зоне интереса» на 3 минуте. Этот показатель характеризует выделительную функцию слюнных желез.

5. Секреторно-экскреторный коэффициент (СЭК) – рассчитывают по формуле: $СЭК = \frac{K_{max} - B}{K_{max}} \times 100\%$, где K_{max} – число импульсов, зарегистрированных в конце фазы секреции; B – число импульсов, зарегистрированных после стимуляции слюноотделения.

Этот показатель выражает в процентах секреторно-эксекреторные взаимоотношения функционирующей слюнной железы.

В норме показатели для околоушных слюнных желез составляют: КСА – 1,21 - 1,26; КК – 1,44 - 1,6; Т – 13 - 17 минут; КЭ – 0,99 - 1,02; СЭК – 43,2% - 47,6%.

Качественный анализ секрета, цвет и прозрачность, а также наличие видимых включений определялись в секрете визуально. Для определения pH слюны использовалась бумага индикаторная универсальная pH 1-10. По данным Е.В. Боровского и В.К. Леонтьева (2001) pH слюны в норме составляет $7,25 \pm 0,025$ у кариесрезистентных лиц и $7,06 \pm 0,026$ у лиц подверженных кариесу.

Вязкость слюны определяли при помощи зубоветрабного шпателя. Прикладывая рабочую поверхность шпателя к капле секрета, находящейся на предметном стекле, а затем, приподнимая шпатель, обращали внимание на характер разъединения двух поверхностей (стекла и металла) во влажной среде. При легком отрыве шпателя от стекла, когда между обеими поверхностями не появлялось слизистых тяжей, обрывающихся на расстоянии 5-10 мм от поверхности стекла, вязкость считали повышенной (+). Когда капля секрета при разъединении поверхностей шпателя и стекла широким тяжом поднималась вверх за шпателем, вязкость считали резко повышенной (++).

Оценка степени влияния на качество жизни больного постлучевой ксеростомии производилась методом анкетирования больных. В этом исследовании мы попытались отобразить влияние изучаемой патологии (через субъективное восприятие состояния здоровья самим пациентом) на следующие показатели: уровень функциональных способностей больного; уровень психологического дистресса или благополучия; степень влияния нарушений здоровья на его социальное функционирование (выполнение

социальных ролей). Таким образом, нами была предложена частная методика определения качества жизни.

Анкетирование проводилось непосредственно перед объективным обследованием пациента. Заполнение анкеты выполнялось больным самостоятельно. При необходимости пациент получал разъяснения, касающиеся того или иного пункта анкеты.

Анкета состоит из трех частей (образец анкеты представлен ниже): паспортной части, таблицы-вопросника и критериев, позволяющих интерпретировать данные опроса.

В таблицу-вопросник входят 15 вопросов, ответы на которые позволяют произвести оценку степени отрицательного влияния ксеростомии, вызванной лучевым повреждением слюнных желез на качество жизни пациента.

Вопросы располагаются в таблице вертикально. Горизонтально располагается 5-ти бальная шкала от 0 до 5, по которой проводится оценка степени влияния патологии на качество жизни. Каждому вопросу соответствует 2 варианта ответа (да, нет). Каждому варианту ответа соответствует балл, свой для каждого вопроса. Этот балл записывается в чистую вертикальную графу, напротив соответствующего вопроса¹. Для оценки ответа на вопрос № 7 принимается то количество баллов, которое укажет сам пациент. Затем все баллы суммируются. Максимально возможное их количество – 30. Степень отрицательного влияния сухости в полости рта на качество жизни соответствует следующим значениям:

- От 0 до 9 баллов - отсутствие отрицательного влияния или низкий его уровень
- От 10 до 19 баллов – средний уровень отрицательного влияния
- От 20 до 30 баллов – высокий уровень отрицательного влияния

¹ У больных с локализацией опухолевого очага в гортани и гортаноглотке влияние РИК на качество речи не оценивается.

Анкета

**Влияние ксеростомии при лучевых поражениях слюнных желез
на качество жизни больных**

Таблица – вопросник

Ф.И.О. _____

Возраст _____

Диагноз _____

Пол _____

Вопрос	Баллы	0	1	2	3	4	5
Беспокоит ли Вас сухость в полости рта?		Нет	Да				
Беспокоила ли Вас сухость в полости рта до начала лучевого лечения?		Да	Нет				
Сопровождается ли сухость в полости рта болью или жжением в слизистой?		Нет		Да			
Изменились ли после окончания лучевого лечения вкус, вязкость слюны?		Нет	Да				
Отмечаете ли Вы постоянную фиксацию внимания к сухости в полости рта и связанному с ней ощущению дискомфорта		Нет			Да		

Продолжение таблицы-вопросника

Вопрос	Баллы	0	1	2	3	4	5
Ощущение сухости в полости рта у Вас носит преходящий характер и не вызывает постоянной фиксации внимания?		Нет		Да			
Оцените по пятибалльной шкале степень выраженности дискомфорта			1	2	3	4	5
Отмечаете ли Вы ухудшение сна, связанное с сухостью в полости рта?		Нет		Да			
Оказывает ли влияние сухость в полости рта на качество речи?		Нет		Да			
Является ли сухость в полости рта причиной (или одной из причин) повышенной утомляемости?		Нет		Да			
Является ли сухость в полости рта фактором, затрудняющим Вашу профессиональную деятельность?		Нет			Да		
Является ли сухость в полости рта причиной ухудшения настроения или фактором, способствующим этому?		Нет			Да		

Продолжение таблицы-вопросника

Вопрос	Баллы	0	1	2	3	4	5
Обращались ли Вы по поводу сухости в полости рта к стоматологу или к другим врачам?		Нет	Да				
Проводилось ли Вам лечение по поводу сухости в полости рта?		Да	Нет				
Использовали ли Вы какие-либо методы самостоятельного лечения сухости в полости рта?		Нет	Да				
Сумма баллов		Заключение:					

Методы терапии ксеростомии. Для лечения ксеростомии нами использовался метод медикаментозной стимуляции слюноотделения, и проводилось увлажняющее лечение.

Для увлажняющего лечения использовался гель заменитель слюны Oral Balance (компонент системы препаратов «Biotene», предназначенной для ухода за полостью рта у больных с явлениями ксеростомии). Это прозрачный гель, действующий около 8 часов, т.е. почти весь период сна. Кроме увлажнителя гель содержит лактопероксидазу, оксидазу глюкозы (ферменты, которые содержатся в естественной слюне) и ксилитол [74]. Наличие ферментов обуславливает антимикробные свойства геля. Лактопероксидаза – наиболее важный антибактериальный элемент. Защита ротовой полости с помощью этого фермента осуществляется двумя путями: стимуляцией роста полезных бактерий и ингибированием роста патогенных.

Oral Balance назначался пациентам в соответствии с рекомендациями, указанными в инструкции по применению (1 - 2 см столбика геля, выдавливаемого из тюбика, наносились на язык и затем распределялись языком по всей полости рта). Учитывая, что производитель геля в инструкции по применению не указывает кратность приема препарата частоту его использования каждый пациент определял для себя сам. Она зависела от времени появления чувства дискомфорта в полости рта, вызванного ксеростомией.

Стимуляцию функции слюнных желез мы проводили пилокарпина гидрохлоридом. Использовался 1% его раствор (глазные капли). Препарат назначался в дозировке: 5 мг 3 раза в день (по 7 – 8 капель (0,5 мл) сублингвально). При этом учитывались анамнестические данные – больные опрашивались на предмет выявления наличия глаукомы, бронхиальной астмы.

Для оценки эффективности лечения нами была разработана специальная анкета (образец анкеты представлен ниже).

Анкета

Оценка эффективности лечения ксеростомии у больных с лучевыми повреждениями слюнных желез

1. Каким из перечисленных средств Вы пользуетесь?

- а) пилокарпина гидрохлорид
- б) искусственная слюна «Oral Balance»
- в) вода
- г) другие
- д) ничего

2. Эффективно ли на Ваш взгляд это средство?

- а) да
- б) нет
- в) затрудняюсь ответить

3. В течение какого времени сохраняется увлажняющий эффект в полости рта (укажите в часах)

4. Не вызывает ли у Вас использование указанного средства неприятных ощущений?

- а) да (если да – укажите какие _____)
б) нет

5. С какой частотой вы обрабатываете полость рта указанным средством?

- а) 1 – 2 раза за день
б) 2 – 4 раза за день
в) более 4 раз за день (укажите сколько раз _____)
г) на ночь.

Данная анкета заполнялась пациентами во время контрольного осмотра, назначавшегося им спустя 3-4 недели после начала лечения.

Кроме того, во время контрольной явки больного повторно производилась оценка состояния слизистой оболочки полости рта, исследовались вязкость и pH свободной ротовой жидкости, проводилось определение индекса гигиены и индекса гингивита. Динамику со стороны показателей качества жизни выявляли, сравнивая результаты анкетирования (по описанной ранее методике) до и после лечения.

Формализация и статистическая обработка полученных данных.

Для формализации полученных данных была разработана специальная карта мониторинга больных. Результаты исследований и лечения больных систематизировались и подвергались компьютерной обработке в программе Microsoft Excel. Использовались общепринятые методы вариационной статистики с вычислением среднеарифметических значений, ошибки среднеарифметического, среднеквадратического отклонения.

Оценка статистической достоверности проводилась методом вариационной статистики с применением критерия Стьюдента. В качестве контрольных значений использовались нормативные показатели, полученные нами при обследовании группы больных (30 человек) не получавших лучевого и комбинированного лечения на область головы и шеи, а также нормы, указанные в специальной литературе.

За достоверные различия принимались значения $P \leq 0,05$. Использовался пакет программ SPSS for Windows 10.0.5.

Глава 3. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ СИНДРОМА РАДИАЦИОННО-ИНДУЦИРОВАННОЙ КСЕРОСТОМИИ

Как уже отмечалось выше, основное внимание исследователей было приковано к проявлениям в полости рта, возникающим непосредственно в период проведения лучевого лечения. Детально исследованы патологические изменения со стороны слизистой оболочки полости рта и зубов. Клиническая оценка последствий воздействия облучения на слюнные железы пациента сводилась к указанию на основное его проявление – ксеростомию. Существует даже специальное обозначение: радиационно-индуцированная ксеростомия.

Мы же полагаем, что, несмотря на то, что ксеростомия является ведущим проявлением данной патологии, подход к этой проблеме однократно без учета всего симптомокомплекса, наблюдающегося при лучевом повреждении слюнных желез. Для его обозначения нами предложен термин: РИК-синдром (радиационно-индуцированной ксеростомии синдром). Данный термин используется нами только для пациентов, соответствующих критериям отбора в группу обследованных.

В период с 2003 по 2005г. под нашим наблюдением находилось 68 больных, с жалобами на сухость в полости рта, появившуюся вследствие проводившегося им лучевого лечения: 30 мужчин (44,12%) и 38 женщин (55,88%). Средний возраст больных составил 51,58 года. Большинство пациентов – 42 (61,76%) – были старше 50 (50 и более) лет. В возрасте до 30 лет было лишь 4 человека и 22 пациента – от 30 до 50 лет. Все больные состоят на диспансерном учете в ООД.

И.Ф. Ромачева [124,132] различает три клинические формы ксеростомии. Нами так же выделено три степени выраженности РИК-синдрома: с жалобами на сухость слизистой оболочки полости рта, но без значительного снижения слюноотделения (I степень), со снижением слюноотделения (II

степень) и с выраженными проявлениями синдрома ксеростомии (III степень). В зависимости от выраженности симптоматики исследуемой патологии и степени воздействия, оказываемого ею на качество жизни, все больные были разделены на 3 группы:

I группа (n – 30) – с жалобами на сухость слизистой оболочки полости рта, но без значительного снижения слюноотделения (показатели сиалометрии от 3 до 4 мл смешанной слюны);

II группа (n – 19) – с жалобами на сухость слизистой оболочки полости рта и со снижением слюноотделения (показатели сиалометрии от 2 до 3 мл);

III группа (n – 19) – с выраженными проявлениями ксеростомии (показатели сиалометрии до 2 мл).

Распределение больных по возрасту и полу в этих группах представлено в таблице 3.1.

Таблица 3.1 – Распределение больных по возрасту и полу в зависимости от степени выраженности проявлений РИК-синдрома

РИК-синдром	Пол	Количество больных	Средний возраст в годах	Распределение больных по возрасту (лет)		
				До 30	От 30 до 50	От 50 и более
I степени	Ж	15	51,37	1	9	5
	М	15		0	3	12
II степени	Ж	13	51,47	0	5	8
	М	6		1	0	5
III степени	Ж	10	52,47	1	4	5
	М	9		1	1	7
Больные всех групп	-	68	51,58	4	22	42

С целью выявления влияния лучевых повреждений слюнных желез на качество жизни онкологического больного проведено анкетирование практически всех обследованных пациентов. Клиническое обследование выполнено у 64 человек (94,12%).

Оценка стоматологического статуса показала, что распространенность кариеса у указанных больных была 100%. Выявлена высокая интенсивность кариеса по индексу КПУ, среднее значение которого для всех больных составило 15,8.

Данные основных показателей ОАК пациентов во всех группах находились в пределах нормы. Результаты их оценки приведены в таблице 3.2.

Таблица 3.2 – Основные показатели ОАК у больных с различной степенью выраженности РИК-синдрома

РИК-синдром	Показатели ОАК		
	<i>М ± m</i>		
	Эритроциты	Гемоглобин	Лейкоциты
I степени	4,39 ± 0,47	134,07 ± 17,18	6,14 ± 1,82
II степени	4,26 ± 0,6	123,3 ± 14,72	5,08 ± 1,25
III степени	4,16 ± 0,58	121,26 ± 7,35	4,37 ± 1,4

3.1 Клинические проявления РИК-синдрома I степени выраженности

В группу со слабо выраженными проявлениями РИК-синдрома вошло наибольшее количество из обследованных пациентов – 30 человек (44,12%). Количество женщин и мужчин в группе оказалось одинаковым. Средний

возраст составил 51,37 год, причем 17 (56,67%) больных были в возрасте от 50 и более лет, на возрастную группу 30 – 50 лет пришлось 12 (40%) человек и лишь один (3,33%) – в возрасте до 30 лет.

Время, прошедшее после окончания лучевого лечения пациентами в этой группе, составило в среднем 2,32 года (таблица 3.3, 3.4). Средний показатель СОД облучения оказался $51,45 \pm 9,15$ Гр (таблица 3.5).

Таблица 3.3 – Распределение больных с различной выраженность симптоматики РИК-синдрома в зависимости от времени, прошедшего после окончания лучевого лечения

Время, прошедшее после окончания лечения	Количество человек			
	с РИК-синдромом I степени	с РИК-синдромом II степени	с РИК-синдромом III степени	всего
до 1 года	8	4	7	19
1 - 2 года	6	5	7	18
2 года и более	16	10	5	31

Таблица 3.4 – Средние показатели времени, прошедшего после окончания лучевого лечения больными с различной выраженность симптоматики РИК-синдрома

Степень выраженности РИК-синдрома	Время, прошедшее после лечения (года) <i>М</i>
I степень (n = 30)	2,32
II степень (n = 19)	1,75
III степень (n = 19)	1,61
Все пациенты (n = 68)	1,94

Таблица 3.5 – Средние показатели суммарной очаговой дозы облучения у пациентов с различной степенью выраженности РИК-синдрома

Степень выраженности РИК-синдрома	Суммарная очаговая доза облучения (Гр) $M \pm m$
I степень (n = 30)	51,05 ± 9,26
II степень (n = 19)	53,57 ± 8,21
III степень (n = 19)	57,05 ± 6,26
Все пациенты (n = 68)	55,37 ± 7,82

Большинство больных (21 человек – 70%) предъявляли жалобы на периодически возникающее или постоянное чувство сухости в полости рта. У 9 человек (30%) жалоб на ксеростомию не было (преходящее ощущение сухости в полости рта присутствовало, но больные указывали на него только при опросе). Ни один из пациентов со слабовыраженными проявлениями данной патологии не отмечал постоянной фиксации внимания на неприятных ощущениях в ротовой полости, вызванных ксеростомией. Ощущение сухости, появлявшееся время от времени беспокоило 11 человек (33,67%).

Шестеро (20%) больных указывали на непостоянные болевые ощущения в проекции больших слюнных желез. Боли носили ноющий характер и не имели четкой локализации. У двух пациентов (6,7%) имелись жалобы на чувство жжения в слизистой полости рта.

При внешнем осмотре увеличения околоушных и поднижнечелюстных желез не отмечалось. Кожа над железами была не изменена. Пальпаторно ткань желез имела обычную структуру и консистенцию.

Состояние полости рта оценено у 27 пациентов из 30. Изменений в тканях, окружающих полость рта не выявлено ни у одного из обследованных. Наличие сухости слизистой, обнаруживалось при её осмотре у 13 больных (48,15%). Слизистая полости рта в четырех случаях

была гиперемированной; бледность слизистой отмечалась у 5 человек (14,81 и 18,52% соответственно). У двоих пациентов имелась сглаженность вкусовых сосочков языка и у одного – афтозные элементы на слизистой щек.

Таблица 3.6 - Частота клинических признаков РИК-синдрома в зависимости от степени выраженности его проявлений

Клинические признаки	I степень		II степень		III степень	
	Абс. число	в %	Абс. число	в %	Абс. число	в %
Чувство сухости полости рта	21	70	19	100	19	100
Постоянная фиксация внимания на неприятных ощущениях	0	0	3	15,78	18	94,73
Преходящее ощущение сухости в полости рта	11	36,67	16	84,21	1	5,26
Болевые ощущения в больших слюнных железах	6	20	3	15,79	4	21,05
Боли, жжение в слизистой	2	7,4	8	42,1	12	63,16
Сухость слизистой полости рта	13	48,15	18	94,74	18	94,74
Гиперемия слизистой	4	14,81	5	26,32	9	47,37
Бледность слизистой	5	18,52	10	52,63	6	31,58

Продолжение таблицы 3.6

Наличие изъязвлений на слизистой	1	3,7	0	0	2	10,53
Повышенная вязкость слюны	13	48,15	12	63,16	7	36,84
Резко повышенная вязкость слюны	0	0	5	26,32	12	63,16
Пенистая свободная слюна	10	37,04	11	57,89	14	73,68
Изменение характера слюны, выделяющейся из протоков	13	48,15	14	73,68	15	78,95
Уменьшение количества слюны, выделяющейся при массаже желез	15	55,5	17	89,47	15	78,95

В восьми случаях наличие сухости слизистой сочеталось с повышенной вязкостью свободной слюны. Всего же повышение вязкости слюны было обнаружено у 13 пациентов (48,15%). У одной трети всех обследованных в данной группе слюна имела пенистый характер (рисунок 3.1). Выделение измененной слюны (повышенная ее вязкость, наличие мелких хлопьевидных включений, мути) из протоков при массаже слюнных желез выявлено у 13 больных (48,15%). При массаже желез в ряде случаев (15 человек (55,5%)) отмечалось уменьшение количества выделяющейся в полость рта слюны. Результаты обследования представлены в таблице 3.6.

При проведении сиалометрии и рН метрии значительного отклонения их показателей от нормы не обнаружено. И все же, количество смешанной

слюны у этих больных уменьшено, а реакция ротовой жидкости смещена в кислую сторону, что статистически подтверждено (таблица 3.7).



Рисунок 3.1. Слабо выраженные проявления РИК-синдрома (I степень) – смешанная слюна вязкая, пенистая. Бледность слизистой оболочки.

Таблица 3.7 - Показатели сиалометрии и pH-метрии в зависимости от степени выраженности проявлений РИК-синдрома

Показатели	РИК-синдром			Контроль (n = 30)
	I степени (n = 30)	II степени (n = 19)	III степени (n = 19)	
Сиалометрия, мл ($M \pm m$)	$3,65 \pm 0,51^*$	$2,7 \pm 0,32^*$	$1,27 \pm 0,28^*$	$3,91 \pm 0,36$
pH-метрия ($M \pm m$)	$6,98 \pm 0,29^*$	$6,5 \pm 0,38^*$	$6,36 \pm 0,23^*$	$7,21 \pm 0,28$

* - различие с контролем статистически значимо ($P \leq 0,05$)

Гигиеническое состояние полости рта у больных с РИК-синдромом I степени выраженности оказалось удовлетворительным. Среднее значение показателей индекса Федорова-Володкиной было равно $1,79 \pm 0,29$ баллам, что несколько выше, чем в группе сравнения ($1,58 \pm 0,19$). Интенсивность кариеса зубов по индексу КПУ в исследуемой группе составила $11,86 \pm 3,5$. У данных больных не было выявлено выраженной распространенности и интенсивности воспалительного процесса в деснах. Индекс РМА у пациентов в I группе составил $20,1 \pm 4,68$ %. Разница между показателями индексов КПУ и РМА в группе исследования и контролем оказалась незначительной и статистически недостоверной (таблица 3.8).

Таблица 3.8 - Показатели гигиенического состояния полости рта, интенсивности кариеса и гингивита в зависимости от степени выраженности проявлений РИК-синдрома

Показатели	РИК-синдром			Контроль (n = 30)
	I степени (n = 30)	II степени (n = 19)	III степени (n = 19)	
Индекс ФВ, баллы ($M \pm m$)	$1,79 \pm 0,29$ *	$2,17 \pm 0,37$ *	$2,5 \pm 0,46$ *	$1,58 \pm 0,19$
Индекс КПУ ($M \pm m$)	$11,86 \pm 3,5$	$14,5 \pm 2,9$ *	$17,58 \pm 2,7$ *	$11,37 \pm 3,12$
Индекс РМА, % ($M \pm m$)	$20,1 \pm 4,68$	$23 \pm 4,2$ *	$24,4 \pm 3,1$ *	$18,07 \pm 2,64$

* - различие с контролем статистически значимо ($P \leq 0,05$)

При оценке влияния РИК-синдрома I степени выраженности на качество жизни больных обнаружено, что среднее количество баллов, набранное пациентами этой группы при ответе на вопросы предлагаемой им анкеты,

оказалось равным $6,26 \pm 1,7$, что соответствует слабой степени влияния данной патологии на качество жизни (таблица 3.9).

Таблица 3.9 – Влияние проявлений РИК-синдрома различной степени выраженности на качество жизни больных (средние показатели)

Степень выраженности проявлений РИК-синдрома	Оценка больными в баллах (по пятибалльной шкале) выраженности чувства дискомфорта в полости рта $M \pm m$	Оценка в баллах результатов анкетирования (степень отрицательного влияния РИК на качество жизни) $M \pm m$
I степень (n = 30)	$1,8 \pm 0,61$	$6,26 \pm 1,7$
II степень (n = 19)	$3,63 \pm 0,76$	$16,58 \pm 1,73$
III степень (n = 19)	$4,84 \pm 0,37$	$22,23 \pm 1,52$

Как уже указывалось выше, неприятные ощущения в полости рта, обусловленные ксеростомией, носили у этих больных непостоянный характер и не являлись причиной постоянного беспокойства. Сами больные внимания на сухости в полости рта не фиксировали и оценили выраженность ощущаемого ими дискомфорта в среднем в $1,8 \pm 0,61$ балла по пятибалльной шкале. Не было выявлено нарушения сна, речи. Отсутствовало снижение работоспособности. Данная патология не оказывала влияния на психо-эмоциональную сферу (таблица 3.10).

Таким образом, у больных с I степенью выраженности РИК-синдрома могут быть выявлены изменения, приводящие к преходящему ощущению сухости в полости рта (субъективному у половины из обследованных

больных). Отмечается незначительное уменьшение количества ротовой жидкости. Ухудшение качества слюны проявляется повышением вязкости, пенистости и кислотности. При этом не отмечается значительного ухудшения гигиенического состояния полости рта и активизации кариозного процесса. Больных могут беспокоить болевые ощущения в проекции больших слюнных желез, жжение в слизистой полости рта. Слабо выраженные проявления постлучевой ксеростомии не приводят к ухудшению качества жизни онкологического больного.

3.2 Клинические проявления РИК-синдрома II степени выраженности

Под нашим наблюдением находились 19 пациентов (27,94%) с выраженными проявлениями ксеростомии. Из них 13 человек – женщины (68,42%) и 6 – мужчины (31,58%). Средний возраст больных составил 51,47 лет. Как и в первой группе, наибольшее их количество пришлось на возраст 50 лет и более – 13 человек (68,42%). В возрасте от 30 до 50 лет было 5 больных (26,32%) и всего 1 (5,26%) – в возрасте до 30 лет (таблица 3.1). Лучевое лечение в среднем было окончено пациентами 1,75 лет назад (таблица 3.3, 3.4), а СОД облучения у них составила $53,57 \pm 8,21$ Гр (таблица 3.5).

Оценка состояния полости рта проведена у 19 человек (таблица 3.6). На значительную сухость в полости рта в этой группе жаловались 100% больных. Трое пациентов (15,79%) при этом отмечали наличие постоянной фиксации внимания к неприятным ощущениям во рту.

На болезненность в проекции больших слюнных желез указали 3 человека (15,79%). Жалобы сводились к наличию непостоянного чувства тупой, ноющего характера боли, не имеющей четкой локализации. 8 пациентов (42,1%) жаловались на чувство жжения в слизистой полости рта.

При внешнем осмотре и пальпаторно изменений со стороны слюнных желез не выявлено. Кожа над железами не изменена. Заеды, трещины в углах рта отсутствовали.

Сухость слизистой оболочки обнаружена у 94,74% обследованных пациентов. Слизистая была бледной у 10 человек (52,63%). Гиперемия слизистой обнаруживалась в 5 случаях (26,32%). У всех отмечалось отсутствие характерного блеска слизистой. Наличия изъязвлений на слизистой полости рта не было выявлено ни у одного больного.



Рисунок 3.2. РИК-синдром, выраженные проявления (II степень). Свободной слюны мало, слюна имеет вид густой белой пены, вязкость её значительно повышена. На верхней губе остаточные проявления обострения хронического герпетического стоматита.

У большинства больных было обнаружено изменение качества и количества ротовой жидкости. В 12 случаях (63,16%) отмечалось

повышение вязкости слюны, а в 5 (26,32%) – резкое её повышение (рисунок 3.2). При этом сочетание сухости в полости рта и повышенной вязкости слюны было обнаружено практически у всех. У 11 пациентов (57,89%) слюна была пенистой. При массировании слюнных желез у 17 человек (89,47%) из выводных протоков выделялось меньше, чем у здоровых людей, количество слюны. Выделяющаяся слюна во всех случаях имела высокую вязкость.

Данные сиалометрии подтверждают объективность явлений ксеростомии у пациентов исследуемой группы - $2,7 \pm 0,32$ мл смешанной слюны. Реакция ротовой жидкости имела сдвиг в кислую сторону – pH в среднем была $6,36 \pm 0,23$. В контрольной группе данные показатели составляли $3,97 \pm 0,36$ мл и $7,21 \pm 0,28$ соответственно. Разница между результатами исследования и контролем статистически достоверна (таблица 3.7).

Обнаружено неудовлетворительное гигиеническое состояние полости рта у больных II группы. Среднее значение показателей индекса Федорова-Володкиной было равно $2,17 \pm 0,37$ баллам. Интенсивность кариеса зубов по индексу КПУ у пациентов с РИК-синдромом II степени выраженности составила $14,5 \pm 2,9$. Индекс РМА во II группе составил $23 \pm 4,2$ %. Разница между показателями индексов в группе исследования и контролем оказалась статистически достоверной (таблица 3.8).

При оценке анкет, определяющих степень влияния РИК-синдрома II степени выраженности, на качество жизни больных, среднее количество баллов оказалось равным $16,58 \pm 1,73$. Это соответствует среднему уровню отрицательного влияния на качество жизни. Оценка самими пациентами степени испытываемого ими дискомфорта, вызванного сухостью полости рта, указывает на довольно высокую его выраженность: $3,63 \pm 0,76$ балла из пяти возможных (таблица 3.9). В большинстве случаев пациенты этой группы не испытывали постоянного неудобства из-за уменьшения

количества слюны, но неприятные ощущения в полости рта, время от времени привлекающие к себе внимание, отметили 16 человек (84,21%).

Как правило, явления ксеростомии причиняли наибольшее беспокойство ночью и по утрам. 9 пациентов (47,37%) указали на необходимость просыпаться 1-2 раза за ночь с целью увлажнения полости рта и глотки (все использовали обычную воду). При этом ни один из них не обратил внимания на связанное с нарушением сна чувство недосыпания или повышенную утомляемость (таблица 3.10).

Нарушение речи (данный фактор не учитывался у больных с локализацией опухоли в гортани и гортаноглотке) отметили так же 9 человек. Затруднения во время разговора возникали при продолжительной беседе и проявлялись в виде временной афонии. Особенное внимание на этот факт обращали пациенты, по роду свой профессиональной деятельности вынужденные много говорить (юристы, педагоги, врачи и т. д.). Значительное снижение способности к длительному общению, а соответственно и к выполнению своих профессиональных обязанностей отметили двое пациентов из этой группы.

Пятнадцать человек (78,95%) указали на то, что совокупность всех вышеперечисленных факторов является причиной ухудшения настроения. Кроме того, сухость в полости рта оказалась одним из факторов, заставляющих больных постоянно вспоминать о своем онкологическом заболевании, что так же не улучшало их эмоциональное состояние.

Причиной обращения к врачу (стоматологу, отоларингологу или к онкологу) ксеростомия явилась только у четырех пациентов (21,05%). При этом 16 человек (84,21%) отметили, что применяли различные средства для улучшения состояния в полости рта. Чаще всего в качестве заменителя слюны больные использовали либо простую, либо минеральную воду. В ряде случаев (4 пациента) полость рта прополаскивалась отварами лечебных трав. Ни лечение, назначавшееся врачами, ни самолечение

значительного эффекта не оказывало – ощущение сухости возникало снова через 10-20 мин после орошения полости рта.

Таблица 3.10 – Факторы, оказывающие отрицательное влияние на качество жизни больных с РИК-синдромом

Исследуемые компоненты качества жизни	Степень выраженности проявлений РИК-синдрома					
	I степень		II степень		III степень	
	Абс. число больных	в %	Абс. число больных	в %	Абс. число больных	в %
Преходящее ощущение сухости в полости рта	11	36,67	16	84,21	1	5,26
Постоянная фиксация внимания на неприятных ощущениях	0	0	3	15,79	18	94,73
Нарушение сна	0	0	9	47,37	19	100
Чувство недосыпания, повышенная утомляемость	0	0	0	0	6	31,58
Нарушение речи	0	0	9	47,37	19	100
Влияние на профессиональную деятельность	0	0	2	10,53	8	42,11
Ухудшение настроения	0	0	15	78,95	19	100

Итак, у больных с РИК-синдромом II степени выраженности обнаруживаются отчетливо проявляющиеся клиничко-функциональные нарушения со стороны больших слюнных желез, ведущие к ухудшению качества жизни больных. У всех пациентов с данной патологией имеются явления ксеростомии, вызывающие неприятные, а в ряде случаев болезненные ощущения в полости рта (у 15,79% больных – значительные по своей выраженности). Жалобы на сухость в полости рта подтверждаются данными объективного обследования. Слизистая оболочка у пациентов данной группы сухая и тусклая. В половине случаев отмечалась её бледность. Гиперемия слизистой оказалась не столь характерным признаком (выявлена у 26,32% больных). Количество смешанной слюны уменьшено в сравнении с нормой практически на четверть от нормального уровня. Слюна имеет повышенную вязкость и пенистость, отмечается явный сдвиг её pH в кислую сторону. После массажа желез усиления слюноотделения из выводных протоков не происходит. Наличие кариесогенной среды в полости рта подтверждается высокими значениями индексов Федорова-Володкиной и КПУ. Чувство жжения в слизистой полости рта обнаружено почти у половины обследованных больных (42,1%). Болезненные ощущения в слюнных железах оказались менее характерным симптомом.

3.3 Клинические проявления РИК-синдрома III степени выраженности

С проявлениями РИК-синдрома III степени выраженности на обследовании находилось 19 больных (27,94%): 10 мужчин (52,63%) и 9 женщин (47,37%). Их средний возраст составил 52,47 года, при чем 12 человек (63,16%) были старше 50 лет, пятеро (36,32%) – в возрасте от 30 до 50 лет и двое (10,53%) – моложе 30 лет (таблица 3.1). Среднее время,

прошедшее после окончания облучения больными этой группы оказалось 1,61 года (таблица 3.4), а СОД лучевого воздействия – $57,05 \pm 6,26$ Гр (таблица 3.5).

Большинство пациентов (18 человек – 94,73%) этой группы предъявляли жалобы на значительную, постоянно привлекающую к себе внимание сухость в полости рта. Практически все больные из этой группы были вынуждены для уменьшения неприятных ощущений во рту орошать слизистую водой через каждые 20-30 мин.

Болезненность в проекции слюнных желез отметили четверо пациентов (21,05%). Как и у больных из предыдущих двух групп боль носила тупой характер и не имела четкой локализации. Жжение в слизистой полости рта отметили 12 человек (63,16%).



Рисунок 3.3. РИК-синдром III степени выраженности. Практически полное отсутствие слюны, слизистая оболочка полости рта бледная, тусклая. Красная кайма губ сухая, бледная, истончена. Трещина в правом углу рта – следствие растяжения кожи при широком открывании.

По данным объективного обследования (обследованы все 19 человек) отмечалось отсутствие визуально и пальпаторно определяющихся изменений со стороны больших слюнных желез. Кожа над железами была так же не изменена. Наличие сухости слизистой оболочки полости рта выявлено у 18 человек (94,74%). При этом гиперемия слизистой встречалась несколько чаще (9 случаев – 47,37%) чем её бледность (6 случаев – 31,58%). Поверхность слизистой у всех больных была тусклой и сухой. В двух случаях было обнаружено наличие афтозных поражений на слизистой щек (рисунок 3.3).

Исследование ротовой жидкости показало значительное повышение её вязкости у 12 человек (63,16%). Еще у семи человек (36,84%) вязкость слюны была просто повышенной. В 14 случаях (73,68%) слюна имела вид густой белой пены. При этом у всех больных, наряду с высокой вязкостью и пенистостью, присутствовала примесь белесоватых хлопьевидных включений и мути (обнаруживались в слюне после её отстаивания). Массирование желез не приводило к усилению слюноотделения из выводных протоков, а у 15 пациентов (78,95%) при массаже слюна из протоков не выделялась совсем (таблица 3.6).

На значительное, уменьшение количества смешанной слюны в полости рта указывают и данные сиалометрии – $1,27 \pm 0,32$ мл ($3,97 \pm 0,36$ мл в контрольной группе). Среднее значение pH слюны у больных из этой группы оказалось $6,36 \pm 0,23$ (контроль $7,21 \pm 0,28$). Разница результатов исследования – контрольная группа статистически достоверна (таблица 3.7).

Для более точной оценки степени выраженности функциональных нарушений со стороны слюнных желез и для определения прогноза по заболеванию у десяти пациентов со значительным снижением уровня саливации была проведена динамическая сиалосцинтиграфия.

Таблица 3.10 - Показатели динамической сиалосцинтиграфии у больных с проявлениями РИК-синдрома III степени выраженности (средние значения)

Слюнные железы	Показатели радиосиалогграфии					
	Т max (мин)		Т max падения (мин)		МПР %	
	Исследование	Норма	Исследование	Норма	Исследование	Норма
Gl. parotis	17,5	22 - 24	4,86	3 - 5	37,14	32 - 36
Gl. submandibularis	17,57	-	9,64	-	23,86	-

Таблица 3.11 - Качественные показатели динамической сиалосцинтиграфии у пациентов с проявлениями РИК-синдрома III степени выраженности (средние показатели)

Показатели оценки секреторно-экскреторной функции желез		Слюнные железы	
		Gl. parotis	Gl. submandibularis
КСА	исследование	1,2	1,09
	норма	1,21 - 1,26	-
КК	исследование	1,62	1,26
	норма	1,44 - 1,6	-
КЭ	исследование	0,99	1
	норма	0,99 - 1,02	-
СЭК	исследование	39,01	25,1
	норма	43,2 - 47,6	-

При анализе её результатов отмечено ускорение времени максимального накопления радиоактивности в слюнных железах T_{max} (17,5 мин. у околоушных желез при норме 22 – 24 мин.), происходящее за счет уменьшения продолжительности секреторной фазы. T_{max} падения наоборот увеличивается, что позволяет судить о снижении экскреторной функции желез (таблица 3.10). Это подтверждается снижением коэффициентов КСА и СЭК (таблица 3.11).

В большей степени у обследованных больных от облучения страдают поднижнечелюстные железы. Наиболее показательны это демонстрируют получаемые при проведении исследования скинтиграммы и сиалограммы (рисунок 3.4).



Рисунок 3.4. Скинтиграмма и радиосиалограмма слюнных желез пациента с РИК-синдромом III степени выраженности (пологий, в виде «плато», секреторный сегмент кривых, соответствующих поднижнечелюстным слюнным железам).

На представленном графике отчетливо виден пологий, в виде «плато» секреторный сегмент кривых, соответствующих поднижнечелюстным железам. Ответ на стимуляцию желез выражен слабо. Отличие от нормы кривых, отображающих функцию околоушных слюнных желез, не столь заметно. Данный факт, вероятно, объясняется тем, что лучевое воздействие на околоушные железы при облучении зон регионарного метастазирования

на шею приходится не на весь объем железы, а только на нижний ее полюс. Поднижнечелюстные железы при этом облучаются полностью.

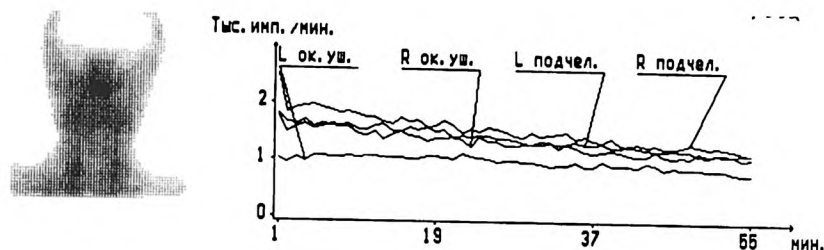


Рисунок 3.5. Сцинтиграмма и радиосиалограмма слюнных желез пациента с проявлениями РИК-синдрома крайней степени выраженности (радиофармпрепарат не накапливается, полностью отсутствует ответ желез на стимуляцию).

При крайней степени выраженности лучевого повреждения накопление РФП в ткани слюнных желез и ответ на стимуляцию могут совсем отсутствовать. При этом сцинтиграфическое изображение желез плохо дифференцируется, контуры изображения нечеткие (рисунок 3.5). Данные динамической сиалосцинтиграфии подтверждают наличие серьезных органических нарушений в ткани облученных слюнных желез, что позволяет говорить о неблагоприятном прогнозе течения заболевания.

Гигиеническое состояние полости рта у больных III группы неудовлетворительное. Среднее значение показателей индекса Федорова-Володкиной оказалось равно $2,5 \pm 0,46$ баллам. Интенсивность кариеса зубов по индексу КПУ составила $17,58 \pm 2,7$. Индекс гингивита РМА – $24,4 \pm 3,1\%$. Данные показатели значительно выше, чем в группе сравнения. Разница между показателями индексов в группе исследования и контролем оказалась статистически достоверной (таблица 3.8).

Оценка степени влияния на качество жизни больных РИК-синдрома III степени выраженности показала, что среднее количество набранных баллов, полученное при обработке анкет пациентов из этой группы, оказалось равным $22,23 \pm 1,52$, что соответствует высокой степени отрицательного влияния на качество жизни больных. Субъективная оценка степени выраженности дискомфорта самими больными позволяет говорить о значительном беспокойстве, доставляемом им проявлениями данной патологии ($4,84 \pm 0,37$ баллов по пятибалльной шкале).

В отличие от первых двух групп, где респонденты при опросе указывали в основном на преходящий характер чувства сухости в полости рта, у этих больных (18 человек – 94,73%) отмечалась постоянная фиксация внимания на испытываемых ими неприятных, а зачастую и болезненных ощущениях (таблица 3.9, 3.10).

Сухость в полости рта оказалась причиной нарушения сна практически у 100% больных с сильно выраженной симптоматикой радиационно-индуцированной ксеростомии. Связано это было с необходимостью увлажнять полость рта 2 – 3 раза за ночь. При этом чувство недосыпания и связанная с ним повышенная утомляемость были отмечены шестью пациентами (31,58%). В течение дня наибольшая степень выраженности ксеростомии обнаруживалась по утрам.

Нарушение речи отмечено у всех 19 человек. Затруднения при разговоре возникали у большинства больных даже при непродолжительной беседе и выражались в виде афонии и нарушении произношения звуков. Значительное снижение способности к устному общению, а соответственно и к выполнению своих профессиональных обязанностей (на работе эти больные постоянно сталкиваются с необходимостью много говорить) отметили 8 человек (42,11%).

На ухудшение своего эмоционального состояния, обусловленное в немалой степени постоянным дискомфортом в полости рта, так же указали

все респонденты из этой группы. В ряде случаев (3 пациента – 15,79%) больные отмечали наличие постоянной тревоги за состояние своего здоровья, вызванной предположением, что проявления РИК-синдрома являются признаками продолжения развития их основного (онкологического) заболевания.

Причиной для обращения к врачу сухость в полости рта явилась у четырех пациентов (21,05%), хотя все 19 человек отметили, что самостоятельно использовали различные средства для улучшения состояния в полости рта. Приемы самолечения и его эффективность были такими же, как и у больных с выраженной ксеростомией. Выполнение рекомендаций врачей, к которым обращались больные, не оказывало желаемого эффекта (больным назначались аппликации кератопластических средств, орошение полости рта различными ополаскивателями и т.д.).

Следовательно, при проявлениях РИК-синдрома III степени выраженности отмечаются тяжелые клинико-функциональные нарушения в слюнных железах. Выражаются они в постоянном ощущении больными чувства дискомфорта в полости рта, связанного с явлениями истинной ксеростомии. Количество смешанной слюны у пациентов с данной патологией уменьшено. Оно составляет примерно одну треть от нормального уровня. Значительно повышена вязкость слюны, она имеет вид густой пены. Реакция ротовой жидкости у этих больных наиболее кислая. Гиперемия слизистой оказалась более характерным признаком, нежели бледность её (47,37% случаев и 31,58% соответственно). Механическая стимуляция слюноотделения оказалась полностью неэффективной практически у 79% больных.

Необходимо отметить довольно значительное отрицательное влияние выраженных форм РИК-синдрома на качество жизни больных. Выражается оно, прежде всего, ухудшением характеристик их эмоциональной сферы, приводящих к явлениям психологического дистресса (стресса, связанного с

выраженными негативными эмоциями и оказывающего вредное влияние на здоровье) и в отрицательном влиянии на социальное функционирование (ограничение способности к общению).

Глава 4 ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ

РАДИАЦИОННО-ИНДУЦИРОВАННОЙ КСЕРОСТОМИИ

Со всеми больными, вне зависимости от выраженности ксеростомии, проводилась беседа с целью разъяснения причины гипосаливации и её последствий. Тем самым больные мотивировались к более тщательной личной гигиене полости рта. При необходимости проводилась санация полости рта.

Увлажняющая и стимулирующая терапия проводилась нами пациентам с РИК-синдромом II и III степени выраженности. Основными задачами при этом мы видели достижение улучшения гигиенического состояния полости рта и повышение качества жизни этой категории больных. Пациентам со слабо выраженными проявлениями ксеростомии, учитывая, что снижение функциональной активности их слюнных желез (таблица 3.6) не приводит к ухудшению качества жизни, доводилась информация о возможности стимуляции слюноотделения с помощью механических и пищевых раздражителей (жевательная резинка либо не содержащие сахара леденцы). Давались рекомендации по уходу за ротовой полостью, предлагалось использовать с целью увлажнения слизистой ополаскивателей полости рта. Выполнение этих рекомендаций практически всегда приводило к уменьшению или исчезновению ощущения дискомфорта. Отдельным больным (4 человека – 13,3%) потребовалось назначение седативной терапии. Одному из них, учитывая наличие повышенной мнительности и постоянную фиксацию внимания на проявлениях своего заболевания, была рекомендована консультация психолога.

4.1 Оценка эффективности увлажняющей терапии

Всего лечение гелем Oral Balance получали 32 человека с выраженными проявлениями РИК-синдрома (таблица 4.1). Из них мужчин было 14 человек, а женщин - 18. Средний возраст пациентов оказался 54,5 лет.

Таблица 4.1 – Распределение больных по видам проводившегося лечения

Всего пролечено больных	Количество больных, получавших лечение	
	увлажняющее лечение гелем заменителем слюны Oral Balance	стимуляция слюнных желез пилокарпина гидрохлоридом
43	32	11

Таблица 4.2 – Оценка эффективности использовавшихся методов терапии радиационно-индуцированной ксеростомии

Метод лечения	Эффект от лечения						Всего больных
	положительный		слабо положительный		без эффекта и отрицательный		
	Абс. число	В %	Абс. число	В %	Абс. число	В %	
Заменитель слюны Oral Balance	26	81,25	3	9,38	3	9,38	32
1% раствор пилокарпина гидрохлорида	3	27,3	4	36,36	4	36,36	11

Положительный эффект после начала использования увлажнителя отметили 26 человек (81,25%) (таблица 4.2). Практически у всех указанных пациентов сразу же после нанесения геля на слизистую оболочку наблюдалось полное исчезновение чувства сухости в полости рта. Кроме

того, 4 человека обратили внимание на кратковременное усиление саливации, а в одном случае имела место умеренно выраженная гиперсаливация, которая, впрочем, была расценена больным как проявление положительного действия препарата.

Усиление слюноотделения при использовании геля-заменителя слюны вероятно обусловлено раздражением вкусовых и механорецепторов слизистой оболочки полости рта. Таким образом, при проведении увлажняющей терапии имеет место и некоторое стимулирующее воздействие на слюнные железы, не приводящее к атрофии железистой ткани.

Таблица 4.3 – Динамика средних показателей сиалометрии и pH-метрии у больных, получавших увлажняющую терапию по поводу радиационно-индуцированной ксеростомии

Препарат	Данные сиалометрии мл (норма 4,1 мл) $M \pm m$		Данные pH-метрии (норма $7,06 \pm 0,026$) $M \pm m$	
	до лечения	после	до лечения	после
Oral Balance (n = 32)	$1,73 \pm 0,42$	$1,92 \pm 0,45$	$6,35 \pm 0,29 *$	$6,7 \pm 0,45 *$

* - различие результатов статистически значимо ($P \leq 0,05$)

Сравнительная оценка объективных показателей сиалометрии до и после лечения не выявила выраженных сдвигов – количество смешанной слюны изменялось незначительно ($1,73 \pm 0,42$ мл до лечения и $1,92 \pm 0,45$ мл после). Оценка динамики pH ротовой жидкости подтверждает наличие положительного действия Oral Balance. Отмечен статистически достоверный сдвиг реакции среды в полости рта в щелочную сторону: pH $6,35 \pm 0,29$ до лечения и $6,7 \pm 0,45$ после (таблица 4.3).

Длительность увлажняющего действия Oral Balance оказалась у 56,25% (18 человек) получавших его больных 4 – 6 часов. Четыре пациента (12,5%) отметили, что необходимость повторного использования Oral Balance возникала у них только через 6-8 часов после первого его приема. Остальные пациенты не испытывали чувства сухости в полости рта после приема препарата не более чем в течение четырех часов (таблица 4.4). В то же время отказываться от применения препарата они не стали и в целом отмечали значительное улучшение состояния полости рта. Таким образом, выяснилась оптимальная частота применения заменителя слюны – 2-4 раза в день. При этом на необходимость ночного приема препарата не указал ни один больной. Нормализация сна произошла у всех.

Таблица 4.4 – Распределение больных по продолжительности положительного эффекта увлажняющей терапии радиационно-индуцированной ксеростомии

Длительность действия одной дозы препарата	Количество больных	
	Абс. число	В %
Менее 4 часов	7	21,9
4-6 часов	18	56,25
Более 6 часов	4	12,5

У ряда пациентов (8 человек – 25%), получавших увлажняющее лечение, было отмечено значительное улучшение качества ротовой жидкости, что выражалось, прежде всего, в снижении вязкости слюны. У 12 больных (37,5%) отмечено облегчение глотания. Все больные, отметившие положительное действие геля, указывали на исчезновение чувства «першения в горле», которое присутствовало у них постоянно с момента возникновения первичной лучевой реакции в слизистой глотки.

Оценка динамики гигиенического состояния полости рта у больных данной группы подтверждает наличие положительного действия Oral Balance. Перед началом увлажняющего лечения среднее значение индекса Федорова-Володкиной было $2,38 \pm 0,46$ балла. После месячного курса лечения было достигнуто статистически значимое уменьшение значения индекса до $1,89 \pm 0,4$ балла (таблица 4.5). При этом необходимо признать тот факт, что больные после назначения им лечения начинали уделять большее внимания гигиене полости рта, что, несомненно, также имеет немаловажное значение.

Таблица 4.5 – Динамика гигиенического состояния полости рта у больных с проявлениями РИК, получавших увлажняющее и стимулирующее лечение

Способ лечения ксеростомии	Значение индекса гигиены Федорова-Володкиной (баллы) $M \pm m$	
	до лечения	после лечения
Увлажняющая терапия (n = 32)	$2,38 \pm 0,46$ *	$1,89 \pm 0,4$ *
Медикаментозная стимуляция (n = 11)	$2,1 \pm 0,3$	$1,97 \pm 0,25$

* - различие результатов статистически значимо ($P \leq 0,05$)

Как положительный момент больные (21 человек (65,62%)) расценили наличие у Oral Balance приятного сладкого вкуса. В то же время у 9 человек (28,13%) в конце курса лечения вкус препарата вызывал ощущение приторности. Эти больные сошлись во мнении, что переносимость геля заменителя слюны была бы лучше при полном отсутствии в нем вкусовых добавок.

Одна больная на момент начала лечения обратила внимание на жжение и покалывание в слизистой языка, но спустя 2-3 дня данных неприятных явлений ею уже не отмечалось. Еще одна пациентка указала, что с началом использования Oral Balance у неё усилилось чувство вязкости слюны. Это оказалась единственная больная, расценившая действие препарата как неудовлетворительное и отказавшаяся от его применения. При этом у данной пациентки не было отмечено обратного действия лекарственного средства (усиление сухости) и ухудшения объективных показателей pH и вязкости ротовой жидкости.

У двух больных лечение не оказало положительного эффекта, но и не было отмечено ухудшения. Таким образом, неудачным опыт использования геля заменителя слюны оказался у трех человек (9,38%).

У больных, получавших увлажняющую терапию, не было выявлено жалоб на неудобство использования препарата. Гель Oral Balance легко дозируется.

Нами проведена оценка динамики состояния слизистой оболочки полости рта до проведения больным увлажняющего лечения и после него (таблица 4.6). Результаты обследования пациентов, представленные в таблице свидетельствуют о положительном влиянии геля Oral Balance.

Таблица 4.6 – Динамика показателей состояния полости рта у больных получавших увлажняющую терапию

Показатели состояния полости рта	Oral Balance			
	До лечения		После лечения	
	Абс. число	В %	Абс. число	В %
Чувство сухости полости рта	32	100	23	71,87
Постоянная фиксация внимания на неприятных ощущениях	22	68,75	1	3,13

Продолжение таблицы 4.6

Преходящее ощущение сухости	10	31,25	31	96,87
Боли, жжение в слизистой	11	32,37	3	9,37
Сухость слизистой полости рта	26	81,25	12	37,5
Бледность слизистой	11	34,37	7	21,87
Гиперемия слизистой	13	40,63	8	25
Повышенная вязкость слюны	32	100	24	75

У всех пролеченных пациентов на момент начала терапии имелись те или иные симптомы заболевания, совокупность которых оказывала значительное отрицательное влияние на качество жизни. Определение степени этого влияния производилось путем анкетирования больных по предложенной нами методике.

Обобщенные данные анкетирования пациентов, использовавших Oral Balance, полученные до назначения им лечения, показали, что среднее количество баллов оказалось равным $20,46 \pm 2,58$. Это соответствует нижней границе высокого уровня неблагоприятного воздействия РИК-синдрома на качество жизни (таблица 4.7).

Факторами, приводившими к снижению качества жизни больных, были уменьшение количества, повышение вязкости смешанной слюны, её пенистость. Они обуславливали наличие постоянных или преходящего характера неприятных ощущений в полости рта (таблица 4.6). Эти явления (в числе прочих причин) вызывали у пациентов постоянное ухудшение настроения, что было выявлено у 100% больных на момент начала лечения.

Таблица 4.7 – Динамика степени отрицательного влияния радиационно-индуцированной ксеростомии на качество жизни больных при различных способах лечения

Способ лечения ксеростомии	Степень отрицательного влияния ксеростомии на качество жизни больных (баллы) $M \pm m$	
	до лечения	после лечения
Увлажняющая терапия (n = 32)	$20,46 \pm 2,58^*$	$12,88 \pm 2,43^*$
Медикаментозная стимуляция (n = 11)	$16,67 \pm 3,77$	$14,89 \pm 4,1$

* - различие результатов статистически значимо ($P \leq 0,05$)

Самостоятельная оценка больными степени выраженности дискомфорта в полости рта так же выявила довольно высокий его уровень. Этот показатель оказался равен $3,97 \pm 0,86$ баллов по пятибалльной шкале (таблица 4.8).

Таблица 4.8 – Субъективная оценка больными степени выраженности дискомфорта в полости рта до и после проведенного лечения

Способ лечения ксеростомии	Оценка степени выраженности дискомфорта по пятибалльной шкале (баллы) $M \pm m$	
	до лечения	после лечения
Увлажняющая терапия (n = 32)	$3,97 \pm 0,86^*$	$2,96 \pm 0,64^*$
Медикаментозная стимуляция (n = 11)	$3,36 \pm 0,8$	$3,36 \pm 0,67$

* - различие результатов статистически значимо ($P \leq 0,05$)

На нарушение сна из-за выраженной ксеростомии указали 23 человека (71,9%). При этом повышенную утомляемость, обусловленную

недосыпанием, отмечали 7 человек (21,9%). Ухудшение речи из-за выраженной сухости в полости рта и повышенной вязкости слюны наблюдалось у 19 больных (59,37%). Затруднение общения, как причина ограничения возможности социального функционирования (выполнение профессиональных обязанностей) выявлена у 8 человек (25%) (таблица 4.9).

Таблица 4.9 – Динамика показателей качества жизни у больных, получавших увлажняющую терапию гелем Oral Balance

Исследуемые компоненты качества жизни	До лечения		После лечения	
	Абс. число	В %	Абс. число	В %
Преходящее ощущение сухости в полости рта	10	31,25	31	96,87
Постоянная фиксация внимания на неприятных ощущениях	22	68,75	1	3,13
Нарушение сна	23	71,9	5	15,63
Чувство недосыпания, повышенная утомляемость	7	21,9	5	15,63
Нарушение речи	19	59,37	8	25
Влияние на профессиональную деятельность	8	25	5	15,63
Ухудшение настроения	32	100	21	65,62

Таким образом, до начала лечения у больных отмечалось наличие признаков выраженного отрицательного воздействия постлучевой ксеростомии на качество жизни.

Анкетирование больных после проведения увлажняющего лечения подтвердило его высокую эффективность. Результаты оценки анкет позволяют говорить о статистически достоверном улучшении оцениваемых показателей качества жизни. После терапии гелем Oral Balance среднее количество баллов оказалось равным $12,88 \pm 2,43$ (таблица 4.7). Это соответствует нижней границе среднего уровня отрицательного влияния.

Данные анкетирования подтверждает и субъективная оценка больными степени выраженности дискомфорта в полости рта - $2,96 \pm 0,64$ балла по пятибалльной шкале при исходных $3,97 \pm 0,86$ (таблица 4.8). При этом больных стала меньше беспокоить сухость в полости рта, значительно улучшилось качество ротовой жидкости (таблица 4.6). У всех больных, применявших увлажняющий гель, неприятные ощущения стали носить временный характер (таблица 4.9).

Нормализация сна достигнута у большинства из предъявлявших жалобы на его нарушение больных (улучшение на 78,26%). При этом, не смотря на улучшение сна, ощущение усталости и повышенную утомляемость, сохранявшиеся и после лечения продолжали отмечать 5 человек (до лечения – 7).

Улучшение речи выявлено у 11 из 19 пациентов, указывавших на этот факт ранее (улучшение на 42,1%). Следствием нормализации речи явилось устранение затруднения профессиональной деятельности у трех из восьми больных, отмечавших его наличие до начала применения Oral Balance.

Положительный эффект увлажняющего лечения обусловил улучшение психо-эмоционального состояния больных. Улучшение настроения отмечено у 11 пациентов (улучшение на 34,38%).

4.2 Оценка эффективности медикаментозной стимуляции функции слюнных желез

В качестве контрольной группы были 11 человек, которым проведено стимулирующее саливацию лечение (таблица 4.1). Из них женщин было 5 человек и мужчин - 6. Средний возраст больных 56,45 лет. Лечение проводили 1% раствором пилокарпина гидрохлорида (глазные капли). При этом мы рассчитывали на купирование симптомов ксеростомии за счет стимулирующего действия препарата на малые слюнные железы и на ту часть железистой ткани околоушных желез, которая не попадала в зону облучения.

Положительный эффект той или иной степени выраженности отметили 7 пациентов, пролеченных этим методом (63,64%). Выразался он в уменьшении чувства сухости в полости рта и снижении степени выраженности неприятных ощущений, обусловленных ею (таблица 4.2).

Таблица 4.10 – Динамика средних показателей сиалометрии и рН-метрии у больных, получавших стимулирующее лечение по поводу радиационно-индуцированной ксеростомии

Препарат	Данные сиалометрии мл (норма 4,1 мл) $M \pm m$		Данные рН-метрии (норма $7.06 \pm 0,026$) $M \pm m$	
	до лечения	после	до лечения	после
Пилокарпина гидрохлорид (n = 11)	$1,7 \pm 0,6$	$1,92 \pm 0,51$	$6,46 \pm 0,25 *$	$6,45 \pm 0,28 *$

* - различие результатов до и после лечения статистически значимо ($P \leq 0,05$)

У всех больных, отмечавших наличие положительного эффекта, продолжительность его оказалась различной. Только один пациент отмечал нормализацию слюноотделения в течение всего дня, остальные наоборот указывали на малую длительность действия препарата (1-3 часа). Данные сиалометрии не выявили значительного изменения уровня саливации – количество смешанной слюны до лечения было в среднем $1,7 \pm 0,6$ мл и $1,92 \pm 0,51$ мл после него ($P \geq 0,05$). Так же не было обнаружено колебаний рН ротовой жидкости до проведения лечения ($6,46 \pm 0,25$) и после ($6,45 \pm 0,28$) него (таблица 4.10). При этом значительного улучшения качества слюны не происходило, слюна оставалась вязкой и пенистой.

Оценка динамики гигиенического состояния полости рта у данных пациентов до начала лечения и после него не выявила достоверного улучшения индекса гигиены Федорова-Володкиной. Среднее его значение до начала приема пилокарпина было равно $2,1 \pm 0,3$ балла, а после лечения – $1,97 \pm 0,25$ (таблица 4.5).

Практически у всех больных, получавших пилокарпина гидрохлорид, отмечалось постепенное снижение лечебного эффекта спустя две-три недели после начала приема препарата вплоть до полного его исчезновения. Это, вероятно, подтверждает мнение авторов, считающих, что длительное применение пилокарпина ведет к атрофии железистой ткани слюнных желез [122].

У 3 человек (18,2%) с началом лечения было отмечено появление достаточно интенсивных головных болей, усиливавшихся сразу после приема препарата. Один больной указал на то, что с началом лечения по поводу ксеростомии его стали беспокоить сердцебиения. Данные побочные эффекты нами расценены как крайне нежелательные, так как основной целью исследования было улучшение качества жизни больных.

На сложность и неудобство применения лекарственного средства в виде раствора указали все получавшие пилокарпина гидрохлорид пациенты.

Неудобство объяснялось необходимостью использования для его дозировки дополнительных приспособлений (пипетка или шприц).

При сравнении результатов анкетирования до и после проведенного стимулирующего лечения обнаружено, что улучшение качества жизни незначительно - $16,67 \pm 3,77$ балла до лечения и $14,89 \pm 4,1$ после него (таблица 4.6, 4.7). Разница полученных данных оказалась статистически недостоверной ($P \geq 0,05$).

Обобщая результаты исследования можно сказать, что, положительный эффект при использовании пилокарпина гидрохлорида непродолжителен и наблюдается только в начале лечения.

Таким образом, полученные результаты наглядно демонстрируют достаточно высокую действенность геля Oral Balance. Эффект от лечения этим лекарственным средством нами расценен как хороший. Проведение увлажняющей терапии радиационно-индуцированной ксеростомии ведет к улучшению качества жизни больных в позднем постлучевом периоде. Данный метод лишен таких недостатков стимулирующего лечения, как кратковременность положительного действия препарата, прогрессивное снижение эффективности препарата с течением времени и возможность возникновения нежелательных побочных эффектов. Простота применения, хорошая переносимость препарата больными, высокая его эффективность позволяют говорить о перспективности проведения подобного лечения у больных с опухолями головы и шеи в позднем постлучевом периоде при наличии у них проявлений РИК-синдрома.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Лучевое поражение слюнных желез, при проведении лучевой терапии по поводу злокачественных опухолей головы и шеи, ведет к развитию явлений ксеростомии, появляющихся уже на начальных этапах лечения [5,8,14,41,64,93,119 и др.]. Наши наблюдения показали, что сухость в полости рта и ухудшение качества слюны сохраняются в ряде случаев в течение длительного времени (от 1,61 года до 2,32 лет и более) после прекращения лучевого воздействия. Кроме того, проявления лучевых поражений слюнных желез выражаются не только уменьшением количества ротовой жидкости, но и формируют определенный симптомокомплекс, названный нами синдромом радиационно-индуцированной ксеростомии. Данная симптоматика, в числе прочих причин, вызывает ухудшение качества жизни онкологических больных, что препятствует их полноценной реабилитации.

Для более глубокого изучения этой патологии нами проведен анализ её клинических проявлений у пациентов, излеченных от злокачественных опухолей головы и шеи и пациентов, находящихся в состоянии устойчивой ремиссии онкологического заболевания. С целью уменьшить степень неблагоприятного влияния радиационно-индуцированной ксеростомии и тем самым улучшить качество жизни больных мы предложили и опробовали метод лечения, произвели оценку его эффективности.

Проведенные нами исследования показали, что распределение больных РИК по полу следующее: 55,88% обследованных - женщины и 41,12% - мужчины. Возраст больных колебался от 16 до 73 лет, однако, основная их масса состояла из людей старшей возрастной категории (61,76% - старше 50 лет).

Все больные были разделены нами по степени выраженности симптоматики на три группы. В первую группу вошли пациенты со слабо

выраженными проявлениями РИК-синдрома (I степень), во вторую – с выраженными (II степень) и в третью – с сильно выраженными проявлениями (III степень). Наибольшее количество пациентов (30 человек) оказалось в первой группе. Количество женщин и мужчин в ней было равным. Во второй и третьей группах количество больных было одинаковое – по 19 человек. Среди больных второй группы женщин оказалось больше почти в два раза (13 и 6 человек соответственно). В третьей группе мужчин было 9, что на одного человека меньше чем женщин. Зависимости между возрастом пациентов и степенью выраженности симптоматики не выявлено – распределение больных по возрасту оказалось сходным во всех группах.

Производя обобщение итогов исследования функционального состояния подвергшихся облучению слюнных желез и клинических особенностей течения постлучевой ксеростомии, мы сделали вывод о том, что проявления данной патологии зависят от степени её выраженности. Но вне зависимости от степени выраженности эти проявления укладываются в определенный симптомокомплекс. Основными его составляющими являются сухость слизистой оболочки полости рта (86,8% обследованных), и вызванное ею чувство дискомфорта (72,05%). Эта симптоматика связана с изменением качества и уменьшением количества ротовой жидкости.

Ухудшение качества смешанной слюны у наших пациентов выражается в значительном повышении вязкости и в её пенистости, повышенной кислотности ротовой жидкости. Сгущение слюны выявлено у 49 человек (72,06%). Из этого числа больных значительное увеличение вязкости ротовой жидкости обнаружено у 17 (25%). У 35 больных (51,47%) слюна имеет вид густой пены.

Оценка данных рН-метрии слюны показала наличие сдвига её реакции в кислую сторону. Среднее значение этого показателя оказалось $6,61 \pm 0,47$ при норме $7,21 \pm 0,06$ [30]. Наибольшая же кислотность среды в полости рта отмечена у больных с РИК-синдромом III степени – $6,36 \pm 0,23$.

Ксеростомия в большинстве исследованных случаев оказалась истинной, что подтверждается данными сиалометрии – уменьшение количества смешанной слюны отмечено у 72,06% обследованных больных. Средний показатель для всех групп оказался равен $2,47 \pm 1,27$ мл при норме 4,1 мл.

В группе пациентов с III степенью выраженности РИК у восьми человек (11,76% от общего числа обследованных) количество полученной при сиалометрии слюны не превышало 1 мл, что в совокупности с высокой её вязкостью приводило к затруднению глотания и нарушению речи.

Гигиеническое состояние полости рта у больных II и III групп (55,9% от общего числа обследованных) нами было расценено как неудовлетворительное. Средний уровень качества гигиены для этих групп, определенный с помощью индекса Ю.А. Федорова и В.В. Володкиной оказался равен $2,32 \pm 0,43$ балла. У этих же больных обнаружена высокая интенсивность кариозного процесса (среднее значение индекса КПУ – $16,05 \pm 3,2$). Распространенность же кариеса у больных всех групп оказалась 100%. Данные результаты исследования подтверждают заключение многих исследователей о формировании в полости рта у больных с гипосаливацией устойчивой кариесогенной среды [8,40,54,66,78,93,107,118,119,129,151 и др.].

Определение уровня функциональных нарушений облученных слюнных желез с помощью динамической сиалосцинтиграфии выявило снижение как секреторной, так и экскреторной их функции. Это подтверждает ускорение времени максимального накопления радиоактивности в слюнных железах Т_{max} (17,5 мин. у околоушных желез при норме 22 – 24 мин.) и увеличение Т_{max} падения радиоактивности. Снижаются и коэффициенты КСА и СЭК. Результаты скинтиграфического исследования подтверждают зависимость выраженности нарушений в ткани слюнных желез от степени лучевого воздействия.

Кроме жалоб на сухость во рту, в 32,35% случаев отмечено наличие жжения в слизистой оболочке полости рта, а в 19,12% - болевых ощущений в области больших слюнных желез. Бледность слизистой оказывается более характерным признаком при наличии РИК-синдрома I и II степени. У больных с III степенью выраженности ксеростомии на передний план выходит гиперемия слизистой.

Выявлено и подтверждено существование прямой связи между степенью выраженности радиационно-индуцированной ксеростомии и временем, прошедшим после окончания лучевого лечения больными. На наличие подобной зависимости (чем большее время проходит после облучения, тем менее выражена ксеростомия) указывают многие авторы [40,42,44,64,66,78 и др.]. И все же полного нивелирования последствий лучевого воздействия на слюнные железы с течением времени не обнаружено. Проявления РИК-синдрома крайней степени выраженности отмечаются даже по прошествии 2 лет и более после завершения лечения. Количество больных с выраженной и сильно выраженными формами РИК, у которых постлучевой период превышал 2 года, оказалось 15 человек, что составляет 22,06% от общего числа обследованных. Эти результаты нашего исследования в целом совпадают с результатами, полученными Москалевым Ю.И. (1991) при оценке клинически вредных нестохастических эффектов в слюнных железах после их облучения [93].

Степень нарушения саливации у больных с облученными слюнными железами зависит и от суммарной очаговой дозы лучевого воздействия. У пациентов с I степенью РИК СОД составила $51,05 \pm 9,26$ Гр, а в группах больных со II и III степенью РИК - $53,57 \pm 8,21$ и $57,05 \pm 6,26$ Гр соответственно.

Как показало наше исследование, при выраженных формах вышеуказанной симптоматики отмечается значительное ухудшение отдельных показателей качества жизни больных. Нами доказано наличие

отрицательного влияния радиационно-индуцированной ксеростомии на психо-эмоциональное состояние больных и их способность к социальному функционированию. Впервые проведено изучение степени выраженности этого отрицательного влияния, разработана методика её оценки.

Значимое ухудшение показателей качества жизни обнаружено нами у больных с РИК-синдромом II и III степени, а это более половины всех обследованных пациентов (55,9%). Постоянное ухудшение настроения, обусловленное в немалой степени фиксацией внимания больных на постоянной сухости в полости рта и ощущении дискомфорта, отмечено у 34 пациентов (50%). Нарушение сна выявлено у 28 человек (41,18%). На повышенную утомляемость жаловались 6 пациентов (8,82%).

Выраженная ксеростомия, как причина возникновения затруднений в профессиональной деятельности зафиксирована у 10 человек (14,7%). Все эти больные отмечали невозможность длительного устного общения из-за нарушения дикции и потери звучности голоса (немаловажный фактор для людей публичных профессий).

На основе изложенного появилась возможность определить симптомокомплекс для каждой группы обследованных пациентов:

I группа – преходящее ощущение сухости в полости рта, возможны болезненные ощущения в слюнных железах, сухость слизистой, повышенная вязкость, пенистость слюны.

II группа – постоянное ощущение сухости в полости рта, болезненные ощущения в слюнных железах и в слизистой полости рта, возможно нарушение сна, речи; бледность слизистой, гипосаливация (сиалометрия – 2-3 мл смешанной слюны в течение 10 мин.), повышенная вязкость, кислотность, пенистость слюны; неудовлетворительное гигиеническое состояние полости рта, высокая интенсивность кариеса (значение индекса КПУ(з) 13-16); незначительное снижение накопления РФП слюнными железами при сиалосцинтиграфии.

III группа – постоянное ощущение сухости в полости рта, болезненные ощущения в слюнных железах и в слизистой полости рта, нарушение сна, речи; гиперемия слизистой, гипосаливация (сиалометрия – до 2 мл смешанной слюны), повышенная вязкость, кислотность, пенистость слюны; неудовлетворительное гигиеническое состояние полости рта, высокая интенсивность кариеса (значение индекса КПУ(з) 15-18) отсутствие накопления РФП слюнными железами при сиалосцинтиграфии.

Результаты наших исследований дали основание сделать вывод о нуждаемости больных РИК в диспансерном наблюдении у врача стоматолога. Была оправдана необходимость в разработке методов лечения радиационно-индуцированной ксеростомии с целью включения их наряду с санацией полости рта и рациональным протезированием в общий план реабилитационных мероприятий у больных с опухолями головы и шеи, получавших лучевое лечение.

Анализ имеющихся на сегодняшний день способов лечения ксеростомии показал, что существует только два общепринятых метода. Это медикаментозная стимуляция слюнных желез и проведение заместительной терапии. Нами было принято решение оценить и сравнить эффективность обоих способов.

Перед началом лечения у всех пациентов проводилась санация полости рта, больным разъяснялось значение тщательного соблюдения ими правил гигиенического ухода за полостью рта.

У 32 больных для увлажнения полости рта мы использовали гель заменитель слюны Oral Balance. Положительный эффект при применении геля обнаружен у 80,95% из них. Выражался он, прежде всего, во временном устранении чувства сухости во рту, некотором усилении саливации и купировании чувства дискомфорта. У больных улучшалось состояние слизистой оболочки полости рта и глотки, отмечались положительные сдвиги качественных характеристик ротовой жидкости.

Отмечено статистически значимое улучшение гигиенического состояния полости рта. Если до начала увлажняющей терапии индекс Федорова-Володкиной показывал неудовлетворительный уровень гигиены ($2,38 \pm 0,46$ балла), то после лечения определялось удовлетворительное её состояние ($1,89 \pm 0,4$ балла).

В процессе проведения исследования нами показано, что эффективность Oral Balance довольно высока. Продолжительность увлажняющего действия заменителя слюны более чем у половины больных (56,25%) оказалась 4-6 часов.

Как отрицательный момент некоторые наши пациенты, получавшие Oral Balance, отметили наличие сладкого вкуса у препарата. Впрочем, это не послужило причиной для отказа от его использования ни у одного из этих больных.

Благоприятное действие увлажняющей терапии в конечном итоге сказывается и на качестве жизни больных. Оценка динамики его показателей выявила значимое снижение уровня отрицательного влияния радиационно-индуцированной ксеростомии. До начала лечения результаты анкетирования больных обнаруживали высокий уровень неблагоприятного воздействия ($20,46 \pm 2,58$ балла). После применения заменителя слюны уровень влияния РИК-синдрома на качество жизни расценивался как средний, ближе к начальному ($12,88 \pm 2,43$ балла). Происходило это за счет устранения или уменьшения выраженности чувства дискомфорта в полости рта, нормализации сна и речи.

В качестве контрольной группы были 11 пациентов, которым ранее проводилось лечение пилокарпина гидрохлоридом. Препарат использовался в дозировке, рекомендуемой для стимуляции функции слюнных желез (5 мг 3 раза в день). Результаты применения этого лекарственного средства признаны нами неудовлетворительными по целому ряду причин.

На момент начала лечения пилокарпином у больных отмечался некоторый положительный эффект, выразившийся в уменьшении ощущения сухости в полости рта, но длительность его была непродолжительной и не превышала 1-3 часов. При этом у всех пациентов отмечен факт уменьшения выраженности стимулирующего действия с течением времени и отсутствие улучшения качества слюны. Эти данные подтверждают мнение А.В. Шумского (1998) о том, что длительное применение пилокарпина гидрохлорида ведет к атрофии слюнных желез [154].

Оценка динамики гигиенического состояния полости рта до и после лечения пилокарпином не выявила его улучшения. Кроме того, у части больных (18% пролеченных) наблюдалось побочное действие в виде головных болей и сердцебиения. Немаловажным для пациентов фактором оказалась техническая сложность использования капель, как лекарственной формы.

Неудачный опыт применения стимуляции слюноотделения позволил нам подтвердить преимущество увлажняющей терапии, как способа лечения РИК. К несомненным достоинствам метода мы относим довольно продолжительное и выраженное увлажняющее действие увлажнителей, отсутствие нежелательных побочных проявлений общего характера и простота использования геля, как лекарственной формы. Эти заключения подтверждены результатами анализа полученных в процессе исследования данных.

Совместно с отсутствием у больных на момент обследования признаков прогрессирования основного заболевания, снятие психологического дистресса помогает сформировать благоприятный психо-эмоциональный фон, что в конечном итоге улучшает отдаленный результат специального противоопухолевого лечения [10,58]. У наших больных на фоне проводившегося лечения отмечалось улучшение настроения. В немалой

степени этому способствовало появление возможности проведения эффективной борьбы с длительно существующей и не поддающейся другому лечению ксеростомии.

Проведенная работа позволила нам сделать выводы относительно оправданности привлечения внимания врачей онкологов, радиологов и стоматологов к проблеме радиационно-индуцированной ксеростомии, обосновать необходимость проведения её лечения и дать практические рекомендации.

ВЫВОДЫ

1. При проведении лучевого лечения больным с опухолями головы и шеи у 55,9% из них возникает устойчивая ксеростомия, которая сохраняется после окончания противоопухолевой терапии от 1,61 года до 2,32 лет и более.

2. Лучевое воздействие в дозе от 50 Гр и выше на слюнные железы и органы полости рта может приводить к формированию у больных в позднем постлучевом периоде определенного симптомокомплекса, включающего в себя:

- уменьшение количества ротовой жидкости;
- ухудшение её качества, выражающееся в повышении кислотности и вязкости;
- ухудшение гигиенического состояния полости рта, высокую активность кариозного процесса;
- воспалительные и атрофические изменения в слизистой оболочке полости рта.

Выраженность клинических проявлений радиационно-индуцированной ксеростомии зависит от дозы лучевого воздействия на слюнные железы и от времени, прошедшего после окончания специального противоопухолевого лечения. Чем больше доза облучения и меньше длительность постлучевого периода, тем более выражены эти проявления.

3. Наличие у больных выраженной радиационно-индуцированной ксеростомии приводит к развитию у них явлений психологического дистресса и к снижению их способности к социальному функционированию, что указывает на ухудшение качества их жизни.

4. Комплексный подход в лечении больных с радиационно-индуцированной ксеростомией, применение при выраженных проявлениях РИК-синдрома наряду с санацией полости рта увлажняющих средств,

обеспечивает у 81,25% больных устойчивое снижение ощущения сухости слизистой, в 25% случаев уменьшает вязкость смешанной слюны, улучшает кислотно-щелочное состояние. На этом фоне улучшается гигиеническое состояние полости рта (снижение значения индекса Федорова-Володкиной на 22%). У больных нормализуется сон, облегчается глотание и произношение звуков (не относится к больным с опухолями гортани). Это приводит к снижению на 39% степени отрицательного влияния на уровень качества жизни пациентов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Интегральную оценку состояния полости рта у больных, получавших лучевое лечение по поводу опухолей головы и шеи целесообразно проводить, учитывая показания сиалометрии, рН-метрии ротовой жидкости, определения вязкости слюны, индекса гигиенического состояния полости рта и интенсивности кариеса.

2. Больным с радиационно-индуцированной ксеростомией рекомендуется диспансерное наблюдение и лечение у стоматолога. Целесообразно проводить контрольные осмотры больных у врача стоматолога с той же частотой (6 раз в год) и в те же дни, что и у врача онколога.

3. При наличии у больных проявлений радиационно-индуцированной ксеростомии, наряду с проведением санации полости рта рекомендуем проведение увлажняющей терапии с использованием геля-заменителя слюны Oral Balance.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абальмасов Д.В. Гирудотерапия при воспалительных и дистрофических заболеваниях слюнных желез [Текст] / Д.В. Абальмасов, В.В. Афанасьев, М.М. Пожарицкая // Институт стоматологии. – 2004. – №2 (23). – С.51-53.
2. Абальмасов Д.В. Изучение показателей свободнорадикальных процессов и антиоксидантной защиты у лиц с заболеваниями слюнных желез, получавших гирудотерапию [Текст] / Д.В. Абальмасов, М.М. Пожарицкая, В.В. Афанасьев // Стоматология. – 2004. – №1. – С.27-29.
3. Абальмасов Д.В. Применение медицинских пиявок при лечении хронических воспалительных и дистрофических заболеваний слюнных желез [Текст] / Д.В. Абальмасов, М.М. Пожарицкая, В.В. Афанасьев // Стоматология. – 2003. – №1. – С.43-46.
4. Аксенова Г.И. Разработка и испытание гелей для реминерализации эмали зубов [Текст] / Г.И. Аксенова, И.А. Артемьева // У Всерос. съезд фармацевтов: тез. докл. – Ярославль, 1987. – С. 132.
5. Артамонова Е.А. Радиационные повреждения слюнных желез в эксперименте [Текст] / Е.А. Артамонова // Медицинская радиология. – 1988. – № 1. – С. 62-64.
6. Афанасьев В.В. Хронический сиаладенит (этиология и патогнез) [Текст] / В.В. Афанасьев // Проблемы нейростоматологии и стоматологии. – 1991. – №1. – С.16-20.
7. Афанасьев В.В. Хирургическая санация полости рта у больных со злокачественными новообразованиями челюстно-лицевой области до, во время и после проведения дистанционной гамма-терапии [Текст] / В.В. Афанасьев, Ю.И. Воробьев, О.Н. Титова // Российский стоматологический журнал. – 2002. – №2. – С. 36-37.

8. Афанасьев В.В. Удаление зубов в различные периоды лучевой терапии у больных со злокачественными опухолями челюстно-лицевой области [Текст] / В.В. Афанасьев, Ю.И. Воробьев, О.Н. Титова // Стоматология. – 2003. – № 1. – С. 14-15.

9. Афанасьев В.В. Ксеростомия. Диагностика и лечение [Текст] / В.В. Афанасьев, А.А. Иряшев // Стоматология. – 2004. – № 6. – С. 36-38.

10. Балацкая Л.Н. Качество жизни больных после комбинированного лечения злокачественных новообразований области головы и шеи [Текст] / Л.Н. Балацкая, З.Д. Кицманюк, С.Ю. Чижевская // Высокие технологии в онкологии: материалы V Всероссийского съезда онкологов. Казань, 5 – 7 октября, 2000г. – Казань, 2000. – Том 3. - С.362-363.

11. Балин Д.В. Комплексное использование антиоксидантных препаратов для лечения больных с гнойно-воспалительными заболеваниями шеи и челюстно-лицевой области [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук.: 14.00.21: защищена 23.05.98: утв. 14.09.98 / Балин Дмитрий Владимирович. – М., 1998. – 24 с.

12. Барановский А.Л. Запах изо рта [Электронный ресурс] / А.Л. Барановский // Cosilium provisorum. – 2002. – Том 2. – №10.

13. Барановский А.Л. Сухость полости рта [Электронный ресурс] / А.Л. Барановский // Cosilium provisorum. – 2002. – Том 2. – №8.

14. Барер Г.М. Терапевтическая стоматология [Текст]: учебник: в 3 ч. / Г.М. Барер, Е.А. Волков, В.В. Гемонов; под ред. Г.М. Барера. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – Часть 3. – 288с.

15. Барер Г.М. Лучевые поражения зубов. (Клинико-экспериментальное и морфологическое исследование) [Текст]: Дис. ... д-ра. мед. наук.: 14.00.21: защищена 18.02.82: утв. 06.09.82 / Барер Гарри Михайлович. – М., 1982. – 283с.

16. Барер Г.М. Концепция патогенеза лучевых поражений зубов [Текст] / Г.М. Барер // Стоматология. – 1991. – № 5. – С. 8-12.

17. Барер Г.М. Особенности клинических проявлений постлучевых поражений зубов [Текст] / Г.М. Барер // Стоматология. – 1982. – № 4. – С. 29-31.
18. Барер Г.М. Реакции слизистой оболочки полости рта при лучевой терапии новообразований челюстно-лицевой области [Текст]: дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.21: защищена 24.05.65: утв. 27.11.65 / Барер Гарри Михайлович – М., 1965. – 239с.
19. Барер Г.М. Влияние зубов и зубоврачебных материалов на проявление реакции слизистой оболочки полости рта при дистанционной гамма терапии новообразований челюстно-лицевой области [Текст] / Г.М. Барер, В.И. Бурьян // Стоматология. – 1968. – № 1. – С. 7-12.
20. Барер Г.М. Изменение ультраструктуры твердых тканей зубов после местного облучения [Текст] / Г.М. Барер, Л.А. Иванчикова, Г.И. Назаров // Стоматология. – 1977. – № 1. – С. 4.
21. Барер Г.М. Морфологические изменения в пульпе, дентине и цементе облученных «интактных» зубов [Текст] / Г.М. Барер, З.Д. Комнова / Стоматология. – 1983. – № 3. – С. 28-30.
22. Барер Г.М. Патологические изменения пульпы и дентина зубов у экспериментальных животных под влиянием лучистой энергии [Текст] / Г.М. Барер, З.Д. Комнова // Стоматология. – 1985. – №3. – С. 8-11.
23. Безер Л.Э. Периодическая моторная деятельность гастродуоденального комплекса при гипосаливации [Текст] / Л.Э. Безер, И.Б. Суходило //Актуальные вопросы гастроэнтерологии: сб. науч. статей. – Томск, 1992. – С. 4-5.
24. 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) [Текст]: дисс. ... канд. мед. наук.:

14.00.21: защищена 19.01.88: утв. 15.07.88 / Белова Надежда Михайловна. – 1988. – 157 с.

25. Беляков Ю.А. Карлес зубов при «сухом синдроме» [Текст] / Ю.А. Беляков / Стоматология. – 1983. – № 2. – С. 71-73.

26. Бимбас Е.С. Состояние слюнных желез у подростков при пазнтеральном применении опиатов [Текст] / Е.С. Бимбас, И.А. Надымова // Институт стоматологии. – 2003. – № 2 (19). – С. 50-51.

27. Влияние препаратов, используемых для антисептической обработки полости рта на слюноотделение [Текст] / Бокая В.Г., Анисимова И.В.: депонированная рукопись – Омск, 1992. – 6 с.

28. Борисевич Г.М. Реакции слизистой оболочки полости рта при лучевой терапии новообразований челюстно-лицевой области [Текст]: дисс. ... канд. мед. Наук: 14.00.21: защищена 23.03.65: утв. 04.10.65 / Борисевич Г.М. – М., 1965. – 239 с.

29. Борисевич Н.В. Местные реакции слизистой оболочки полости рта и глотки при лучевой и химической терапии опухолей головы и шеи / Борисевич Н.В. // Медицинская радиология. – 1979. – № 2. – С. 39-44.

30. Боровский Е.В. Биология полости рта [Текст] / Е.В. Боровский, В.К. Леонтьев – Изд. второе, стереотипное – М.: Медицинская книга, Н.Новгород: Издательство НГМА, 2001. – 304 с.

31. Боровский Е.В. Изменение проницаемости эмали зубов после дистанционного У-облучения нижней челюсти [Текст] / Е.В. Боровский, Н.М. Сазонов // Стоматология. – 1978. – № 6. – С. 14-16.

32. Боровский Е.В. Влияние дистанционного облучения на твердые ткани зубов [Текст] / Е.В. Боровский, Н.М. Сазонов, Т.К. Лебедева // Стоматология. – 1976. – № 2. – С. 2-4.

33. Брюзгин В.В. Повышение качества жизни онкологических больных – проблема сегодняшнего дня [Текст] / В.В. Брюзгин // Вопросы онкологии. – Санкт-Петербург, 1992. – Том 38. – Журнал №1 – С. 413-414.

34. Букреев А.В. Морфологические и гистохимические изменения слюнных желез при локальном облучении головы [Текст]: автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.15: защищена 05.02.75: утв. 19.08.75 / Букреев Андрей Викторович – Краснодар, 1975. – 16 с.
35. Важенин А.В. Сочетанное лучевое лечение рака органов полости рта и нижней губы [Текст] / А.В. Важенин // Вопросы онкологии. – 1991. – №3. – С. 65-69.
36. Вакуленко В.И. Применение внутрижелезистого фонофореза ксантинола никотина при лечении больных паренхиматозным паротитом [Текст] / В.И. Вакуленко, Е.В. Карук // Региональный межведомственный сборник. – Вып. 2. – Киев, 1991. – С. 62-65.
37. Васильев В.И. Синдром Шегрена [Текст] / В.И. Васильев // Русский медицинский журнал. – 1998. – № 18. – С. 1206-1210.
38. Воробьев Ю.И. Лучевая терапия лимфосарком больших слюнных желез [Текст] / Ю.И. Воробьев, И.И. Ретинская // Стоматология. – 2003. – №6. – С. 43-44.
39. Воробьев Ю.И. Местные реакции и осложнения при лучевой терапии злокачественных опухолей головы и шеи [Текст] / Ю.И. Воробьев // Медицинская радиология. – 1991. – №3. – С. 50-52.
40. Воробьев Ю.И. Профилактика и лечение местных лучевых реакций и осложнений (повреждений) со стороны челюстно-лицевой области (лекция) [Текст] / Ю.И. Воробьев // Стоматология. – 1993. – №3. – С. 84-85.
41. Воробьев Ю.И. Местные реакции и осложнения (повреждения) при лучевой терапии злокачественных опухолей головы и шеи. Профилактика и лечение [Текст] / Ю.И. Воробьев // Медицинская радиология. – 1991. – №3. – С. 50-51.
42. Воробьев Ю.И. Радионуклидное исследование микроциркуляции и секреторной функции при различных заболеваниях околоушной слюнной железы [Текст] / Ю.И. Воробьев, В.В. Неустроев, И.И. Черкасова, Н.Г. //

Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 1994. – №4. – С. 36 – 39.

43. Воробьев Ю.И. Лучевая терапия злокачественных опухолей слюнных желез / Ю.И. Воробьев, Н.Я. Бродская // Медицинская радиология. – 1985. – №3. – С. 12-16.

44. Воробьев Ю.И. Поздние лучевые осложнения [Текст] / Ю.И. Воробьев // Всесоюзное совещание радиологов: тез. докл. – Обнинск, 1988. – С. 5-7.

45. Галанцева Г.Ф. Лучевые повреждения полости рта [Текст]/ Г.Ф. Галанцева // Медицинская радиология. – 1982. – №6. – С. 74-79.

46. Галиулина М.В. Нарушение и восстановление структурных свойств смешанной слюны [Текст] / М.В. Галиулина, И.В. Ганзина. // Стоматология. – 1998. – Спец. вып.: Материалы IV съезда стоматологической ассоциации России (Москва. 15-19 сентября 1998 г.). – С. 43.

47. Гаража С.Н. Повышение резистентности тканей препарированных зубов с помощью новых гидроксиапатит содержащих комплексов [Текст]: дисс. ... д-ра. мед. наук: 14.00.21: защищена 07.05.00: утв. 28.09.00 / Гаража Сергей Николаевич. – М., 2000. – 249 с.

48. Гаубеншток Л.М. Малые слюнные железы губ в условиях физиологии и патологии полости рта [Текст]: дисс. ... канд. мед. наук.: 14.00.21: защищена 12.01.1992: утв. 17.07.1992 / Гаубеншток Л.М. – М., 1992. – 165 с.

49. Гилева О.С., Петрович Ю.А. Влияние табака на ткани полости рта и биохимические показатели [Текст] / О.С. Гилева, Ю.А. Петрович // Стоматология. – 1987. – № 4. – С. 79-82.

50. Гершакович М.Л. Применение метилурацила в терапии локальных повреждений, возникающих при лучевом лечении больных злокачественными опухолями [Текст]: материалы клинич. конф. по вопросу

лекарственной терапии в онкологической клинике. Ленинград, 22-26 октября, 1964г. – Л., 1964. – С. 39-40.

51. Гончарова Е.И. Поражения тканей полости рта, вызванные источником ионизирующего излучения [Текст] / Е.И. Гончарова, В.Н. Олесова, В.И. Спицина // Российский стоматологический журнал. – 2002 – №4. – С. 44-46.

52. Гордеева В.В. Специфическая активность раствора для гидрофилизации слизистой оболочки полости рта при ксеростомии [Текст] / В.В. Гордеева // V Всерос. съезд фармацевтов: тез. докл. – Ярославль, 1987. – С. 136-137.

53. Гордеева В.В. Технология лекарственных форм для заместительной терапии ксеростомии [Текст]: дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.25: защищена 25.04.81: утв. 28.11.81 / Гордеева Валентина Владимировна. – Омск, 1981. – 216 с.

54. Григорьев С.С. Влияние слюны на микрофлору полости рта [Текст] / С.С. Григорьев // Уральский стоматологический журнал. – 2004. – №3 – С. 26-28.

55. Данилевский Н.Ф., Применение ферментов в стоматологии [Текст] / Н.Ф. Данилевский, Л.А. Хоменко – Киев: Здоровья, 1972. – 188с.

56. Дедеян В.Р. Аппликационная анестезия слизистой оболочки полости рта при помощи пленок "Деплен-Дента" с лидокаином [Текст] / В.Р. Дедеян // Стоматология. – 1998. – Спец. вып.: Материалы IV съезда стоматологической ассоциации России (Москва. 15-19 сентября 1998 г.). – С. 55.

57. Дедеян В.Р. Лечение заболеваний пародонта с использованием пленок "Диплен-Дента" с лидокаином [Текст] / В.Р. Дедеян // Стоматология. – 1998. – Спец. вып.: Материалы IV съезда стоматологической ассоциации России (Москва. 15-19 сентября 1998 г.). – С. 56.

58. Демин Е.В., Чулкова В.А. Возможности улучшения качества жизни онкологических больных [Текст] / Е.В.Демин, В.А.Чулкова // Вопросы онкологии. – Санкт-Петербург, 1992. – Том 38. – Журнал №1. – С. 84-89.

59. Денисов А.Б. Типовые формы патологии слюнных желез [Текст]: учеб. и справ. Пособие / А.Б. Денисов, В.К. Леонтьев, Ю.А. Петрович; ММСИ. – М..ММСН – РУССО. 1996. – 150 с.

60. Денисов А.Б. Слюнные железы. Слюна [Текст]: научное издание, часть 1 / А.Б. Денисов. – М., Издательство РАМН, 2003. – 136 с.

61. Денисов А.Б. Слюнные железы. Слюна. Методы моделирования физиологических и патологических процессов [Текст]: научное издание, часть 2 / А.Б. Денисов. – М., Издательство РАМН, 2003. – 60 с.

62. Дмитриева Л.А., Лосев Ф.Ф. Применение мембран GORE в пародонтологии [Текст] / Л.А. Дмитриева, Ф.Ф. Лосев // Стоматология. – 1998. – Спец. вып.: Материалы IV съезда стоматологической ассоциации России (Москва. 15-19 сентября 1998 г.). – С. 52.

63. Доценко А.Н. Сцинтиграфическое исследование функции нормальных слюнных желез [Текст] / А.Н. Доценко // Медицинская радиология. – 1987. – №3. – С. 23 - 28.

64. Доценко А.Н. Сцинтиграфия в диагностике заболеваний слюнных желез / А.Н. Доценко, Л.А. Юдин // Медицинская радиология. – 1991. – №3. – С. 8 - 11.

65. Дубова Л.В. Состояние слюноотделительной функции после ортопедического лечения цельнолитыми несъемными зубными протезами [Текст]: автореф. ... дисс. канд. мед. наук: 14.00.21: защищена 24.04.99: утв. 19.12.99 / Дубова Лариса Витальевна – М., 1999. – 8 с.

66. Зедгенидзе Г.А. Клиническая рентгенорадиология: руководство [Текст] / Г.А. Зедгенидзе, Е.С. Вайнштейн, Ю.И. Воробьев и др; под ред. Г.А. Зедгенидзе. – Т. 5. – АМН СССР – М.: Медицина, 1985. – 496 с.

67. Иванова Л.А. Изменение слизистой оболочки полости рта при лучевой терапии злокачественных новообразований в зависимости от исходного уровня неспецифической резистентности организма [Текст] / Л.А. Иванова // Труды ЦНИИС: сб. научн. тр. – М., 1985.- Т. 15.- С. 172.- 175.

68. Иванова Л.А. Изменения слизистой оболочки полости рта и антибактериальных факторов слюны при лучевой терапии злокачественных новообразований [Текст] / Л.А. Иванова // Актуальные вопросы онкологии: тез. науч.-практ. конф. – Пермь, 1987. – С. 33-35.

69. Иванова Л.А. Организация профилактики постлучевых поражений зубов [Текст]: материалы VIII Всерос. съезд стоматологов. - М, 1987.- С. 38.

70. Иванова Л.А. Оценка секреторной функции околоушных слюнных желез при лучевой терапии злокачественных новообразований головы и шеи [Текст] / Л.А. Иванова, А.Д. Лузина, М.Г. Щелконогова // Региональная науч.- практ. конф. стоматологов: тез. докл. – Ижевск, 1992. – Ч. 1. – С. 74-75.

71. Кац А. Комплексное лечение воспалительных заболеваний слюнных желез [Текст] / А. Кац. – М. Медицина, 1994. – С. 22-23.

72. Калинин В.И. Изменения пародонта, слизистой. оболочки и слюнных желез при лучевой терапии больных с опухолями челюстно-лицевой локализации [Текст]: дисс. ... д-ра. мед.наук: 14.00.21: защищена 27.05.83: утв. 23.09.83 / Калинин Виктор Иванович. – Л., 1983. – 204 с.

73. Калинин Л.А. Морфологические изменения слизистой оболочки полости рта при лучевой терапии опухолей челюстно-лицевой области [Текст] / Л.А. Калинин, М.Г. Рыбакова // Медицинская радиология. – 1979. – № 2. – С. 34-39.

74. Капируллина О.В. Сравнительная характеристика традиционных и современных методов лечения ксеростомии по данным литературы

[Электронный ресурс] / О.В. Капируллина, С.В. Мелехов, А.В. Ляшенко // Стоматология сегодня. – 2001. – №4 (7).

75. Кислых Ф.И. Использование кристаллографического метода исследования слюны в диагностике заболеваний слюнных желез [Текст] / Ф.И. Кислых, Е.М. Майстренко // Российский стоматологический журнал. – 2002. – №5. – С. 4-5.

76. Коваленко В.С. Особенности клинического течения, диагностики и лечения неэпидемических сиалоаденитов [Текст] / В.С. Коваленко, Н.С. Коваль // Стоматология. – 1997. – № 2. – С. 53-54.

77. Козлова А.В. Возможные последствия повреждений органов и тканей при лучевой терапии злокачественных опухолей [Текст] / А.В. Козлова // Медицинская радиология. – 1977. – №12. – С. 72-73.

78. Койвуниеми М. Влияние цитостатической и лучевой терапии в области головы и шеи на состояние полости рта [Текст] / М. Койвуниеми // Terra medica. – 1998. – №4. – С. 41- 45.

79. Сравнительная характеристика оценки качества жизни пациентами стоматологического профиля [Текст] / В.К. Колесов, Р.П. Макарова, Л.И. Кузнецова, Ю.С. Блохина // Стоматология. – 2001. – №6. – С. 63-64.

80. Курицына И.Ю. Некоторые клиничко-морфологические особенности изменения малых слюнных желез у курильщиков табака [Текст] / И.Ю. Курицына, А.Ж. Петрикас, В.М. Курицын // Стоматология. – 2004. – №2. – С. 11-13.

81. Коротько Г.Ф., Кадиров Ш. О билатеральной автономности секреции ферментов слюнными железами человека [Текст] / Г.Ф. Коротько, Ш. Кадиров // Стоматология. – 1994. – № 1. – С. 26-28.

82. Курмашева Р.К. Функциональное состояние больших слюнных желез у больных доброкачественными и злокачественными новообразованиями верхних отделов дыхательного и пищеварительного тракта [Текст]:

автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.21: защищена 09.10.75: утв. 12.03.76 / Курмашева Роза Кабировна. – Алма-Ата, 1975. – 16 с.

83. Кучмин А.Н. Роль слонных желез в поддержании гомеостаза у больных гипертонической болезнью [Текст]: дисс. ... д-ра. мед. наук: 14.00.05: защищена 26.06.93: утв. 15.11.93 / Кучмин Анатолий Николаевич. – М., 1993. – 153 с.

84. Латышева С. Клиническая оценка состояния слизистой оболочки полости рта [Текст] / С. Латышева // Стоматология. – 2004. – №4 – С. 46-49.

85. Лебеденко И.Ю. Сравнительный анализ качества жизни больных с синдромом болевой дисфункции височно-нижнечелюстного сустава при ревматоидном артрите [Текст] / И.Ю. Лебеденко, В.М. Гринин, А.А. Абдуллаев // Стоматология. – 2003. – №3. – С. 44-45.

86. Леонтьев В.К. Структурные свойства смешанной слюны у лиц с ранними формами воспалительных заболеваний пародонта [Текст] / В.К. Леонтьев, М.В. Галиулина, И.В. Ганзина // Стоматология. – 2003. – №4. – С. 32-33.

87. Леонтьев В.К. Об особенностях минерализующей функции слюны [Текст] / В.К. Леонтьев // Стоматология. – 1983. – №6. – С. 5-8.

88. Леонтьев В.К. Изменение структурных свойств слюны при изменении рН. [Текст] / В.К. Леонтьев, М.В. Галиулина, И.В. Ганзина // Стоматология. – 1999. – № 2. – С. 22-24.

89. Леонтьев В.К. Изучение слюны в стоматологии [Текст]: метод. рекомендации / В.К. Леонтьев, В.Т. Сунцов; ЦНИИС – Омск, 1974. – 40 с.

90. Лукиных Л.Н. Значение слюны в процессе реминерализации эмали зуба [Текст] / Л.Н. Лукиных // V Всерос. съезд стоматологов: тез. докл. – Новосибирск, 1988. – С. 132-134.

91. Максимовская Л.Н. Влияние зубных паст на содержание кальция и фосфора в поверхностном слое эмали [Текст] / Л.Н. Максимовская, Л.Б. Шерман // Стоматология. – 1980. – № 3. – С. 60.

92. Максимовский Ю.М. Роль гиперфункции щитовидной железы в развитии эрозий твердых тканей зубов [Текст] / Ю.М. Максимовский, Т.В. Скороход // Стоматология. – 1980. – № 4. – С. 17-19.

93. Москалев Ю.И. Отдаленные последствия ионизирующих излучений [Текст] / Ю.И. Москалев. – М.: Медицина, 1991. – 464 с.

94. Мусамбаев Л.И., Суханова Г.М. Оценка ферментативной активности слюнных желез при сочетанной лучевой терапии злокачественных новообразований головы и шеи [Текст] / Л.И. Мусамбаев, Г.М. Суханова // Быстрые нейроны в лучевой терапии злокачественных опухолей: тезисы докл. всесоюзной конф. – Томск, 1992. – С. 126-130.

95. Назаров Г.И. Профилактика осложнений лучевой терапии новообразований челюстно-лицевой области [Текст] / Г.И. Назаров // Стоматология. – 1981. – № 1. – С. 41-42.

96. Недоседко В.Б. Активность кариеса и уровни резистентности зубов. Профилактика кариеса зубов [Текст] / В.Б. Недоседко, Е.Т. Соколинская, В.Г. Бокая – Омск, 1987. – С. 38-53.

97. Нурмагомедов А.М. Гигиена полости рта, состояние зубов и разработка мер защиты у больных злокачественными опухолями челюстно-лицевой области при проведении лучевой терапии [Текст]: дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.21: защищена 06.02.91: утв 27.10.91/ Нурмагомедов А.М. – М, 1991. – 152 с.

98. Омаров И.А. Обоснование применения гидроксипатит-содержащей акриловой пластмассы для предотвращения непереносимости к съемным зубным протезам [Текст]: автореф. ... канд. мед. наук: 14.00.21: защищена 28.09.98: утв. 05.03.99 / Омаров Иван Алексеевич. – М., 1998. – 17 с.

99. Ордашев Х.А. Заболевания слюнных желез при сахарном диабете [Текст]: дисс. ... канд.мед.наук: 14.00.21: защищена 14.03.92: утв. 23.09.92 / Ордашев Х.А. – М., 1992. – 147 с.

100. Орлов В.А. Проблемы изучения качества жизни в современной медицине [Текст]: обзорная информация / В.А. Орлов, С.Р. Гиляревский // Медицина и здравоохранение. – М., 1992. – 55 с.

101. Павлова М.Л. Дифференциальная диагностика различных форм ксеростомии. Варианты лечения [Текст]: автореф. ... дисс. канд. мед. наук: 14.00.21: защищена 24.05.01: утв. 12.11.01 / Павлова Марина Леонидовна. – М., 2001. – 22 с.

102. Палий Л.И. Новое в лечении ксеростомии при болезни Шегрена [Текст] / Л.И. Палий, Г.И. Матвейков Г.И. // VIII Всерос. съезд стоматологов: тез. докл. – М., 1987. – Т. 2. – С. 244-245.

103. Паниковский В.В. Возрастные морфофункциональные особенности слизистой оболочки полости рта [Текст] / В.В. Паниковский, А.С. Григорьян и др. // Стоматология. – 1989. – № 1. – С. 6- 11.

104. Панкрушева Т.А., Иванова Л.А. Количественное определение пиромекаина и метилурацила в мазях на гидрофильной основе [Текст] / Т.А. Панкрушева, Л.А. Иванова. – М., 1976. – 7с.

105. Пашков Б.М. Поражение слизистой оболочки полости рта и губ при некоторых дерматозах и сифилисе [Текст] / Б.М. Пашков, Б.Г. Стоянов, А.Л. Машкиллейсон. – М.: Медицина, 1970. – 160 с.

106. Петрикас А.,Ж. Стоматологические проблемы алкоголизма [Текст] / А.Ж. Петрикас // Стоматология. – 1981. – №5. – С. 86-90.

107. Переслегин О.И. Меры снижения местных лучевых реакций и осложнений при мегавольтной лучевой терапии опухолей челюстно-лицевой области [Текст] / О.И. Переслегин, И.И. Ретинская, Х.А.Садыкова // Радиология-практика. – 2003. – №1. – С. 26-27.

108. Пискунович М.Л. Секреция слюнных желез в норме и патологии [Текст] / М.Л. Пискунович, В.И. Яковлева // Здравоохранение Белоруссии. – 1985. – № 1. – С. 36-38.

109. Пожарицкая М.М. Применение препаратов энкад и бенсилола в комплексном лечении полости рта при болезни Шегрена [Текст] / М.М. Пожарицкая, Т.Н. Копьева, О.В. Макарова // IV Всесоюзный съезд ревматологов (Минск, 9-11 октября, 1991г.): тез. докл. – Минск, 1991. – С. 12-14.

110. Пожарицкая М.М. Поражение органов и тканей полости рта при болезни Шегрена (патогенез, клиника, диагностика, лечение и профилактика) [Текст]: дисс. ... д-ра мед. наук: 14.00.21: защищена 14.02.89: утв. 23.09.89 / Пожарицкая Мария Михайловна. – М., 1989. – 398 с.

111. Пожарицкая М.М. Гидролазы ротовой жидкости при ксеростомии [Текст] / М.М. Пожарицкая, Т.П. Вавилова // Стоматология. – 1982. – № 2. – С. 28-30.

112. Пожарицкая М.М. Методы традиционной медицины и перспектива применения в стоматологической практике [Текст] / М.М. Пожарицкая, С.И. Зидра // Новое в стоматологии. – М., 1994. – № 2. – С. 1-5.

113. Пожарицкая М.М. Секретция и физиологические функции смешанной слюны в норме [Текст] / М.М. Пожарицкая, О.В. Макарова – М, 1995. – с.

114. Пожарицкая М.М. Клиника. диагностика и лечение стоматологических проявлений болезни Шегрена [Текст] / М.М. Пожарицкая, О.В. Макарова, Т.Н. Копьева // Стоматология. – 1994. – № 3. – С. 26-28.

115. Пожарицкая М.М. Новые технологии в диагностике и лечении ксеростомии при болезни Шегрена [Текст] / М.М. Пожарицкая, О.В. Макарова, Т.Н. Копьева: материалы II Съезда Стоматологич. ассоц. (общерос.). Волгоград, 23-25 мая, 2002г. – М. 1994. – С.31-37.

116. Пожарицкая М.М. Возрастные изменения секреторной функции слюнных желез [Текст] / М.М. Пожарицкая, Ю.М. Максимовский, О.В. Макарова // Стоматология. – 1992. – № 3-6. – С. 53-55.

117. Пожарицкая М.М. Белковые фракции слюны у больных Синдромом Шегрена [Текст] / М.М. Пожарицкая, Л.К. Старосельцева // Стоматология. – 1985. – № 4. – С. 13-14.

118. Пожарицкая М.М. Роль слюны в физиологии и развитии патологического процесса в твердых и мягких тканях полости рта. Ксеростомия [Текст]: методическое пособие / М.М. Пожарицкая, Л.К. Старосельцева – М., 2001 – 47 с.

119. Пожарицкая М.М. Роль слюны в физиологии и развитии патологического процесса твердых и мягких тканей полости рта. Ксеростомия. Стимуляция слюноотделения [Текст] / М.М. Пожарицкая // Клиническая стоматология. – 2005. – №3 – С. 42-45.

120. Пожарицкая М.М. Использование гирудотерапии при лечении хронического сиалоаденита и салоаденоза [Текст] / М.М. Пожарицкая, Д.В. Абальмасов, В.В. Афонасьев // Российский стоматологический журнал. – 2001. – №6. – С. 15-17.

121. Пожарицкая М.М. Гирудотерапия в стоматологии и общей медицине [Текст] / М.М. Пожарицкая, Д.В. Абальмасов, В.В. Афонасьев // Российский стоматологический журнал. – 2001. – №6. – С. 44-47.

122. Попов С.С. Влияние величины дефектов зубных рядов и протезирования на функцию слюнных желез и состав слюны [Текст] / С.С. Попов, В.К. Леонтьев // Стоматология. – 1983. – № 1. – С. 52-54.

123. Романов А.Е. Влияние пломб из различных материалов и антисептиков на субгингивальную микробную биопленку и течение гингивита и пародонтита [Текст]: автореф. дисс. ... канд. мед. наук.: 14.00.21: защищена 27.02.97: утв. 17.08.97 / Романов Андрей Евгеньевич. – М., 1997. – 21 с.

124. Ромачева И.Ф. Роль сопутствующих заболеваний в этиологии хронического сиалоаденита [Текст] / И.Ф. Ромачева, В.В. Афанасьев // Стоматология. – 1989. – № 1. – С. 46-48.

125. Ромачева И.Ф. Заболевания и повреждения слюнных желез [Текст] / И.Ф. Ромачева, Л.А. Юдин, В.В. Афанасьев, А.Н. Морозов. – БПВ – М.: Медицина, 1987. – С. 60-71.

126. Ромачева И.Ф. Заболевания и повреждения слюнных желез [Текст] / И.Ф. Ромачева, Л.А. Юдин, В.В. Афанасьев – БПВ – М.: Медицина, 1987. – 238 с.

127. Ронь Г.И. Хронические заболевания слюнных желез (эпидемиология, патогенез, клиника, дифференциальная диагностика, лечение сиалозов и сиалоаденитов) [Текст]: дисс. ... докт. мед. наук.: 14.00.21: защищена 12.04.92: утв. 14.11.92 / Ронь Галина Ивановна. – Екатеринбург, 1992. – 285 с.

128. Ронь Г.И., Белова О.Е. Влияние информационно волновой терапии пародонтита на качество жизни пациентов [Текст] / Г.И. Ронь, О.Е. Белова // Проблемы стоматологии. – 2005. – №1. – С. 18 – 21.

129. Росток Д. Слюна и кариес зубов: диагностические тесты в зубоврачебной практике [Текст] / Д. Росток, Ю. Кройча, В. Кузнецова // Стоматология. – 2001. – №5. – С. 7-10.

130. Румянцев В.А. Влияние жевательных резинок на рН слюны [Текст] / В.А. Румянцев // Стоматология. – 1983. – № 5. – С. 14-16.

131. Рыбаков А.И. Заболевания слизистой оболочки полости рта [Текст] / А.И. Рыбаков, Г.В. Банченко. – М.: Медицина, 1980. – 320 с.

132. Сегень И.Т., Изменения твердых тканей зубов после лучевой терапии больных с новообразованиями различной локализации [Текст]: автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.21: защищена 16.05.73: утв. 26.12.73 / Сегень И.Т. – М., 1973. – 18 с.

133. Солнцев Л.М. Диагностика и лечение аутоиммунных поражений слюнных желез [Текст] / Л.М. Солнцев, В.С. Колесов // Хирургическая и ортопедическая стоматология. – Киев, 1981. – Вып. 11. – С. 8-11.

134. Сомова К.Т. Рефлексотерапия в комплексном лечении больных ксеростомией [Текст] / К.Т. Сомова, В.Ф. Вежнин // Стоматология. – 1993. – № 2. – С. 71-72.

135. Старченко Т.П. Секреторная деятельность слюнных желез у больных с патологией верхнего отдела желудочно-кишечного тракта [Текст]: депонированная рукоп. / Т.П. Старченко, С.Д. Гришечкин – Краснодар, 1993. – 5 с.

136. Струев И.В. Некоторые качественные и количественные показатели смешанной слюны у потребителей наркотиков-опиатов [Текст] / И.В. Струев, В.М. Семенюк // Проблемы стоматологии. – 2005. – № 2. – С. 10-11.

137. Струев И.В., Гистоморфологическая характеристика слюнных желез у потребителей наркотиков-опиатов [Текст] / И.В. Струев, В.М. Семенюк, А.П. Торопов // Институт стоматологии. – 2005. – № 1. – С. 96-97.

138. Струев И.В. Клинико-лабораторно-морфологические параллели характера смешанной слюны и состояния слюнных желез у опийных наркоманов [Текст] / И.В. Струев, В.М. Семенюк, А.П. Торопов // Российский стоматологический журнал. – 2005. – №5. – С. 21-22.

139. Скуманский В.И. Стимуляция слюнных желез синалоаденотрофическими воздействиями, как способ восстановления их функции [Текст] / О.И. Сукманский, В.И. Яковлева, В.И. Самодин // краткие тез. докл. V съезд стоматологов УССР. – Одесса, 1978. – С. 202-204.

140. Суходило И.В. Морфо-функциональные состояния двенадцатиперстной кишки при потере слюны [Текст] / И.В. Суходило // Механизмы адаптации и компенсации физиологических функций организма в экспериментальных условиях. – Одесса, 1974. – С.217-219.

141. Суходило И.В. Периодическая моторная деятельность желудка при потере слюны [Текст] / И.В. Суходило // Механизмы адаптации и компенсации физиологических функций организма в экспериментальных условиях. – Одесса, 1974. – С 204-205.

142. Терехова Н.В. Растворимые лечебные пленки, применяемые при лечении заболеваний слизистой оболочки полости рта [Текст] / Н.В. Терехова, Г.В. Банченко, О.В. Филоненко // VIII Всерос. съезд стоматологов: тез. докл. – М., 1987. – С. 84.

143. Титова Л.И. Технология и клиническое изучение препаратов для стоматологической практики [Текст] / Л.И. Титова, Д.И. Дмитриевский // III Всесоюзный съезд фармацевтов: тез. докл. – Кишинев, 1990. – С. 24-27.

144. Тюрин Е.И. Комплексное лучевое обследование в диагностике заболеваний околоушных слюнных желез [Текст] / Е.И. Тюрин, Н.А. Добромыслова, В.Н. Матина // Вестник рентгенологии радиологии. – 1993. – №1. – С. 28 – 30.

145. Ушаков Р.В. Диагностика заболеваний слюнных желез [Текст] / Ушаков Р.В. // Стоматолог. – 2005. - №6. – С. 59-63.

146. Тактика местной антимикробной терапии [Текст] / Р. Ушаков, В. Царев, Е. Овчиров, Б. Комарницкий // Стоматолог. – 2004. – №2. – С. 42-45.

147. Федоров Ю.А. Сопоставление процессов минерализации эмали и развития кариеса зубов под влиянием некоторых биологически активных веществ [Текст] / Ю.А. Федоров, В.А. Дрожжина, О.В. Рыбальченко // Новое в стоматологии. – 1996. – № 4. – С. 15-23.

148. Фролов В.А. Здоровье [Текст] / Фролов В.А. // БМЭ. – 2-е изд. – М., 1987. – Т. 8. – С. 355-357.

149. Хахалкина Л.К. Клиника и лечение ксеростомии [Текст]: дисс. ... канд. мед. Наук: 14.00.21: защищена 25.05.65: утв. 12.12.65 / Хахалкина Л.К. - М., 1965.- 217 с.

150. Царев В.Н. Видовой состав зубной бляшки на поверхности пломб из различных материалов [Текст] / В.Н. Царев, А.Е. Романов // Стоматология. – 1995. – № 3. – С. 29-31.

151. Царев В. Микробиоценоз полости рта [Текст] / В. Царев, Р. Ушаков, Б. Комарницкий // Стоматолог. – 2004. – №2. – С. 39-41.

152. Чурилов А.Е. К механизму кислотной деминерализации эмали [Текст] / А.Е. Чурилов, О.И. Вершинина // XI областная конф. Стоматологов: тез. докл. – Пермь, 1974. – С. 12-14.

153. Шубникова Е.М. О гормональной взаимосвязи слюнных и поджелудочной желез [Текст] / Е.М. Шубникова // Биологические науки. – М., 1977. – №4. – С. 14-23.

154. Шумский А.В. Лимфотропная медикаментозная иммунокорректирующая терапия в комплексном лечении инфекционно-воспалительных заболеваний слизистой оболочки полости рта [Текст]: дисс. ... д-ра мед. наук: защищена 17.02.98: утв. 27.10.98 / Шумский Александр Владимирович. – М., 1998. – 265 с.

155. Щипский А.В. Диагностика хронических заболеваний слюнных желез с помощью дифференциально-диагностического алгоритма [Текст]: практическое руководство / А.В. Щипский, В.В. Афанасьев – М.: Медицина, 2001. – 160с.

156. Щипский А.В. Дифференциальная диагностика заболеваний слюнных желез [Текст] / А.В. Щипский, В.В. Афанасьев // Проблемы нейростоматологии и стоматологии. – 1997. – № 2. – С. 58-61.

157. Юдин Л.А. Лучевая диагностика заболеваний слюнных желез / Л.А. Юдин, С.А. Кондрашин – М.: ВИДАР, 1995. – С. 35 – 37, 98.

158. Яковлева В.И. Эффективность применения веществ, влияющих на вегетативную систему, в комплексной терапии гипосаливации [Текст] / В.И. Яковлева, М.Л. Пискунович // Регуляторно-приспособительные механизмы в норме и патологии. – Л., 1986. – С. 165-166.

159. Яковлева В.И. Диагностика и лечение ксеростомии [Текст]: метод. рек. / В.И. Яковлева, О.И. Сукманский – Одесса, 1979. – 16 с.
160. Ясногорский В.Г. Электротерапия [Текст] / В.Г. Ясногорский – М.: Медицина, 1987 – 239 с.
161. Allal A.S. Assessment of quality of life in patients treated with accelerated radiotherapy for laryngeal and hypopharyngeal carcinomas [Text] / A.S. Allal, P. Duiguerov, S. Bieri // Head Neck. – 2000. – Vol. 22. – №3. – P. 288-293.
162. Arango O. The use of salivary stimulant pastilles to improve compliance in women taking oxybutinin hydrochloride for detrusor instability [Text] / O. Arango // Br.-J.-Urol. – 1998. – Vol.81. – №4. – P. 652.
163. Arcuri M. K. The physiological effects of radiotherapy on oral tissue [Text] / M. K. Arcuri, K.L. Schneider // J.-Prosthodont. – 1992. – Vol.1. – №1. – P. 37-41.
164. Beer K.T. Campaign against radio-xerostomia [Text] / K.T. Beer // Der-Umsch. – 1998. – № 55 (7). – P. 453-455.
165. Bentzen I.K. Xerostomi betinget af stralebehandling hos patienter behandlet for hoved-hals-cancer [Text]/ I.K. Bentzen // Ugeskr-Laeger.- 1992. - Vol. 154. - №3. - P. 126-129.
166. Blom M. Acupuncture treatment of patients with radiation-induced xerostomia [Text] / M. Blom, I. Dawidson, J.O. Fernber // Eur.-J.-Cancer-B.-Oral.-Oncol. – 1996. – Vol. 32B. – №3. – P. 182-190.
167. Boucliar R. The effects of smoking on periodontal structures: a literature review [Text] / R. Boucliar, R.G. Landry, G. Noreau // J.-Can.-Dent.-Assoc. – 1997. – Vol. 63. – №5. – P. 356, 360-363.
168. Beer K.T. Campaign against radio-xerostomia [Text] / K.T. Beer // Der Umsch. – 1998. – Vol. 55. – № 7. – P.453 455.

169. Carl W. Local radiation and systemic chemotherapy: preventing and managing the oral complications [Text] / W. Carl // J.-Am.-Dent.-Assoc. – 1993. – Vol. 124. – № 3. – P. 119-123.

170. Chaushu G. Salivary flow and its relation with oral symptoms in terminally ill patients [Text] / G. Chaushu, M. Bercovici, S. Dori // Cancer. – 2000. – Vol 88. – №5. – P. 984-987.

171. Cortes-Blanco A. Reproducibility of the qualitative interpretation of dynamic salivary radionuclide scans with excretory stimulation [Text] / A. Cortes-Blanco, R. Marinez-lazaro // Acta Otorrinolaringol. – 2000. – Vol. 51. – №2. – P. 143-148.

172. Cvetinovic M. Evaluation of ultrasound in the diagnosis of pathologic processes in the parotid gland [Text] / M. Cvetinovic, N. Jovic, D. Mijatovic // J.-Oral.-Maxillofac.-Surg. – 1991. – Vol. 49. – №2. – P. 147-150.

173. Darling M.R. Effects of cannabis smoking on oral soft tissues [Text] / M.R. Darling, T.M. Arendorf // Community-Dent.-Oral.-Epidemiol. – 1993. – Vol. 21. – №2. – P. 78-81.

174. Davies A.N. Mouth care and skin care in palliative medicine. Clinically proved treatments for xerostomia were ignored [Text] / A.N. Davies // Br.-med.-J. – 1998. – Vol. 316. – № 7139. – P. 1247.

175. Davies A.N. Saliva substitutes or stimulants? [Text] / A.N. Davies // J.-Palliat.-Med. – 1997. – Vol. 11. – №3. – P. 254-255.

176. Davies A.N. The management of xerostomia: a review [Text] / A.N. Davies // Eur.-J.-Cancer-Care.- Engl. – 1997. – Vol. 6. – №3. – P. 209-214.

177. Davies A.N. A comparison of artificial saliva and pilocarpine in the management of xerostomia in patients with advanced cancer [Text] / A.N. Davies, C. Daniels, R. Pugh // Palliat.-Med. – 1998. – Vol 12. – №2. – P. 105-111.

178. De-Vtcente-Rodriguez J.C. Xerostomia post-radioterapia en pacientes con cancer oral. Modificaciones de los componentes inorganicos e

inmunoglobulinas de la saliva [Text] / J.C. De-Vtcente-Rodriguez, J. Cobo-Plana, M.A. Villa-Vigil // J.- Av.- Odontoestomatol. – 1991. – Vol. 7. – № 7. – P. 503-505, 508-509, 512-514.

179. Dixon J.M. Mouth care and skin care in palliative medicine. Simple antiseptic mouthwashes are best for infection [Text] / J.M. Dixon, J. Hockley // BMJ. – 1998. – Vol. – 316. – № 7139. – P. 1246-1247.

180. Dorr W. Therapeutische Beeinflussung der radiogenen oralen Mukositis [Text] / W. Dorr, I. Dolling-Jochem, M. Baumann // J.- Strahlenther-Onkol. – 1997. – Vol. 173. – №4. – P. 183-192.

181. Eisbruch A. Parotid gland sparing in patients undergoing bilateral head and neck irradiation: techniques and early results [Text] / A. Eisbruch, J.A. Ship, M.K. Martel // Int.-J.-Radial.-Oncol.-Biol.-Phys. – 1996. – Vol. 36. – №2. – P. 469-480.

182. el-Din M.S. Serum and salivary IgG and IgA response to radiation therapy [Text] / M.S. el-Din, M.I. el-Refai, A.O. el-Kafrawi // Egypt-Dent.-J. – 1993. – Vol. 39. – № 1. – P. 387-394.

183. Epstein J.B. A clinical trial of bethanechol in patients with xerostomia after radiation therapy. A pilot study [Text] / J.B. Epstein, J.L. Burchell, S. Emerton // Oral-Surg-Oral-Med-Oral-Pathol. – 1994. – Vol. 77. – №6. – P. 610-614.

184. Epstein J.B. The efficacy of chlorhexidine gel in reduction of Streptococcus mutans and Lactobacillus species in patients treated with radiation therapy [Text] / J.B. Epstein, B.C. McBride, P. Stevenson-Moore // Oral-Surg-Oral-Med-Oral-Pathol. – 1991. – Vol. 71. – №2. – P. 172-178.

185. Fletcher A.E. Evaluation of quality of live clinical trials of cardiovascular disease [Text] / A.E. Fletcher, B.M. Hunt, C.J. Bulpitt // J.-Chron.-Dis. – 1987. – Vol. 40. – №6. – P. 557-566.

186. Forbes K. Palliative care in patient with cancer of the head and neck [Text] / K. Forbes // J.-Clin-Otolaryngol. – 1997. – Vol. 22. – № 2. – P. 117-122.

187. Fox P.C. Management of dry mouth [Text] / P.C. Fox // J.-Dent.-Clin.-Horth.-Am. – 1997. – Vol. 41. – № 4. – P. 863-875.

188. Franzen L. Parotid gland function during and following radiotherapy of malignancies in the head and neck. A consecutive study of salivary flow and patient discomfort [Text] / L. Franzen, U. Funegrd, T. Ericson // Eur.-J.-Cancer. – 1992. – Vol. 28. – № 23. – P. 457-462.

189. Frost P.M. A preliminary assessment of intraoral lubricating systems for dry mouth patients [Text] / P.M. Frost, R.M. Gardner, A.K. Price // J.-Gerontology. – 1997. – Vol. 14. – №1. – P. 54-58.

190. Garg A.K. Manifestations and treatment of xerostomia and associated oral effects secondary to head and neck radiation therapy [Text] / A.K. Garg, M. Malo // J.-Am.-Dent.-Assoc. – 1997. – Vol. 128. – №8. – P. 1128-1133.

191. Gilson B.S. The sickness impact profile. Development of an outcome measure of health care [Text] / B.S. Gilson, J.S. Gilson, M. Bergner // Amer.-J.-publ.-Hlth. – 1975. – Vol. 65. – № 12 – P. 1304-1310.

192. Ghalichebaf M. A new technique for the fabrication of fluoride carriers in patients receiving radiotherapy to the head and neck [Text] / M. Ghalichebaf, C.B. De-Biase, G.K. Stookey // J.-Compendium. – 1994. – Vol. 15. – № 4. – P. 470, 473-4, 476.

193. Greenspan D. Oral complications of cancer therapies. Management of salivary dysfunction [Text] / D. Greenspan // NCI-Monogr. – 1990. – Vol. 9. – P. I59-I6I.

194. Greenspan D. Xerostomia: diagnosis and management [Text] / D. Greenspan // J.-Oncology-Huntingt. – 1996. – Vol 10. – №3. Suppl. – P. 7-11.

195. Greer J.E. A feasibility study of salivary gland autograft transplantation for xerostomia [Text] / J.E. Greer, M. Eltorkey, K.T. Robbms // J.-Head - Neck. – 2000. – Vol. 22. – № 3. – P. 241-246.

196. Grotz K.A. Konfokale Laser-Scanning-Mikroskopie (KLSM) Histotomographie Verandeter Zahnartgebe bei patolodischer

Mundhohlenkolodie [Text] / K.A. Grotz, H. Duschner, W. Wagner / J.-Mund Kiefer-Gesichtschir. – 1997. – Vol. 1. – № 1. – P. 39-43.

197. Guchelaar H. J. Xerostomia: pathophysiology, clinical course and supportive treatment [Text] / H. J. Guchelaar, A. Vermes, J.H. Meerwaldt // Support-Care- Cancer. – 1997. – Vol. 5. – № 4. – P. 281-288.

198. Hamlet S. Mastication and swallowing in patients with postirradiation xerostomia [Text] / S. Hamlet, J. Faull, B. Klein // Int.-J.-Radiat.-Oncol.-Biol.-Phys. – 1997. – Vol. 37. – № 4. – P. 789-796.

199. Hamlar D.D. Determination of the efficacy of topical oral pilocarpine for postirradiation xerostomia in patients with head and neck carcinoma [Text] / D.D. Hamlar, D.E. Schuller, R.A. Gahbauer / J.- Laryng. – 1996. – Vol. 106. – № 8. – P. 972-976.

200. Hutteman R.V. Untersuchungen zur Wirksamkeit und zum wirkungsmechanismus von Hydroxylapatit bei der Therapie uberempfindlicher Zahnhalse [Text]/ R.V. Hutteman // ZWR - 1989. - P. 240-245

201. Iwamoto R.R. A nursing perspective on radiation-induced xerostomia / R.R. Iwamoto // J.-Oncology-Huntingt. – 1996. – Vol. 10. – № 3. – P. 12-15.

202. Jacob R.F. Management of xerostomia in the irradiated patient [Text] / R.F. Jacob / J.-Clin.-Plast.-Surg. – 1993. – Vol. 20. – № 3. – P. 507-516.

203. Jacobs C.D. A multicenter maintenance study of oral pilocarpine tablets for radiation-induced xerostomia [Text] / C.D. Jacobs, M. Van-der-Pas // J.-Oncology-Huntingt. – 1996. – Vol. 10. – №3. – P. 16-20.

204. Jansma J. A survey of prevention and treatment regimens for oral sequelae resulting from head and neck radiotherapy used in Dutch radiotherapy institutes [Text] / J. Jansma, A. Vissink, J. Bouma // Int.-J.- Radiat.-Oncol.-Biol.-Phys. – 1992. – Vol 24. – № 2. – P. 359-367.

205. Jehl-Pietri C. Secheresse buccale, xerostomie et mesure de l'activite secretoire salivaire [Text] / C. Jehl-Pietri, R. Monteil, I. Madinier // Ann.-Med.-Interne.-Paris. – 1997. – Vol. 148. – №3. – P. 209-216.

206. Joensuu H. Treatment for post-irradiation xerostomia [Text] / H. Joensuu // N.-Engl.-J.-Med. – 1994. – Vol. 330. – № 2. – P. 141-143.

207. Joensuu H. Pilocarpine and carbacholine in treatment of radiation-induced xerostomia [Text] / H. Joensuu, P. Bostrom, T. Makkonen / J.-Radiother.-Oncol. – 1993. – Vol. – 26. – № 1. – P. 33-37.

208. Johnson J.T. Oral pilocarpine for post-irradiations xerostomia in patients with head and neck cancer [Text] / J. T. Johnson, G.A. Ferretti, W.J. Nethery // N.-Engl.-J.-Med. – 1993. – Vol.329. – № 6. – P. 390-395.

209. Joyston-Bechal S. Management of oral complications following radiotherapy [Text] / S. Joyston-Bechal // J.-Dent.-Update. – 1992. – Vol 19. – № 6. –b P. 232-234, 236-238.

210. Kimmel K. Oralmedizin und Lebensqualität [Text] / K. Kimmel / Dental Spiegel – 2002. – № 7 – P. 4.

211. Kalz W. Klinische Studie zur oralen radiogenen Wundheilungsstörung bei der Tumorthherapie im Kopf-Hals-Bereich [Text] / W. Kalz, K.H. Dalluge, P. Marquardt / J.-Zahn.-Mund.-Kieferheilkd-Zentralbl. – 1990. – Vol. 78. – № 7. – P. 437-639.

212. Kalz W. Klinische Studie zu oralen radiogenen Komphkatonen bei der Tmnorthherapie im Kopf-Hab-Bereich [Text] / W. Kalz, P. Dalluge, P. Marquardt, S. Marquardt // J.-Zahn.-Mund.-Kieferheilkd-Zentralbl. – 1990. – Vol. 78. – № 6. – P. 521-523.

213. Karnad S. Effect of a specially formulated remineralizing solution on the remineralizing capacity of saliva [Text] / S. Karnad, S.G. Damle // J.-Indian.-Soc.-Pedod.-Prev.-Dent. – 1996. – Vol. 14. – № 1. – P. 1-5.

214. Katz S. The science of quality of life [Text] / S. Katz // J.-chron.-Dis. – 1987. – Vol. 40. – № 6. – P. 459-463.

215. Korsten M.A. Chronic xerostomia increases esophageal acid exposure and is associated exposure and is associated with esophageal injury [Text] / M.A.

Korsten, A.S. Rosman, S. Fishbein // *Am.-J.-Med.* – 1991. – Vol. 90. – № 6. – P. 701- 706.

216. Kusler D.L. Treatment for radiation-induced xerostomia. An innovative remedy [Text] / D.L. Kusler, B.A. Rambur // *J.-Cancer.-Nurs.* – 1992. – Vol. 15. – № 3. – P. 191-195.

217. Lacatusu S. Clinical and therapeutical aspects of rampant caries in cervico-facial irradiated patients [Text] / S. Lacatusu, L. Francu, D. Francu // *Rev.-Med.-Chir.-Soc. Med.-Nat.-Iasi.* – 1996. – Vol. 100. – № 3-4. – P. 198-202.

218. LeVeque F. Researchers make stow headway in managing dry mouth [Text] / F. LeVeque // *J-Natl.-Cancer.-Inst.* – 1997. – Vol. 89. – № 24. – P. 1894-1395.

219. LeVeque F.G. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-titration study of oral pilocarpine for treatment of radiation-induced xerostomia in head and. neck cancer patients [Text] / F.G. LeVeque // *J.-Clin.-Oncol.* – 1993. – Vol. 11. – № 6. – P. 1124-1131.

220. Mallatt M.E. Preventive strategies for the older dental patient [Text] / M.E. Mallatt // *J.-Indiana.- Dent.-Assoc.* – 1998. – Vol. 76. – № 4. – P. 44-45, 47-49.

221. Martin M.V. The role of oral microorganisms in cancer therapy [Text] / M.V. Martin, H.K van-Saene // *J.-Curr.-Opin.-Dent.* – 1992. – Vol.9. – № 2. – P. 81-34.

222. Martin R.E. Management of dry mouth in elderly patients [Text] / R.E. Martin // *J.-Gt.-Houst.-Dent.-Soc.* – 1994. – Vol. 66. – № 3. – P. 25-28.

223. Marunick M.T. Mastication in patients treated for head and neck cancer: a pilot study [Text] / M.T. Marunick, R.H. Mathog // *J.-Prosthet.-Dent.* – 1990. – Vol.63. – № 5. – P. 566-573.

224. Matthews R.H. Prevention of mucositis in irradiated. head and neck cancer patients [Text] / R.H. Matthews, N. Erca // *J.-Exp.-Ther.-Oncol.* – 1996. – Vol. 1. – № 2. – P. 135-138.

225. Meaiey B.L. The head and neck radiotherapy patient: Part 2 — Management of oral complications [Text] / B.L. Meaiey, S.E. Semba, W.W. Hallmon // *Compendium*. — 1994. — Vol. 15. — № 4. — P. 442-444, 446-52 passim; quiz 458.

226. Nally F. Dry mouth and halitosis [Text] / F. Nally // *Practitioner*. — 1990. — Vol. 234. — № 1490. — P.603.

227. Navazesh M. Salivary gland hypofunction in elderly patients [Text] / M. Navazesh // *J.-Calif.-Dent.-Assoc.* — 1994. — Vol. 22. — № 3. — P. 62-68.

228. Nguyen A.M. Dental management of patients who receive chemo- and radiation therapy [Text] / A.M. Nguyen // *J.-Gen.-Dent.* — 1992. — Vol. 40. — № 4. — P. 305-311.

229. Niessen L.C. Preventive actions for enhancing oral health / L.C. Niessen, C.W. Douglass // *J.-Clin.-Geriatr.-Med.* — 1992. — Vol. 8. — № 1. — P. 201-214.

230. Nilles A. Kariesprophylaxe bei Strahlentherapie im Kopf-Hals-Bereich [Text] / A. Nilles, P. Stoll // *J.-Laryngorhinootologie*. — 1992. — Vol. 71. — № 11. — P. 561-563.

231. Odtum O. Preventive resins in the management of radiation-induced xerostomia complications [Text] / O. Odtum // *J.-Esthet.-Dent.* — 1991. — Vol. 3. — № 6. — P. 227-229.

232. Paskin R.J. Hypokalemic periodic paralysis in Sjogren`s syndrome [Text] / R.J. Paskin, J.T. Tesar, O.J. Lawless // *Arch.-Intern.-Med.* — 1981. — Vol. 141. — № 12. — P. 1671-1673.

233. Pajukoski H. Salivary flow and composition in elderly patients referred to an acute care geriatric ward [Text] / H. Pajukoski, J.H. Meurman, S. Snellman-Grohn // *Oral.-Surg.-Oral.-Med.-Oral.-Pathol.-Oral.-Radiol.-Endod.* — 1997. — Vol. 84. — № 3. — P. 265-271.

234. Papadopoulos C. Dental management of the head and neck irradiated patient [Text] / C. Papadopoulos // *Conn.-Dent.-Stud.-J.* — 1991. — Vol. 11 — №8. — P.24.

235. Paula C.R. Oral yeasts in patients with cancer of the mouth, before and during radiotherapy [Text] / C.R. Paula, M.C. Sampaio, E.G. Birman // J.-Mycopathologia. – 1990. – Vol. 112. – № 2. – P.119-124.

236. Ramirez-Amador V. Candidal colonization and oral candidiasis in patients undergoing oral and pharyngeal radiation therapy [Text] / V. Ramirez-Amador, S. Jr. Silverman // Oral.-Surg.-Oral.-Med.-Oral.-Pathol.-Oral.-Radiol.-Endod. – 1997. – Vol. 84. – № 2. – P.149-153.

237. Regelink G. Efficacy of a synthetic polymer saliva substitute in reducing oral complaints of patients suffering from irradiation-induced xerostomia [Text] / G. Regelink, A. Vissink, H. Reintsema // Ther. Umsch. – 1998. – Vol. 55. – № 7. – P. 453- 455.

238. Rieke J.W. Oral pilocarpine for radiation-induced xerostomia: integrated efficacy and safety results from two prospective randomized clinical trials [Text] / J.W. Rieke, M.D. Hafermann, J.T. Johnson // Int.-J.-Radiat.-Oncol.-Biol.-Phys. – 1995. – Vol. 31. – № 3. – P. 661-669.

239. Rousseau P. Pilocarpine in radiation-induced xerostomia [Text] / P. Rousseau // Am.-J.-Hosp.-Palliat.-Care. – 1995. – Vol. 12. – № 2. – P. 38-39.

240. Sela M. Enamel rehardening with cheese in irradiated patients [Text] / M. Sela, I. Gedalia, L. Shah // Am.-J.-Dent. – 1994. – Vol. 7. – № 3. – P. 134-136.

241. Semba S.E. The head and neck radiotherapy patient: Part 1 — Oral manifestations of radiation therapy [Text] / S..E. Semba, B.L. Mealey, W.W. Hallmon // Compendium. – 1994. – Vol. 15. – № 2. – P. 250, 252-60; quiz 262.

242. Shrout M.K. Managing patients undergoing radiation [Text] / M.K. Shrout // J.-Am.-Bent.-Assoc. – 1991. – Vol. 122. – № 6. – P. 69-702.

243. Silverstone L. M. An in vitro investigation of Zanmed toothpastes [Text] / L. M. Silverstone // Studies on particle size and remineralization ability Thesis. Univer. Colorado. – 1985. – P 44.

244. Scordas F. Management of patients undergoing radiation therapy of the head and neck [Text] / F. Scordas // J.-Dentistry. – 1992. – Vol. 12. – № 1. – P. 20-22.

245. Sreebny L.M. The preparation of an autologous saliva for use with patients undergoing therapeutic radiation for head and neck cancer [Text] / L.M. Sreebny, W.X. Zhu, S.S. Schwartz // J.-Oral.-Maxillofac.-Surg. – 1995. – Vol. 53. – № 2. – P. 131-139.

246. Sutherland S.E. Head and neck oncology. The dentist's role [Text] / S.E. Sutherland // Univ.-Tor.-Dent.-J. – 1991. – Vol. 5. – № 1. – P. 6-9.

247. Sweeney M.P. Clinical trial of a mucin-containing oral spray for treatment of xerostomia in hospice patients [Text] / M.P. Sweeney, J. Bagg, W.P. Baxter // J.-Palliat.-Med. - 1997. - Vol. 11. - №3. - P.225-232.

248. Thomson W.M. Medication and dry mouth: findings from a cohort study of older people [Text] / W.M. Thomson, J.M. Chalmers, A.J. Spencer // J.-Public.-Health-Dent. – 2000. – Vol. 60. – № 1. – P. 12-20.

249. Torrance G.W. Utility approach to measuring health related quality of life. [Text] / G.W. Torrance // J.-Chron.-Dis. – 1987. – Vol. 40. – № 6. – P. 593-600.

250. Valdez I.H. Radiation-induced salivary dysfunction: clinical course and significance [Text] / I.H. Valdez // Spec.-Care-Dentist. – 1991. – Vol. 11. – № 6. – P. 252-255.

251. Valdez I.H. Major salivary gland function in patients with radiation-induced xerostomia: flow rates and sialochemistry [Text] / I.H. Valdez, J.C. Atkinson, J.A. Ship // Int.-J.-Radiat.-Oncol.-Biol.-Phys. – 1993. – Vol. 25. – № 1. – P. 41-47.

252. Valdez I.H. Use of pilocarpine during head and neck radiation therapy to reduce xerostomia and salivary dysfunction [Text] / I.H. Valdez, A. Wolff, J.C. Atkinson // J.-Cancer. – 1993. – Vol. 71. – № 5. – P. 184-851

253. Van-der-Reijden W.A. Influence of polymers for use in saliva substitutes on de- and remineralization of enamel in vitro [Text] / W.A. Van-der-Reijden, M.J. Buijs, J. Damen // J.-Caries-Res. – 1997. – Vol. 31. – № 3. – P. 216-223.

254. Wang F.Y. Anti-xerostomic paste used for nasopharyngeal cancer undergoing radiotherapy [Text] / F.Y. Wang // Chung-Hua-Hu-Li-Tsa-Chih. – 1993. – Vol. 23. – № 12. – P. 733-734.

255. Zimmerman R.P. Pilocarpine during head and neck irradiation is associated with decreased posttreatment xerostomia [Text] / R.P. Zimmerman, R.J. Mark, L.M. Tran / Int.-J.-Radiat.-Oncol.-Biol.-Phys. – 1997. – Vol. 37. – № 3. – P. 571-575.