

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

**Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Екатеринбург - 2006

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральская Государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» и Государственном лечебно-профилактическом учреждении Тюменской области «Областной онкологический диспансер»

Научный руководитель:	доктор медицинских наук, профессор Ронь Галина Ивановна
Официальные оппоненты:	доктор медицинских наук, профессор Журавлев Валерий Петрович
	доктор медицинских наук, Филимонова Ольга Ивановна

Ведущая организация – Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Омская Государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

Защита состоится « ____ » _____ 2007г. в 10⁰⁰ час. на заседании совета по защите докторских и кандидатских диссертаций Д. 208.102.01. по присуждению ученой степени кандидата медицинских наук при Государственном образовательном учреждении высшего

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Хирургический метод лечения онкологических больных 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. 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 (Ю.И. Воробьев, 1991; В.В. Афанасьев, Ю.И. Воробьев, О.Н. Титова, 2002).

Лучевой имеет свой комплекс недостатков. Один из основных – повреждение здоровых органов и тканей, попадающих в зону облучения (Г.Д. Зарубей, А.Ф. Бровкина, Е.С. Вайнштейн, Ю.И. Воробьев 1985; Ю.И. Москалев 1991; Ю.И. Воробьев, 1993). Если облучение затрагивает слюнные железы, в них возникает воспалительная реакция, приводящая в последующем к фибротизации ткани желез и как следствие – к снижению слюноотделения (Ю.И. Воробьев, И.И. Ретинская, 2003; Г.М. Барер, Е.А. Волков, В.В. Гемонов, Т.И. Лемещкая и др., 2005 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 (А.Н. Доценко, Л.А. Юдин, 1991; М.М. Пожарицкая, Л.К. Старосельцева и др., 2001 и др.).

Повреждение слюнных желез во время лучевой терапии необратимо (А.Н. Доценко, Л.А. Юдин 1991; Ю.И. Воробьев, 1991, 1993; I.N. Valdez, J.C. Atkinson, J.A. Ship, P.C. Fox, 1993; М. Койвуниеми, 1998; A.N. Davies, 1998; 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 удастся. 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 (Ю.И. Москалев, 1991). 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 описание лучевых реакций со стороны слюнных желез и слизистой оболочки полости рта, возникающих непосредственно во время проведения специального лечения (Ю.И. Воробьев, 1993; Е.А. Артамонова, 1998; М. Койвуниеми, 1998; В.В. Афанасьев, Ю.И. Воробьев, О.Н. Титова, 2002; О.И. Переслегин,

И.И. Ретинская, Х.А.Садыкова, 2003; М.М. Пожаришская, 2005 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 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. На основе оценки клинических проявлений лучевых повреждений слюнных желез сформулировано понятие о синдроме радиационно-индуцированной ксеростомии (РИК синдром), показано наличие отрицательного влияния указанной патологии на качество жизни больных. Разработанный и внедренный в практику эффективный метод лечения РИК совместно с санацией полости рта позволил 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 определения степени отрицательного влияния РИК синдрома на качество жизни онкологических больных и способ лечения радиационно-индуцированной ксеростомии внедрены в практику работы врачей Онкологического №2 Тюменского областного онкологического диспансера. Материалы диссертации используются в учебном процессе на кафедре терапевтической стоматологии Уральской государственной медицинской академии.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. В процессе лучевого лечения по поводу онкопатологии головы и шеи происходит повреждение слюнных желез, приводящее в последующем к развитию патологических изменений в органах и тканях челюстно-лицевой области.

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 более) 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.

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.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования. Клинические проявления радиационно-индуцированной ксеростомии изучались при обследовании 68 онкологических больных, получавших ранее лучевое лечение по поводу опухолей, локализовавшихся в области головы и шеи. Среди них 38 женщин (55,88%) и 30 мужчин (44,12%). Средний возраст женщин составил 50,16, а мужчин – 53,4 лет. У всех указанных пациентов количество, и объем больших слюнных желез соответствовали норме. Жалобы на сухость в полости рта до начала специального противоопухолевого лечения в ООД отсутствовали. Время, прошедшее после окончания больными облучения – не менее 6 месяцев.

Нами так же выделено три степени выраженности РИК: 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 обследованные 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 в течение 10 мин.);

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).

В своей работе мы использовали общие (сбор анамнеза, 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) и лабораторные (определение гемоглобина, лейкоцитов, СОЭ, определение pH слюны) и социологические методы обследования больных.

Обследование больных начинали с выявления жалоб и сбора анамнеза заболевания. 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 массажа тканей над железой и по ходу протока убеждались в характере выделяемого железой секрета.

Полость рта оценивалась по общепринятой методике. Результаты стоматологического осмотра использовались для определения распространенности кариеса у наших пациентов и индекса КПУ зубов. Изменения в полости рта 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 видоизмененная и адаптированная к целям нашего исследования вторая часть диагностической анкеты, разработанной В.В. Афанасьевым (1993).

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). 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. Вязкость слюны определяли при помощи зубоврачебного шпателя и предметного стекла с нанесенной на него каплей слюны (оценивался характер разъединения двух поверхностей во влажной среде).

Определение и оценка индекса гигиены Федорова-Володкиной и индекса гингивита РМА производилось одновременно с использованием классических методик.

С целью проведения сравнительного анализа полученных во время обследования больных результатов нами была сформирована контрольная группа из 30 человек (15 женщин и 15 мужчин) в возрасте от 45 до 55 лет, не имевших патологии слюнных желез и не получавших противоопухолевого лечения.

Динамическая сиалосцинтиграфия проводилась нами совместно с заведующим отделением радиоизотопной диагностики Тюменского кардиоцентра Д.В. Теффенбергом по методике А.Г. Приходько и И.Н. Сорокина, 1987. Осуществлялось исследование с помощью гамма-камеры фирмы «TECHNICARE» (США), оснащенной компьютерной системой обработки данных. Принцип его основан на сцинтиграфической регистрации поглощения и выведения секреторными клетками слюнных желез ^{99m}Tc -пертехнетата.

Оценка степени отрицательного влияния РИК на качество жизни больного производилась с использованием разработанной нами методики (исследовалась только одна категория качества жизни). В основе метода лежит обобщение данных, полученных при анкетировании больных. Ответы на вопросы анкеты оцениваются в баллах. Сумма баллов соответствует уровню неблагоприятного влияния. Значимым считалось влияние на качество жизни при оценке анкеты в 10 и более баллов. Максимально возможное количество баллов – 30. Это крайняя степень отрицательного воздействия. В этом исследовании мы попытались отобразить влияние изучаемой патологии (через субъективное восприятие состояния здоровья самим пациентом) на следующие показатели: уровень физических и функциональных способностей больного; уровень психологического дистресса или благополучия; степень влияния нарушений здоровья на его социальное функционирование (выполнение социальных ролей). Таким образом, нами была предложена методика определения качества жизни. Метод зарегистрирован в качестве интеллектуального продукта в ФГУП «ВНТИЦ» (свидетельство № 72200600005). Эта же методика использовалась и как элемент оценки эффективности лечения.

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

Увлажняющее лечение: использовался гель заменитель слюны Ogal Balance. В состав геля, кроме увлажнителя (полиглицерилметилакрилат) включены ферменты слюны (лактопероксидаза, оксидаза глюкозы и лизоцим). Это компонент системы препаратов «Biotene» (сертификаты соответствия №№ РОСС US. ПК 06.В 03339\03340), предназначенной для ухода за полостью рта у больных с гипосаливацией. Принцип этой системы – использование механизмов защиты самого организма для борьбы с болезнью. Препараты системы разработаны для частичного восстановления

антимикробных свойств человеческой слюны у пациентов с гипосаливацией или ксеростомией.

Otal 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. Частоту использования препарата 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.

Оценка эффективности лечения производилась спустя 3-4 недели после его начала.

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

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

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, чаще заболевание наблюдалось у пациентов старшей возрастной категории (61,76% - старше 50 лет). Зависимости между возрастом пациентов и степенью выраженности симптоматики не выявлено – распределение больных по возрасту оказалось сходным во всех группах.

Обобщая итоги исследования функционального состояния подвергшихся облучению слюнных желез и клинических особенностей течения постлучевой ксеростомии, мы пришли к заключению о том, что проявления данной патологии складываются в определенный симптомокомплекс (РИК синдром) более полный и выраженный у пациентов из второй и третьей групп. Основными жалобами при наличии данного синдрома являются:

- жалобы на сухость в полости рта (ощущение сухости испытывали 70% больных в I группе и все пациенты во II и III группах);
- жалобы на болезненность в проекции больших слюнных желез (на это указали 20% больных в I группе, 16% - во II и 21% в III);
- жалобы на боли, жжение в СОПР (жаловались 6,7% пациентов в I группе, 42% - во II и 63% в III группе);
- жалобы на нарушение сна из-за сухости в полости рта, нарушение речи и снижение способности к общению. Их предъявляли только пациентки II и III групп (по 47 и 100% соответственно).

При объективном обследовании пациентов выявлена следующая симптоматика:

- сухость слизистой оболочки полости рта у 48% больных с I степенью выраженности РИК-синдрома и почти у 95% больных со II и III степенью;

- бледность слизистой отмечена у 52,6% больных II группы;
- у больных с крайне выраженной ксеростомией чаще встречается гиперемия слизистой (обнаружена у 47,4% больных III группы);
- во всех группах у больных отмечалась повышенная или резко повышенная вязкость слюны, которая сочеталась с пенистостью, наличием мути и хлопьевидных включений. Сгущение слюны выявлено у 49 человек из 68 (72,06%). Из этого числа больных значительное увеличение вязкости обнаружено у 17 (25%). У 35 больных (51,47%) слюна имеет вид густой пены.

Оценка данных pH-метрии слюны показала наличие сдвига её реакции в кислую сторону. Среднее значение этого показателя оказалось $6,61 \pm 0,47$ при норме $7,21 \pm 0,06$. 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. Наибольшая гипосаливация и кислотность среды в полости рта отмечена у больных с РИК-синдромом III степени выраженности (табл. 1).

Таблица 1

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)	
Сиало- метрия, 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 ($P \leq 0,05$)

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 ($M \pm m$)	$1,79 \pm 0,29 \cdot$	$2,17 \pm 0,37 \cdot$	$2,5 \pm 0,46 \cdot$	$1,58 \pm 0,19$
Индекс КПУ ($M \pm m$)	$11,86 \pm 3,5$	$14,5 \pm 2,9 \cdot$	$17,58 \pm 2,7 \cdot$	$11,37 \pm 3,12$
Индекс РМА, % ($M \pm m$)	$20,1 \pm 4,68$	$23 \pm 4,2 \cdot$	$24,4 \pm 3,1 \cdot$	$18,07 \pm 2,64$

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

Оценка изменений, происходящих с ротовой жидкостью больных с облученными слюнными железами, подтверждает выводы многих исследователей о формировании у них в полости рта устойчивой кариесогенной среды. Распространенность кариеса у обследованных больных оказалась 100%, а среднее значение интенсивности его по индексу КПУ 15,8. Ухудшение гигиенического состояния полости рта и воспалительные изменения в тканях пародонта оказались более выраженными у больных II и III групп (55,9% от общего числа обследованных). У этих же больных обнаружена более высокая интенсивность кариозного процесса. Воспалительные изменения в деснах у больных всех групп носили ограниченный характер, но, как показало наше исследование, интенсивность и распространенность воспаления увеличивалась по мере усиления проявлений ксеростомии (табл. 2).

Определение уровня функциональных нарушений облученных слюнных желез с помощью динамической синалосцинтиграфии выявило снижение как секреторной, так и экскреторной их функции. Это подтверждает ускорение

времени максимального накопления радиоактивности в слюнных железах (T_{max} 17,5 мин. у околоушных желез при норме 22 – 24 мин.) и увеличение времени максимального падения радиоактивности (T_{max} падения). Снижаются и коэффициент секторной активности и секреторно-экскреторный коэффициент (качественные показатели динамической сиалосцинтиграфии).

В большей степени у обследованных больных от облучения страдают подчелюстные железы. Наиболее наглядно это демонстрируют получаемые при проведении исследования скинтиграммы и радиосиалограммы (рис. 1).

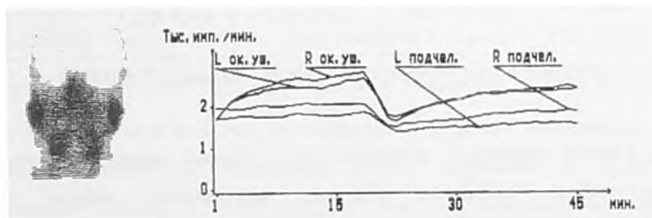


Рис. 1. Скинтиграмма и радиосиалограмма слюнных желез пациента с РИК-синдромом II степени выраженности (пологий, в виде «плато», секреторный сегмент кривых, соответствующих подчелюстным слюнным железам).

При крайней степени выраженности лучевого повреждения накопление РФП в ткани слюнных желез и ответ на стимуляцию могут совсем отсутствовать. При этом скинтиграфическое изображение желез плохо дифференцируется, контуры изображения нечеткие (рис. 2). Данные динамической сиалосцинтиграфии косвенно подтверждают наличие серьезных органических нарушений в ткани переоблученных слюнных

желез, что позволяет говорить о неблагоприятном прогнозе течения заболевания.

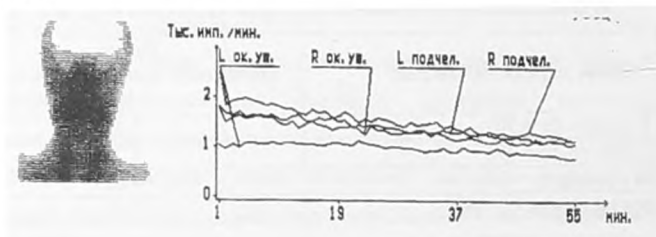


Рис. 2. Сцинтиграмма и радиосиглограмма слюнных желез пациента с проявлениями РИК-синдрома крайней степени выраженности (радиофармпрепарат не накапливается, полностью отсутствует ответ желез на стимуляцию).

Выявлено и подтверждено существование прямой связи между степенью выраженности радиационно-индуцированной ксеростомии и временем, прошедшим после окончания лучевого лечения больными (табл. 3). На наличие подобной зависимости (чем большее время проходит после облучения, тем менее выражена ксеростомия) указывают многие авторы. И все же полного нивелирования последствий лучевого воздействия на слюнные железы с течением времени не обнаружено. Проявления РИК крайней степени выраженности отмечаются даже по прошествии 2 лет и более после завершения лечения (табл. 4). Количество больных с выраженными формами РИК, у которых постлучевой период превышал 2 года, оказалось 15 человек, что составляет 22,06% от общего числа обследованных.

Таблица 3

Средние показатели времени, прошедшего после окончания лучевого лечения больными с различной выраженность симптоматики РИК

Степень выраженности РИК	Время, прошедшее после лечения (года) <i>M</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 4

Распределение больных с различной выраженность симптоматики РИК в зависимости от времени, прошедшего после окончания лучевого лечения

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

Таблица 5

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

Степень выраженности РИК-синдрома	Суммарная очаговая доза облучения (Гр) <i>M ± m</i>
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

Выраженность проявлений ксеростомии у больных зависит и от суммарной очаговой дозы лучевого воздействия – чем больше СОД, тем более выражена гипосаливация (табл. 5).

Как показало наше исследование, при выраженных формах вышеуказанной симптоматики отмечается ухудшение отдельных показателей качества жизни больных. Постоянное ухудшение настроения, обусловленное в немалой степени фиксацией внимания больных на постоянной сухости в полости рта и ощущении дискомфорта, обнаружено у 34 пациентов из 68 (50%). Нарушение сна выявлено у 28 человек (41,18%). На повышенную утомляемость, вследствие недосыпания, 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, а это немаловажный фактор для людей публичных профессий.

Таблица 6

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)	$4,84 \pm 0,37$	$22,23 \pm 1,52$

Значимое ухудшение этих показателей найдено у больных с РИК-синдромом II и III степени, а это более половины всех обследованных пациентов (55,9%). Результаты обработки анкет больных приведены в табл. 6.

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

I группа – проходящее 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 – от 2 до 3 мл), 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), 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 заключение о нуждемости больных РИК в диспансерном наблюдении у врача стоматолога. Была подтверждена 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 показывает, что существует только два общепринятых метода. Это медикаментозная стимуляция слюнных желез и проведение заместительной терапии. Нами было принято решение оценить эффективность обоих способов.

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. Пациентам со слабо выраженными проявлениями, учитывая, что снижение функциональной активности их слюнных желез незначительно, доводилась информация о возможности стимуляции слюноотделения с помощью механических и пищевых раздражителей, использования ими при необходимости увлажнителей слизистой (ополаскиватели полости рта, гели-заменители слюны) давались рекомендации по уходу за полостью рта. Выполнение этих рекомендаций практически у всех больных приводило к уменьшению ощущения сухости во рту.

Увлажняющая и стимулирующая терапия проводилась нами только у пациентов с РИК-синдромом II и III степени выраженности. Основной задачей при этом мы видели достижение значимого улучшения качества жизни этой категории больных.

У 32 больных для увлажнения полости рта мы использовали гель-заменитель слюны Oral Balance. Положительный эффект после начала использования увлажнителя отмечен у 29 (81%) больных (табл. 7). Практически у всех указанных пациентов сразу же после нанесения геля на слизистую оболочку наблюдалось полное исчезновение чувства сухости в полости рта. Увлажняющее действие Oral Balance сохранялось у 68% получавших его пациентов от 4 до 8 часов. При этом, учитывая

длительность действия препарата, не возникало необходимости в его ночном приеме.

Таблица 7

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

Таблица 8

Динамика средних показателей сиалометрии и pH-метрии у больных,
получавших лечение 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)	$1,73 \pm 0,42$	$1,92 \pm 0,45$	$6,35 \pm 0,29^*$	$6,7 \pm 0,45^*$
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 25%, получавших увлажняющее лечение больных, было отмечено значительное улучшение качества ротовой жидкости, что выражалось, прежде всего, в снижении вязкости слюны. У 12 больных, а это 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. При этом ни у кого не отмечалось каких-либо побочных эффектов.

Отмечен статистически достоверный сдвиг реакции среды в полости рта в щелочную сторону (табл. 8).

На фоне улучшения качественных характеристик происходило статистически значимое улучшение гигиенического состояния полости рта. Если до начала увлажняющей терапии индекс Федорова-Володкиной показывал неудовлетворительный уровень гигиены, то после лечения определялось удовлетворительное её состояние (табл. 9).

Таблица 9

Динамика гигиенического состояния полости рта у больных с проявлениями РИК, получавших увлажняющее лечение

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

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

Кроме того, несомненно, благоприятное влияние увлажняющего лечения на качество сна, речи (влияние на качество речи не оценивалось у больных с локализацией опухолевого очага в гортани и гортаноглотке). Больные отмечают улучшение настроения и уменьшение фиксации

внимания к неприятным ощущениям в полости рта. Сравнительная оценка результатов анкетирования больных до и после лечения подтверждает снижение степени отрицательного влияния ксеростомии на качество жизни. Применение Oral Balance позволило уменьшить его до значений, которые соответствовали нижней границе среднего уровня (таблица 10). Степень снижения негативного влияния РИК на качество жизни у больных, получавших увлажняющее лечение, составила 39%.

Таблица 10

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 ($P \leq 0,05$)

В качестве контрольной группы были 11 пациентов, которым ранее проводилось лечение пилокарпина гидрохлоридом. Нами использовался 1% его раствор. Положительный эффект той или иной степени выраженности отметили 7 пациентов (табл. 7). Выражался он в уменьшении чувства сухости в полости рта и снижении степени выраженности неприятных ощущений, обусловленных ею.

Продолжительность действия препарата оказалась различной, но, как правило, не превышала 3-х часов. Практически у всех больных, получавших пилокарпина гидрохлорид, отмечалось постепенное снижение лечебного эффекта вплоть до полного его исчезновения спустя две-три недели после

начала приема препарата. Кроме того, у 3-х пролеченных пилокарпином пациентов отмечалось наличие побочных эффектов в виде головных болей и сердцебиения.

Показатели сиалометрии не выявили значительного изменения уровня саливации после лечения. Практически не улучшились качественные характеристики ротовой жидкости и уровень её pH (таблица 8). 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 – $1,97 \pm 0,25$ ($p \geq 0,05$).

При сравнении результатов анкетирования больных до и после проведенного лечения обнаружено, что улучшение качества их жизни незначительно. Степень отрицательного влияния ксеростомии снижалась всего на 2 - 3 балла (таблица 10).

Таким образом, полученные результаты наглядно демонстрируют достаточно высокую эффективность увлажняющей терапии, как компонента комплексного стоматологического лечения пациентов с проявлениями РИК (доля хороших результатов лечения составила 81%). К несомненным преимуществам увлажняющего лечения мы относим улучшение качественных характеристик ротовой жидкости, положительное влияние на гигиеническое состояние полости рта, длительное и выраженное увлажняющее действие лубрикантов, отсутствие нежелательных побочных проявлений общего характера и простоту использования геля, как лекарственной формы.

Улучшение качества жизни больных совместно с отсутствием на момент обследования и лечения признаков прогрессирования основного заболевания, снятие психологического дистресса помогает сформировать благоприятный психо-эмоциональный фон, что в конечном итоге улучшает

отдаленный результат специального противоопухолевого лечения. Эти заключения подтверждены результатами анализа полученных в процессе исследования данных.

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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Гетьман А.Д., Ронь Г.И. Влияние лучевой терапии на функциональное состояние слюнных желез // Уральский стоматологический журнал. – 2004. – № 2. – С. 6-7.
2. Гетьман А.Д. Лучевые повреждения слюнных желез // Уральский стоматологический журнал. – 2004. – № 5. – С. 33-36.
3. Гетьман А.Д., Ронь Г.И. Лучевые поражения и повреждения слюнных желез // Онкология: приоритетные направления межрегионального развития: Материалы межрегиональной научно-практической конференции. – Тобольск, 2004. – С. 74-75.
4. Гетьман А.Д., Теффенберг Д.В. Опыт применения динамической синалосцинтиграфии для оценки функционального состояния слюнных желез у пациентов с радиационно-индуцированной ксеростомией // Медицинская наука и образование Урала. – 2004. – № 3-4. – С. 215-216.
5. Гетьман А.Д. Синалопатия у больных, получавших лучевое лечение по поводу опухолей головы и шеи // Тюменский медицинский журнал. – 2005. – № 5. – С. 84-85.
6. Ронь Г.И., Брагин А.В., Гетьман А.Д. Постлучевая синалопатия – проблема позднего постлучевого периода у больных, получавших лучевое лечение по поводу онкопатологии головы и шеи // Медицинская наука и образование Урала. – 2006. – № 1. – С. 53-54.
7. Ронь Г.И., Гетьман А.Д. Радиационно-индуцированная ксеростомия, ее клинические проявления, лечение. // Институт стоматологии. – 2006. – № 4 (33) – С 70-71.
8. Гетьман А.Д. Исследование и коррекция состояния слюнных желез и полости рта у больных с проявлениями радиационно-индуцированной ксеростомии // Академический журнал западной Сибири. – 2006. – № 5. – С. 114-116.

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

**Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Подписано в печать 18. 12. 2006. Формат 60х84/16

Усл. печ. л. 1,7. Тираж 100 экз.

Заказ №_162_ Отпечатано в типографии УГМА, г. Екатеринбург, ул. Ключевская, 5.