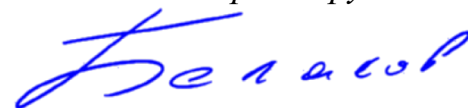


ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «ЮЖНО-УРАЛЬСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи



Беляков Герман Игоревич

**Клинико-экспериментальное обоснование применения
раман-флюоресцентных технологий для оценки минерализации
твёрдых тканей при изменениях зубов, обусловленных облучением**

3.1.7. Стоматология

Диссертация
на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Нуриева Наталья Сергеевна

Челябинск – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. СОСТОЯНИЕ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА ПАЦИЕНТОВ, ПРОШЕДШИХ ЛУЧЕВУЮ ТЕРАПИЮ ПО ПРИЧИНЕ НАЛИЧИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ, И СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ИХ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	18
1.1. Состояние проблемы онкологических заболеваний челюстно-лицевой области и лучевой терапии	18
1.2. Стоматологические аспекты проблемы у пациентов с новообразованиями челюстно-лицевой области на фоне лучевой терапии.....	19
1.3. Изменения твёрдых тканей зуба, обусловленные облучением: этиология, патогенез, диагностика, профилактика у пациентов со злокачественными новообразованиями челюстно-лицевой области	23
1.4. Классификация и общие принципы профилактики лучевых поражений твёрдых тканей зуба.....	32
1.5. Влияние дисбиотических проявлений полости рта и сопутствующего нарушения её гигиенического состояния на показатели минерализации/деминерализации твёрдых тканей зуба у пациентов с новообразованиями челюстно-лицевой области	37
1.6. Методы оценки гигиенического состояния у пациентов с различной патологией слизистой оболочки полости рта и твёрдых тканей зуба.....	42
1.7. Обоснование перспективности использования раман-флюоресцентных технологий для исследования минерализации твёрдых тканей зуба и профилактики дисбаланса уровня гигиены ротовой полости (в качестве средства объективного контроля) у пациентов с новообразованиями челюстно-лицевой области при их лучевой терапии	46

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	50
2.1. Объём клинических наблюдений, характеристика обследуемых пациентов, этапы исследования (дизайн исследования).....	50
2.2. Методы стоматологического обследования пациентов со злокачественными новообразованиями челюстно-лицевой области	52
2.3. Одномоментная методика диагностики гигиенического состояния и структурных изменений твёрдых тканей зубов (минерализация/деминерализация)	56
2.4. Методика оценки саливации полости рта до и на фоне лучевой терапии	62
2.5. Статистические методы	63
2.6. Анализ клинической характеристики пациентов со злокачественными новообразованиями челюстно-лицевой области в условиях лучевой терапии	64
2.6.1. Показатели социального статуса пациентов основной группы	64
2.6.2. Общая клиническая характеристика пациентов с онкологическими заболеваниями челюстно-лицевой области на этапах лечения	70
2.6.3. Анализ состояния ротовой полости у пациентов, прошедших лучевую терапию по поводу злокачественных новообразований челюстно-лицевой области	76
2.6.3.1. Клиническая оценка статуса ротовой полости	76
2.6.3.2. Исследование уровня гигиены полости рта и саливации у пациентов со злокачественными новообразованиями челюстно-лицевой области на этапах лечения	78
ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ И ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА РАМАН-ФЛЮОРЕСЦЕНТНОЙ ДИАГНОСТИКИ ДЛЯ ЭКСПРЕСС-ОЦЕНКИ МИНЕРАЛИЗАЦИИ/ДЕМИНЕРАЛИЗАЦИИ ТВЁРДЫХ ТКАНЕЙ ЗУБА И ГИГИЕНИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ ПОЛОСТИ РТА У ПАЦИЕНТОВ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ В УСЛОВИЯХ <i>IN VITRO</i>	81
3.1. Исследование уровня минерализации твёрдых тканей зуба методом раман-флюоресценции в увлажнённом и сухом виде.....	82

3.2. Исследование изменения уровня минерализации твёрдых тканей зуба под действием кислоты (деминерализация) и реминерализирующей терапии методом раман-флюоресценции (<i>in vitro</i> и <i>in vivo</i>).....	83
3.3. Исследование воздействия лучевого фактора на интактные зубы.....	86
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ.....	97
4.1. Саногенез гигиенического состояния полости рта и минерализации твёрдых тканей зуба у пациентов с онкологическими заболеваниями челюстно-лицевой области на этапах лечения по разработанному нами алгоритму (с учётом основных выявленных и подтверждённых экспресс-методом раман-флюоресцентной диагностики звеньев патогенеза).....	97
4.2. Исследование состояния минерализации/деминерализации твёрдых тканей зубов у пациентов с новообразованиями челюстно-лицевой области на этапах лечения и его коррекция (саногенетическое применение реминерализирующей терапии).....	112
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	117
ВЫВОДЫ	125
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	126
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	127
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	128
Приложение А. Приложение к амбулаторной карте пациента.....	155

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

В настоящее время онкологические заболевания очень распространены в России и мире. По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2022 году у 20 млн пациентов было выявлено онкологическое заболевание и в 9,7 млн случаев оно привело к смерти. Пятилетняя выживаемость с момента диагностики отмечается у 53,5 млн человек. В течение всей жизни около 20% населения сталкиваются с онкологическими заболеваниями. По статистике, от них умирают каждый девятый мужчина и каждая двенадцатая женщина. [24]

Отдельно стоит отметить, что онкологические заболевания полости рта остаются в центре внимания из-за постоянного роста заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований (ЗНО) губ и полости рта, твёрдых тканей челюстно-лицевой области (ЧЛО) [107, 133].

В Челябинской области показатели заболеваемости ЗНО органов ротовой полости в 2017 году достигли максимума: рак губы – 1,97 случая, рак языка – 2,31 случая, других органов ротовой полости – 3,77 случая на 100 тыс. населения [17].

При лечении онкологических заболеваний используются различные методы, одним из которых является лучевая терапия. Однако она способна вызывать тяжёлые осложнения, ограничивающие возможности её применения. Врачи-стоматологи в клинической практике чаще всего встречаются с такими осложнениями ионизирующего облучения, как телеангиоэктазии, ксеростомия, синдром хронической боли, атрофия и изменение чувствительности слизистой оболочки, изменения зубов [112, 141, 163, 191]. Лучевая терапия – наряду с другими многообразными факторами и процессами – может приводить к деминерализации твёрдых тканей зубов. С учётом всё более успешного лечения злокачественных новообразований ожидаемо увеличивается продолжительность

жизни таких пациентов [3, 4, 6, 149] и возрастает их общее количество на стоматологическом приёме.

После воздействия лучевого фактора снижаются минерализация и резистентность твёрдых тканей зубов к кариесу. При ухудшении индивидуальной гигиены полости рта на поверхности твёрдых тканей остаётся больше налёта, создаётся благоприятная среда для развития микроорганизмов, в том числе кариесогенных, происходит увеличение кислотности (рН 4–5 под налётом), что в итоге запускает процесс деминерализации твёрдых тканей зубов. В первую очередь это проявляется признаками повышенной чувствительности (реакция на температурные, тактильные, пищевые раздражители) и изменением цвета зубов (от светло-серого до тёмно-серого), потерей блеска. С дальнейшим ухудшением ситуации увеличивается количество плотного липкого налёта. В результате зубы могут становиться хрупкими. Особенности лучевых поражений зубов являются быстрая скорость прогрессирования и нетипичные локализации, такие как бугры жевательной группы зубов, режущий край резцов, пришеечная область [70].

Как в России, так и за рубежом диагностика, лечение и профилактика изменений зубов после лучевой терапии остаётся одной из ведущих проблем в стоматологии, так как вероятность появления лучевого кариеса зубов после лучевой терапии составляет в разных странах от 40 до 54 %.

Степень разработанности темы исследования

На сегодняшний день проблему лучевых изменений зубов, особенно вопросы профилактики и лечения лучевого кариеса, достаточно широко исследуют физиологи, патофизиологи и клиницисты [102, 125]. Предложены различные схемы диагностики и саногенетического лечения лучевых поражений зубов [68]. В то же время пока ещё не предложено объективных, патогенетически ориентированных исследований и цифровых технологий, адекватно и экспрессно оценивающих основные проявления и механизмы развития кариеса у пациентов

с ЗНО ЧЛО на фоне лучевой терапии, в частности, уровень гигиены и качественный состав микроорганизмов полости рта, процессы саливации, минерализации/деминерализации в комплексе и взаимосвязи. Экспериментально и клинически не проработаны для достижения указанных выше целей количественные медицинские экспресс-технологии «по месту», подтверждающие эффективность того или иного реминерализующего препарата *in situ* для каждого пациента, который проходит лучевую терапию ЧЛО при онкологической патологии.

Благодаря развитию квантовой электроники создаются предпосылки для внедрения в медицину с практической и научной целью различных лазерных технологий. В стоматологии активно внедряются лазерные методы, имеющие диагностическую, профилактическую, терапевтическую направленность [37, 51, 71]. Перед стоматологами стоит проблема ранней мгновенной диагностики изменения твёрдых тканей зубов с высокой чувствительностью.

Некоторые из существующих методов оценки спектра, основанных на инфракрасном, флюоресцентном и рамановском поле, являются в настоящее время основными экспресс-технологиями «по месту» в исследовании особенностей структуры, клинического статуса, органо-минеральных компонентов ЧЛО, в частности, костных и зубных тканей. Эти экспресс-методы рекомендованы к освоению и внедрению в клинику Президиумом РАМН [51].

При этом методологически и методически для получения объективных результатов и исключения иных толкований необходимо проводить измерения и их регистрацию одномоментно для всех указанных компонентов взаимодействия. Для решения этой важной для стоматологии задачи целесообразно использовать современные отечественные технологии – раман-флюоресцентную диагностику.

Диагностические экспресс-технологии на основе раман-флюоресцентных аппаратно-программных комплексов приобретают всё большую популярность в стоматологии [2]. В то же время растёт интерес к вопросам предотвращения лучевых осложнений лечения ЗНО ротовой полости [38, 101, 161, 178]. Стоит отметить, что использование экспрессных цифровых лазерных методик

диагностики и лечения твёрдых тканей зубов всё ещё не нашло должного применения у пациентов с лучевым кариесом – как в сфере исследования патогенеза заболевания, так и в качестве клинической методики оценки минерализации зубов и их гигиенического состояния.

Таким образом, представляет научный интерес проведение исследования на основе раман-флюоресцентной технологии: экспрессно, «локально», объективно (с использованием цифровых технологий) и взаимосвязанно – основных патогенетических факторов, влияющих на уровень минерализации поверхности твёрдых тканей зуба у пациентов, имеющих ЗНО ЧЛО и получающих лучевую терапию, а также возможность создания на этой основе способа профилактики.

Исходя из представленной концепции были сформулированы цель и задачи исследования.

Цель и задачи исследования

Цель работы – разработка патогенетически обоснованного комплексного раман-флюоресцентного метода диагностики обусловленных лучевой терапией изменений твёрдых тканей зубов у пациентов с онкологическими заболеваниями челюстно-лицевой области.

Задачи исследования:

1. Изучить в эксперименте на удалённых зубах с помощью раман-флюоресцентной спектроскопии степень минерализации поверхности твёрдых тканей зубов в норме и при воздействии химических и физических факторов.
2. Разработать основанный на раман-флюоресцентной спектроскопии клинический метод анализа изменения уровня минерализации поверхности твёрдых тканей зубов при проведении лучевой терапии.
3. С помощью метода раман-флюоресцентной диагностики исследовать взаимосвязь изменения минерализации поверхности твёрдых тканей зуба и гигиенического состояния полости рта у пациентов с онкологическими заболеваниями челюстно-лицевой области при проведении лучевой терапии.

4. С помощью метода раман-флюоресцентной диагностики изучить эффективность реминерализирующей терапии твёрдых тканей зубов и мероприятий, направленных на улучшение гигиены полости рта, у пациентов с онкологическими заболеваниями челюстно-лицевой области при проведении лучевой терапии.

Научная новизна

Впервые уточнены статистически значимые ($p < 0,001$) различия раман-флюоресцентных показателей минерализации поверхности твёрдых тканей зубов в сухом (1801 отн. ед.) и увлажнённом (592 отн. ед.) виде.

Впервые с помощью раман-флюоресцентной спектроскопии статистически достоверно ($p < 0,001$) уточнено, что для всех функциональных групп зубов характерна наименьшая степень минерализации поверхности твёрдых тканей в области шейки зубов.

Впервые выявлена статистически значимая обратная высокая (по шкале Чеддока) связь между уровнями саливации и гигиены полости рта на 15-й ($p = -0,708$; $p < 0,001$) и 30-й ($p = -0,701$; $p < 0,001$) день получения лучевой терапии, что говорит о взаимосвязи этих параметров у пациентов на фоне лучевой терапии.

Впервые показано отсутствие статистически значимых различий уровня минерализации поверхности твёрдых тканей зубов до и после лучевого воздействия во всех функциональных группах в апробированных параметрах (резцы, клыки, премоляры, моляры).

Впервые с помощью метода раман-флюоресцентной спектроскопии выявлено положительное влияние на состояние поверхности твёрдых тканей зубов реминерализирующей терапии и мероприятий, направленных на улучшение гигиены полости рта, у пациентов с онкологическими заболеваниями челюстно-лицевой области, получающих лучевую терапию.

Теоретическая и практическая значимость работы

На основе клинического исследования общесоматического и стоматологического статуса пациентов после применения лучевых методов лечения при злокачественных новообразованиях челюстно-лицевой области впервые предложена, экспериментально обоснована и клинически подтверждена концепция применения раман-флюоресцентной диагностики. Было показано её использование для патогенетической оценки (во взаимосвязи) поражений твёрдых тканей зуба, слизистой оболочки полости рта и слюнных желёз после применения лучевых методов лечения у пациентов со злокачественными новообразованиями челюстно-лицевой области.

Обоснована эффективность применения методики раман-флюоресцентной диагностики для одномоментной оценки процесса изменения уровня минерализации твёрдых тканей зуба, секреции слюны и уровня индивидуальной гигиены ротовой полости после применения лучевых методов лечения у пациентов со злокачественными новообразованиями челюстно-лицевой области.

Разработан клинический алгоритм профилактики процессов деминерализации твёрдых тканей зуба и повышения уровня гигиены ротовой полости у пациентов со злокачественными новообразованиями челюстно-лицевой области на фоне использования лучевой терапии, эффективно реализуемый под контролем раман-флюоресцентной диагностики нового поколения.

Практическая значимость полученных данных заключается в обосновании возможности применения аппаратно-программного комплекса (АПК) «ИнСпектр» для исследования раман-флюоресцентных спектральных характеристик твёрдых тканей зуба и уровня гигиены ротовой полости, оценки реминерализации твёрдых тканей зуба, анализа воздействия средств индивидуальной гигиены ротовой полости, химических и лучевых факторов на показатели минерализации поверхности твёрдых тканей зубов, исследования уровня минерализации твёрдых тканей зубов на фоне применения лучевых методов лечения при злокачественных новообразованиях челюстно-лицевой области.

Методология и методы исследования

Научно-клиническую работу проводили в 3 этапа.

Набор клинического материала проводили с 2020 по 2024 год в клинике ООО «Скиф» (г. Челябинск) на базе кафедры ортопедической стоматологии и ортодонтии Южно-Уральского государственного медицинского университета (ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, г. Челябинск).

Согласно цели и задачам исследования, у 40 пациентов с онкологическими заболеваниями челюстно-лицевой области, такими как рак языка (29,2% пациентов), новообразования губы (22,4%), рак слизистой оболочки полости рта (17,5%), рак дна полости рта (12,9%), ротоглотки (10,4%), носоглотки (6,3%), ретромолярной области (1,3%), до и на фоне лучевой терапии было проведено исследование патогенетически обусловленного нарушения минерализации твёрдых тканей зуба, секреты слюны и гигиенического состояния полости рта в условиях клиники. Среди пациентов большинство составляли мужчины. Анализ возрастно-полового распределения пациентов показал, что раком ротовой полости в основном страдает население старше 50 лет, пациенты более молодого возраста встречаются в единичных случаях. Средний возраст мужчин и женщин отличался: $(62,3 \pm 5,9)$ и $(58,0 \pm 3,4)$ года соответственно ($p=0,003$).

Производили осмотр пациентов по единой утверждённой схеме, включающей опрос, сбор анамнеза, сведения о социальном статусе, наличии соматической патологии, клиническом и гистологическом диагнозе (при наличии), дате постановки диагноза, проведённом лечении, применяемых препаратах.

В состав комплексного осмотра входила оценка состояния слизистой оболочки полости рта, губ. При этом отмечали имеющиеся очаги поражения или их отсутствие, цвет, увлажнённость, следы отпечатков зубов, уровень гигиенического состояния полости рта.

Экспериментально-теоретический раздел исследования предшествовал клинической работе и заключался в исследовании (обосновании) диапазона возможного клинического применения инновационного высокочувствительного

экспресс-метода раман-флюоресцентной диагностики и на этой базе создании алгоритма его использования в клинике для достижения целей и решения задач научно-клинической работы.

Исследование проводили в следующем порядке:

1. Обоснование выбора высокочувствительной раман-флюоресцентной аппаратуры для экспериментальных и клинических исследований.

2. Обоснование выбора сухих или влажных образцов для клинического применения и выявление возможности одномоментной регистрации минерализации и микробосодержащего зубного налёта в эксперименте.

3. Исследование раман-флюоресцентных спектральных характеристик уровня минерализации твёрдых тканей по отдельности в каждой функциональной группе зубов и гигиенического состояния (при одномоментной их регистрации).

4. Исследование эффективности раман-флюоресцентной технологии с целью анализа процесса реминерализации и деминерализации твёрдых тканей зубов (в случае действия кислотного фактора – лимонная кислота; реминерализирующие препараты).

5. Исследование влияния на уровень минерализации твёрдых тканей зубов средств индивидуальной гигиены и слюны по отдельности в каждой функциональной группе зубов.

6. Исследование воздействия ионизирующего излучения с разными дозами облучения на показатели минерализации твёрдых тканей зубов.

7. Обоснование клинического алгоритма применения раман-флюоресцентных технологий.

Используемая аппаратура: портативный АПК «ИнСпектр» – аппарат раман-флюоресцентной диагностики нового поколения; рентгеновская установка биологическая ЛНК-268.

Далее следовал этап обоснования в условиях клиники патогенетической взаимосвязи нарушений минерализации твёрдых тканей зуба, секреции слюны и интегрального гигиенического состояния полости рта при их одномоментной регистрации в режиме онлайн «по месту» у пациентов, имеющих

злокачественные новообразования челюстно-лицевой области и проходящих лучевую терапию, методом раман-флюоресцентной диагностики и разработки адекватных мер их лечения и профилактики.

Использованные материалы и методы исследования соответствуют цели и задачам научной работы.

Личный вклад автора

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии во всех этапах диссертационного исследования.

Формулирование основной идеи, планирование научной работы, включая формулировку рабочей гипотезы, определение методологии и общей концепции диссертационного исследования проводились совместно с научным руководителем – д-ром мед. наук, профессором Н. С. Нуриевой.

Цель и задачи сформулированы совместно с научным руководителем.

Дизайн исследования разработан совместно с научным руководителем.

Анализ современной отечественной и зарубежной литературы по исследуемой проблеме проведён лично диссертантом.

Получение и интерпретация клинико-anamnestических данных и результатов эксперимента, инструментальные исследования осуществлялись лично диссертантом на базе стоматологической клиники ООО «Скиф», г. Челябинск (главный врач – В. В. Липина).

Статистическая обработка первичных данных проведена совместно с доцентом кафедры математики, медицинской информатики, информатики и статистики, физики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации канд. пед. наук, доцентом Т. Н. Шамаевой.

Интерпретация и анализ полученных результатов, написание и оформление рукописи диссертации осуществлялись соискателем лично. Основные положения

диссертации представлены в виде научных публикаций и докладов на научно-практических мероприятиях соискателем как лично, так и в соавторстве.

Положения, выносимые на защиту

1. Экспериментально-теоретически обоснован и клинически разработан алгоритм применения инновационной раман-флюоресцентной диагностики у пациентов, имеющих злокачественные новообразования челюстно-лицевой области и получающих лучевую терапию, для объективной и одномоментной индикации и регистрации патогенетически взаимосвязанных факторов: минерализации/деминерализации поверхности твёрдых тканей зуба и уровня индивидуальной гигиены полости рта.

2. На основе экспериментальных исследований на тест-объектах (воздействия лимонной кислоты, лучевого фактора, средств реминерализации) и клинических наблюдений (пациентов, получающих лучевую терапию по причине злокачественных новообразований челюстно-лицевой области) обоснован патогенез развития пришеечного кариеса у указанных пациентов.

3. Впервые обоснована и клинически подтверждена эффективность применения раман-флюоресцентной диагностики для объективной оценки состояния биотопов полости рта и результативности сочетанного применения реминерализующей терапии твёрдых тканей зубов и мероприятий, направленных на улучшение гигиены полости рта, у пациентов, имеющих злокачественные новообразования челюстно-лицевой области, с поражением твёрдых тканей зуба и слизистой оболочки полости рта на этапах получения лучевой терапии.

Внедрение в практику

Результаты исследования внедрены в практику стоматологической клиники ООО «Скиф» (г. Челябинск, г. Копейск), стоматологической клиники ООО

«Крит» (г. Челябинск), стоматологической клиники ООО «АСК» (г. Челябинск); включены в учебный процесс кафедры ортопедической стоматологии и ортодонтии, кафедры терапевтической и детской стоматологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России.

Тема диссертации утверждена решением учёного совета ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России (протокол № 5 от 27.11.2020). Изменение формулировки темы диссертации утверждено решением учёного совета ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России (протокол № 8 от 22.02.2023).

Работа выполнена на кафедре ортопедической стоматологии и ортодонтии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Областью исследования представленной научной работы Белякова Германа Игоревича является: исследование этиологии, патогенеза, эпидемиологии, методов профилактики, диагностики и лечения поражений твёрдых тканей зубов (кариес и др.), их осложнений; экспериментальные исследования этиологии, патогенеза, лечения и профилактики основных стоматологических заболеваний; разработка цифровых технологий в стоматологии, что соответствует п. 1, п. 8, п. 10 паспорта научной специальности 3.1.7. Стоматология.

Указанная область исследования соответствует научной специальности 3.1.7. Стоматология.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов исследования определяется тем, что они получены на сертифицированном оборудовании. Исследование минерализации твёрдых тканей зубов и уровня гигиены полости рта проводили методом раман-флуоресцентной спектроскопии на рамановском экспресс-анализаторе «ИнСпектр» (ООО «Спектр-М», г. Черноголовка, Россия).

Теория построена на известных, проверяемых фактах, согласуется с опубликованными в литературе данными других исследователей. Полученные результаты не противоречат данным, представленным в независимых источниках по данной тематике.

В работе использованы современные методики сбора и обработки исходной информации с применением пакета прикладных компьютерных программ Microsoft Excel 2020 и IBM SPSS Statistics, версия 23. Достаточный объём выборки, использование современных методов исследования и современных статистических программ подтверждают достоверность полученных результатов.

Диссертация апробирована на совместном заседании проблемной комиссии № 9 (стоматология, челюстно-лицевая хирургия) и кафедры ортопедической стоматологии и ортодонтии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 1 от 16.09.2025).

Основные положения диссертационного исследования доложены на научно-практических мероприятиях: IX Арктическом стоматологическом форуме с международным участием (г. Архангельск, 2023); Международной научно-практической онлайн-конференции «Перспективы в челюстно-лицевой хирургии. Решения молодых ученых» (г. Ташкент, 2023); Международной научно-практической онлайн-конференции «Роль челюстно-лицевого хирурга в профилактической и клинической медицине» (г. Ташкент, 2023); Всероссийских научно-практических конференциях «Актуальные вопросы стоматологии» (г. Челябинск, 2022, 2023, 2024, 2005); Каспийском молодежном форуме «Молодые учёные – как драйвер развития региона» (г. Астрахань, 2023); научно-практической конференции «Реабилитация в стоматологии: интеграция медицинских специальностей» (г. Пермь, 2023); научно-практической конференции «Актуальные вопросы стоматологии» (г. Киров, 2023); 51-й Всероссийской научно-практической конференции СТАР «Стоматология XXI века» (г. Москва, 2024).

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 10 работ, в том числе 7 научных статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 1 статья в издании, индексируемом в международной базе Scopus, 1 иная публикация по результатам исследования, 1 свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ.

Связь диссертационной работы с планами НИР, участием в грантах

Диссертационная работа выполнялась в рамках комплексной темы НИР «Совершенствование диагностических и лечебных подходов в стоматологической практике за счёт использования инновационных технологий» (№ государственной регистрации АААА-А19-119060490052-9). Её результаты вошли в отчёты по НИР федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Структура и объём диссертации

Диссертация представлена в виде рукописи на русском языке объёмом 156 машинописных страниц. Включает в себя введение, 4 главы, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, список литературы, состоящий из 206 источников (из них 137 – отечественных и 69 – зарубежных), приложение. Работа проиллюстрирована 31 таблицей и 19 рисунками.

ГЛАВА 1. СОСТОЯНИЕ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА ПАЦИЕНТОВ, ПРОШЕДШИХ ЛУЧЕВУЮ ТЕРАПИЮ ПО ПРИЧИНЕ НАЛИЧИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ, И СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ИХ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Состояние проблемы онкологических заболеваний челюстно-лицевой области и лучевой терапии

Проблемы клинической онкологии по-прежнему остаются в центре внимания стоматологов всего мира из-за постоянного роста заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований губ и полости рта, твёрдых тканей челюстно-лицевой области [107, 133]. Традиционно рак органов ротовой полости занимает 6-е место в Российской Федерации по уровню впервые выявленных ЗНО. В среднем за последние десять лет, с 2008 по 2017 год, регистрировалось по 5073 новых случая данной патологии в год. В 2017 году заболеваемость раком губы составила 1,57 случая на 100 тыс. населения, или 1686 новых случаев, а уровень заболеваемости ЗНО органов полости рта достиг максимума в 6,32 случая на 100 тыс. населения, или 6459 новых случаев [33].

В Челябинской области показатели заболеваемости ЗНО органов ротовой полости в 2017 году также достигли максимума: рак губы – 1,97 случая на 100 тыс. населения, рак языка – 2,31 случая, других органов ротовой полости – 3,77 случая [17].

В клинической практике онкологов и радиологов имеются подтверждения максимальной эффективности использования комбинации хирургических, лучевых, химиотерапевтических методов лечения злокачественных новообразований полости рта [26, 44, 75, 81, 86, 109, 115, 116, 126].

Само течение злокачественного процесса и особенно его лучевая терапия оказывают серьёзное патологическое влияние на состояние твёрдых тканей зубов, что требует своевременной диагностики и качественного лечения [90, 98, 119, 170].

Проявляющиеся в результате лучевой терапии патологические изменения слизистой оболочки и неудовлетворительная индивидуальная гигиена полости рта воздействуют комплексно, на что указывает М. Г. Щелконогова (2001), и препятствуют самостоятельному очищению зубов, создавая на поверхности эмали слой налёта с условиями, способствующими деминерализации твёрдых тканей зуба (рН 4–5), микроорганизмами. В первую очередь на зубах могут появляться признаки повышенной чувствительности (реакция на температурные, тактильные, пищевые раздражители), изменения цвета (от светло-серого до тёмно-серого, потеря блеска). С дальнейшим ухудшением ситуации увеличивается количество плотного липкого налёта, зубы могут становиться хрупкими. [132]

В то же время, по данным литературы, установлено увеличение заболеваемости раком тканей и органов ЧЛЮ, в том числе в таком регионе, как Челябинская область. Показано, что эти пациенты нуждаются не только в оказании специализированной помощи, но и помощи, связанной с гигиеническим состоянием и лечением органов полости рта. [17]

Стоматологические аспекты проблемы изложены в следующем разделе.

1.2. Стоматологические аспекты проблемы у пациентов с новообразованиями челюстно-лицевой области на фоне лучевой терапии

Многочисленные клинические наблюдения указывают, что лучевое лечение пациентов с ЗНО не только ротовой полости, но и всей челюстно-лицевой области оказывает выраженное патологическое влияние, характеризующееся целым рядом

лучевых реакций мягких тканей и повреждений зубов и костей [49, 59, 138, 194, 195, 204], в частности, в виде деминерализации эмали зубов [1, 76].

Помимо прямого повреждающего воздействия на ткани зуба, ионизирующее излучение оказывает негативное влияние опосредованно, через нарушение нормального функционирования слюнных желёз. Поскольку слюна играет большую роль в минерализации зубов, при лучевых поражениях слюнных желёз отмечается резкое снижение саливации, вследствие чего нарушается гигиеническое состояние полости рта и на этом фоне отмечается выраженная деминерализация твёрдых тканей зубов [16, 80, 100].

Химиолучевая терапия, как последовательная, так и одновременная, в лечении пациентов с ЗНО челюстно-лицевой области играет основную роль, и при этом обязательными спутниками лучевой терапии являются лучевые повреждения твёрдых тканей зубов [111, 121]. Следует отметить, что на современном этапе развития лучевой терапии ведётся разработка методик, которые, не снижая её эффективности, уменьшают повреждающее действие на ткани органов ротовой полости. Используемые методы ограничивают влияние лучевых факторов на слюнную железу за счёт изменения полей облучения и применения анатомо-топографических подходов при облучении опухоли. Сюда относятся: совершенствование существующих лучевых методов лечения (IMRT – лучевая терапия с модулированной интенсивностью), внедрение новых нетрадиционных режимов фракционирования (быстрое фракционирование, гиперфракционирование), планирование с применением 3D-систем, IGRT (лучевая терапия под визуальным контролем), использование способов увеличения радиочувствительности опухоли [28].

Представленные методики позволяют сохранить хорошую результативность воздействия на опухоль, однако негативные проявления лучевых реакций, указанные выше, для различных органов и тканей челюстно-лицевой области всё ещё имеют место [45, 50, 73].

Таким образом, считается, что главным условием успешной лучевой терапии является максимальное сохранение жизнеспособности не охваченных

злокачественным процессом тканей. К сожалению, в определённой доле случаев после проведения лучевого воздействия наблюдаются выраженные осложнения, требующие коррекции сроков и этапов дальнейшего комплексного лечения [21, 176, 197].

В клинической практике осложнения лучевой терапии классифицируют по разным признакам. В частности, в зависимости от времени возникновения после воздействия: до 100 дней – ранние, спустя 100 и более дней – поздние. Также различают по распространению общие (во всём организме, вне зоны воздействия) и местные (в зоне, непосредственно подвергшейся лучевому воздействию) осложнения. [205, 206]

Также принято отдельно выделять патологические процессы, которые возникают после лучевой терапии, но в дальнейшем купируются при использовании специальных терапевтических методов и самостоятельно без стойкого морфофункционального нарушения. Такие процессы называют лучевыми реакциями [13, 100].

В то же время необратимые патологические процессы, которые развиваются в случаях превышения критических доз облучения и приводят к стойким нарушениям функции и морфологии, принято называть лучевыми повреждениями [70, 150].

Считается, что масса тела пациента очень сильно связана с частотой проявления лучевых повреждений. Чем больше масса, тем чаще возникают лучевые повреждения. Это связывают с необходимостью увеличения напряжения, длительности, дозы облучения [20].

С. Б. Алиева и соавт. (2021) указывают, что частота поздних лучевых повреждений, а именно остеонекроза нижней челюсти, повышается по мере увеличения интенсивности лучевой терапии: от 5,7% при суммарной очаговой дозе в 67,5 Гр до 9,7% больных при 71 Гр [38].

Дополнительную лучевую нагрузку на твёрдые ткани зубов и ткани ЧЛЮ создают некоторые современные методы диагностики поражения сторожевых лимфатических узлов метастазами опухолей полости рта [199]. В первую очередь

это относится к лимфасцинтиграфии, заключающейся во введении подкожно меченого радиоизотопа с последующим обнаружением с помощью гамма-датчика очагов поражения (Tc^{99m}) [198]. Однако крупное исследование L. W. Alkureishi и соавт. (2010), показавшее невысокую диагностическую точность данного метода диагностики метастазов ЗНО дна полости рта, послужило дополнительным аргументом в пользу сокращения использования данного метода [200]. Позднее объединение лимфасцинтиграфии с однофотонной эмиссионной компьютерной томографией возродило интерес к использованию радиоактивных изотопов при диагностике ЗНО и метастазов в ротовой полости [155].

Исследование стоматологического статуса пациентов с ЗНО челюстно-лицевой области, проведённое Е. В. Кочуровой и соавт. (2014), показало низкую специфичность целого ряда биомаркеров, традиционно используемых для определения наличия или отсутствия отдельных характеристик стоматологического статуса, при клиническом обследовании 356 пациентов с ЗНО на этапе первичного поступления в онкологические отделения по сравнению с контрольной группой. Значимые различия наблюдали по следующим критериям: наличие/отсутствие зубных отложений (ММР-9), острого края зуба/протеза (ММР-9) и дефекта слизистой оболочки полости рта [29, 119]. Воспроизводимость метода составила не более 60%.

Таким образом, по данным литературы, при исследовании стоматологических аспектов проблемы влияния лучевых факторов на твёрдые и мягкие ткани челюстно-лицевой области у пациентов с онкологическими заболеваниями установлено, что различные диагностические методы с использованием изотопов, как и сами лечебные процедуры с применением лучевых факторов, оказывают выраженное патогенное влияние на слизистую оболочку полости рта, зубы, костные структуры и слюнные железы.

1.3. Изменения твёрдых тканей зуба, обусловленные облучением: этиология, патогенез, диагностика, профилактика у пациентов со злокачественными новообразованиями челюстно-лицевой области

В настоящее время основным этиологическим фактором возникновения лучевых поражений твёрдых тканей зубов можно считать воздействие облучения (нейтронно-фотонного) области головы и шеи. Учёные активно исследуют вопрос этиологии поражения твёрдых тканей под воздействием излучения, однако единое мнение всё ещё отсутствует. С одной точки зрения, это результат прямого влияния облучения, с другой, механизм возникновения связан со вторичными последствиями (снижением количества выделяемой слюны, поражением слизистой оболочки полости рта, плохой гигиеной) [177, 181].

Совокупность изменений в тканях зуба, которые появляются после воздействия различных видов излучения, чаще всего ионизирующего, в период лучевой терапии, принято называть радиоиндуцированными поражениями твёрдых тканей зуба [179]. В сущности, данный процесс очень близко схож с патогенезом развития кариеса зубов [147, 188]. Следовательно, складывается понимание лучевого кариеса как кариеса зубов, развивающегося как осложнение в период или после применения лучевых методов терапии злокачественных новообразований области головы и шеи, с характерной клинической картиной (пигментация, понижение плотности твёрдых тканей поражённых зубов, пришеечная локализация, хрупкость, образующиеся со временем глубокие дефекты в придесневых, пришеечных зонах) и генерализованной распространённостью [27]. Негативное воздействие в том числе влияет на остециты костной ткани, в дальнейшем приводя к остеонекрозу костей с возникновением секвестров [31, 158].

Стоит отметить, что есть данные об отсутствии воздействия на пульпу и её жизнеспособность. Поэтому К. М. Faria и соавт. (2014) рекомендует считать, что основной мишенью лучевого воздействия являются именно твёрдые ткани

зуба, дентин-эмалевое соединение со снижением кариесрезистентности. Особенностью также считают поражения в основном шеек зубов на вестибулярной поверхности [48, 154, 172, 187].

Следовательно, патогенез радиационного поражения твёрдых тканей зубов окончательно не определён и требует дальнейшего исследования. Но в целом развитие патологического процесса представляется следующим образом. В ротовой полости после проведения терапии ионизирующим излучением области головы и шеи складывается ситуация, благоприятная для развития кариеса благодаря группе факторов: снижению слюноотделения, изменению качественного и количественного микробиоценоза полости рта с преобладанием кариесогенных микроорганизмов, таких как лактобактерии и стрептококки *Streptococcus mutans* [12, 14, 19, 148]. Однако (при том, что этот фактор достаточно хорошо освещён в научной литературе) в прикладном плане – непосредственно в клинических условиях – не предлагается патогенетически объективно обоснованных средств профилактики указанных нарушений при гигиеническом уходе у данных больных. Особенно это касается объективной диагностики «по месту» в режиме онлайн при оценке эффективности реабилитационных мероприятий, направленных на устранение указанных патологических проявлений в полости рта. Такие методики и аппаратура для их реализации к моменту начала научной работы практически отсутствовали.

В случае подробного анализа клинической картины повреждений органов и тканей полости рта, возникающих после лучевой терапии, можно отметить неоднородность проявлений: от снижения слюноотделения, сухости полости рта до выраженных лучевых язв до мышц. Чаще всего осложнения проявляются в течение одного года с момента проведения радиотерапевтических методов лечения. У каждого двадцатого пациента отмечают наличие остеонекроза нижней челюсти [63]. Следует отметить, что всё ещё не разработана классификация клинических вариантов лучевого кариеса [189].

Таким образом, у пациентов вследствие онкологического процесса и сопутствующего ему нарушения гигиены полости рта при лучевой терапии

в результате ксеростомии самоочищение ротовой полости не соответствует таковому у лиц, не подвергшихся лучевому воздействию. При этом данному процессу сопутствует, по-видимому, и снижение активности факторов местного и общего специфического и неспецифического иммунитета [142, 145]. Это подтверждают исследования Е. В. Боровского и соавт. (2012), в которых показано, что начальному этапу развития лучевого кариеса сопутствует опосредованная воздействием факторов облучения дисфункция эндокринной системы [22, 40, 77, 103].

В процессе исследования патогенеза лучевых поражений зубов группы исследователей сформулировали ряд теорий их образования и прогрессирования. Например, М. В. Соколовская (2015) предполагает, что ионизирующее излучение формирует воздействие, которое приводит к разрушению молекул белков, ухудшает кровообращение, вызывая гипоксию, изменяет обменные процессы, что в итоге создаёт неблагоприятные условия для существования твёрдых тканей зубов и правильной работы пульпы [110].

Проведя ряд экспериментов над животными, учёные сформулировали обменную теорию, гласящую, что основа – это повреждение белков и нарушение их связи с минеральными компонентами твёрдых тканей зуба, а именно в дентине и цементе. Высокая скорость развития обусловлена низким обменом веществ в этих структурах [183].

Ещё в 2003 году J. B. Epstein, M. M. Schubert предложили иммунную теорию происхождения нарушений нормального функционирования твёрдых тканей зуба: радиация вызывает иммунодепрессию, приводящую к деминерализации зуба, путём воздействия на аэробную фазу тканевого дыхания через снижение активности ферментов, содержащих металлы (в большинстве – железо). Происходит это за счёт снижения буферной ёмкости, активности водорода и амилазы, в том числе благодаря изменению процентного состава слюны по катионам и анионам: кальцию, калию, фосфату. В свою очередь это влечёт за собой накопление в пульпе зуба недоокисленных метаболитов и прекращение их дальнейшего окисления до воды и углекислого газа. Как

следствие, тормозятся физиологические процессы реминерализации дентина и эмали. А обязательное снижение выработки секрета слюнными железами, связанное с облучением, нарушает естественное соотношение процессов деминерализации и реминерализации на границе слюны и твёрдых тканей зуба [153].

Таким образом, в экспериментально-теоретическом плане нет единства в обосновании патогенеза лучевого кариеса, эти исследования в настоящее время не систематизированы, что не позволяет сделать однозначных выводов о патогенезе лучевого поражения твёрдых тканей зубов.

Ряд авторов обращает внимание на роль слюны в развитии лучевого кариеса [147]. С одной стороны, она способствует образованию зубного налёта [202], это подтверждает исследование R. S. Redman (2008), свидетельствующее о понижении слюноотделения в подавляющем большинстве клинических ситуаций применения ионизирующего облучения. Особенностью является выраженность этих процессов в течение первых 6 месяцев после лечения с дальнейшим частичным восстановлением [192].

Но с другой стороны, найдена взаимосвязь процесса развития кариеса зубов и количества альбумина в слюне. Увеличение содержания альбумина приводит к повышению кариесрезистентности за счёт снижения процессов деминерализации твёрдых тканей зубов. Следовательно, слюна является средой, не только увлажняющей зубы и ткани ротовой полости, но и содержащей факторы защиты зубов от кариеса, уравнивает процессы, происходящие в твёрдых тканях зуба, сохраняет равновесие деминерализации и реминерализации, тем самым предотвращая кариес [157, 196].

Слюна благодаря своему химическому составу и физическим свойствам влияет на процесс минерализации. Предотвращает выход из твёрдых тканей их структурных компонентов, в случае необходимости может восполнять недостаток этих веществ (переход обратно из слюны в эмаль). Равновесие этой системы сохраняет устойчивое состояние кристаллов гидроксиапатита в эмали и восстанавливает их при необходимости. Дефицит кальция в апатитах эмали

в течение 3–6 месяцев после лучевой терапии челюстно-лицевой области обусловлен повышением растворимости эмали (17,78 % по Са) на фоне снижения pH слюны [105, 165].

В целом картина проявления лучевого поражения зубов представляется в таком виде: к 3–6-му месяцу после лучевой терапии эмаль зуба утрачивает характерный блеск, принимает тусклый вид, становится серовато-бледного цвета. Распадаются кристаллы гидроксиапатита эмали, межкристаллические пространства увеличиваются и заполняются бесструктурным органическим материалом, увеличивается проницаемость эмали. Диагностируется истирание поверхностей зубов, в основном вестибулярной и жевательной. Эмаль становится хрупкой и скалывается. Появляющиеся участки некроза, увеличиваясь, охватывают зуб циркулярно. Поражённые участки изменяются в цвете, заполняются мягкими некротическими тканями. Вследствие нарушения функции одонтобластов происходят изменения в структуре дентинных трубочек. Практически прекращается адекватное функционирование пульпы зуба, вследствие чего при прогрессировании и вскрытии полости зуба часто отсутствуют жалобы на боль и чувствительность. Постепенно участки некроза расширяются, и через 1–2 года поражёнными оказываются до 96 % зубов. [64, 138, 140]

Однако конкретных прикладных методик для экспресс-диагностики «по месту» указанных поражений твёрдых тканей зубов, их профилактики и лечения авторами не предлагается.

При исследовании проблемы поражений зубов, связанных с облучением области головы и шеи, критически важным считается уделить внимание не только патогенезу этого процесса, но и методам щадящей лучевой терапии и методам диагностики её последствий на твёрдые ткани зуба и ткани ЧЛЮ в целом.

В этой связи и в России, и за рубежом предпочтение отдаётся конусно-лучевой компьютерной томографии. Ввиду небольшой дозы облучения этот метод диагностики рекомендуется пациентам, прошедшим лучевую терапию по поводу онкологических заболеваний, при подозрении, например, на лучевой

остеомиелит с целью профилактики более грозных последствий ионизирующего облучения [18, 82, 89, 104, 137].

При прогнозировании и оценке интенсивности лучевого кариеса используются методики исследования проницаемости эмали, подтверждающей её растворимость. Однако для интактных зубов, подвергнутых ионизирующему излучению, сведения об изменении растворимости эмали отсутствуют [23]. N. Н. Mithra и соавт. (2014) предложили использование саливарных тестов в качестве биохимических показателей оценки резистентности зубов, показав, что чем выше содержание альбумина в слюне, тем выше резистентность тканей к ионизирующему излучению [143]. В то же время единства в оценке роли слюны в процессе развития лучевого кариеса в настоящее время не существует. Так, В. Г. Галонский и соавт. (2012) обращают внимание, что острого (быстро прогрессирующего) течения кариеса зубов, в том числе рецидивирующего, вследствие лучевой терапии не отмечено [102]. Однако В. Д. Вагнер и соавт. (2010) считают, что именно ионизирующее излучение вызывает остро текущий кариес зубов [15]. При этом значение саливации и её связь с деминерализацией твёрдых тканей зуба в присутствии лучевого фактора объективно не обосновываются. Всё это свидетельствует, что вопрос о роли слюны в изменениях зубов, обусловленных лучевым процессом, является дискуссионным и требует дальнейшего исследования.

В то же время стоит учитывать, что под воздействием ионизирующего облучения процесс возникает генерализованно и охватывает весь зуб полностью, в итоге приводя к перелому зуба по центру (шейке зуба). Пломбирование дефекта при лучевом кариесе неэффективно из-за появления вокруг пломб новых кариозных очагов поражения зуба [103]. Таким образом, считается, что лучевая нагрузка на костные ткани и зубы, в том числе дополнительная (диагностическая рентгенография, компьютерная и магнитно-резонансная томография и др.), для представленной группы пациентов крайне нежелательна, поэтому с целью определения состояния минерализации твёрдых тканей зуба, костного скелета ЧЛО необходим поиск новых неионизирующих методов диагностики.

Пациентам с дефектами челюстно-лицевой области, прошедшим курс лучевой терапии, рекомендуется ортопедическая реабилитация с использованием различных съёмных конструкций [42, 113]. А. В. Жидовинов (2015) установил, что при необходимости реабилитации с помощью съёмных протезов к изделиям из полиуретана адаптация лучше, чем к протезам из акриловых пластмасс [30].

Специфика лучевых поражений тканей ЧЛО особенно негативно проявляется у детей. Несмотря на то, что в настоящее время лучевая терапия активно и эффективно применяется для лечения лейкозов, лимфом, нейробластом и сарком у детей, проблема возможных негативных последствий в виде лучевых повреждений твёрдых тканей зубов широко не исследуется. В то же время подобные поражения могут возникать не только в период временного и сменного, но часто и постоянного прикуса. Имеются данные о взаимосвязи возраста, в котором было проведено лечение лучевыми методами, и выраженности поражений твёрдых тканей зубов. Чем в более раннем возрасте была лучевая терапия, тем более выражены поражения [72].

Визуально повреждения твёрдых тканей зубов у детей представлены появлением одиночных пятен разного цвета (белого, жёлтого, коричневого) в различных участках зубного ряда, местной гипоплазией или эрозией с быстрым прогрессированием, убылью твёрдых тканей вплоть до пульповой камеры зуба и развития пульпитов, периодонтитов. Иногда могут встречаться бороздчатые и кратерообразные изменения эмали. Отмечается более вероятное поражение групп зубов внутриутробного формирования [124].

В связи с тем, что формирование зубов начинается в ходе эмбриогенеза на 28-й неделе беременности с появлением первичного эпителиального тяжа и подходит к концу примерно к достижению 21–22 лет, вполне очевидно, что лучевая терапия не может не оказывать негативного влияния на эмбриональные ткани, из которых состоят зачатки зубов, то есть вызывает нарушения роста твёрдых тканей зуба и пульпы у детей. В то же время обширных исследований этого факта не так много, в основном представлено малое количество клинических случаев. У пациентов, подвергшихся лучевой терапии

в возрасте до 5 лет, имеются дефекты твёрдых тканей зубов, задержка прорезывания, высокая поражённость кариесом [146, 167, 175, 182, 203].

Одно из первых исследований последствий лучевой терапии детей в отношении зубов было опубликовано только в 2009 году: S. C. Kaste и соавт. при обследовании 9308 детей, получивших лучевую нагрузку, диагностировали у 2951 ребёнка микродонтию, гиподонтию и аномалии строения эмали [160]. М. В. Короленкова (2015) считает, что у данных детей микродонтия не истинная, а результат преждевременного закрытия зоны роста, поскольку размеры коронковой части зуба оставались нормальными и только корни были укорочены [46].

В работе L. B. Pedersen и соавт. (2012) приведён анализ влияния лучевой терапии у детей до 8 лет на частоту и количество осложнений в виде микродонтии и аплазии зубов. Было выяснено, что практически у одного из десяти детей (9,3 %) присутствует аплазия одного и группы зубов (среди премоляров и моляров). В то же время выявлено, что вероятность аплазии зависит от возраста проведения терапии ионизирующими методами. Вероятность проявления аплазии выше в случае облучения в раннем возрасте [171].

Исследование данного аспекта в Российской Федерации началось несколько позже, но тем не менее были получены более полные сведения. Так, в работах показано влияние ионизирующего облучения в области нижней челюсти у детей: высока вероятность тотальной односторонней адентии со стороны лечения. Вероятность проявления полной аплазии зачатков достигает до 25 %, то есть у одного из четырёх, получавших лучевую терапию. Ещё одной особенностью может быть уменьшение длины корней в области облучения – $(4,3 \pm 1,2)$ мм по сравнению с группой не подвергавшихся лучевой терапии – $(15,0 \pm 1,4)$ мм. Постоянные зубы могут внешне не иметь структурных дефектов, но часто задерживаются в прорезывании, могут практически не иметь развитых корней. В то же время существует большая вероятность (до 50 %) появления внешних проявлений в виде структурных дефектов эмали в области шейки зуба. В одних ситуациях имеются изолированные некротические дефекты эмали в виде участков

изменённого коричневого цвета, с деструкцией, рытвинами, плотным дном. В других случаях имеется сочетание некротических участков и кариеса. Вероятность поражения разных групп зубов отличалась, преобладали премоляры и вторые моляры. Существует высокая вероятность (87,0%) тотального разрушения и отсутствия коронки зубов в случаях лучевой терапии в возрасте до 9 лет [47].

Таким образом, в современной науке сохраняется запрос на исследования этиологии и патогенеза, своевременной ранней диагностики, первичной, вторичной и третичной профилактики, этиотропного лечения изменений твёрдых тканей зубов, обусловленных лучевой терапией, у пациентов с онкологическими заболеваниями челюстно-лицевой области, что подтверждается данными литературы. Важным фактором, требующим исследования, является сам процесс лучевой терапии, её дозы, режимы. В то же время важным считается ответ организма на воздействие ионизирующего излучения в виде местного и общего иммунного ответа, структурных морфологических изменений твёрдых тканей зубов, изменения секреторной активности слюнных желёз, а также эндокринной системы.

Скорее всего, совокупность и всевозможные комбинации представленных выше факторов проявляются в виде патогенетических изменений и формируют разносторонность симптомов в каждом клиническом случае. Происходит снижение качества индивидуальной гигиены полости рта, увеличение кариесогенной микрофлоры, нарушение баланса минерализации/деминерализации твёрдых тканей зуба и в итоге – формирование множественного кариеса. В настоящее время исследователи и клиницисты стараются уделять внимание диагностике показанных ранее изменений после лучевой терапии, но проводят её в основном с дополнительной лучевой нагрузкой, что может негативно влиять на пациентов, уже получивших лучевую нагрузку на терапевтическом этапе. Следовательно, можно считать перспективным исследование патогенеза и этиологии лучевых поражений, а также создание новых способов и методов их диагностики без дополнительной лучевой нагрузки.

1.4. Классификация и общие принципы профилактики лучевых поражений твёрдых тканей зуба

Поиск различных способов предотвращения осложнений в здоровых тканях идёт параллельно с исследованием радиорезистентности органов и тканей, на которые рассчитана сама лучевая терапия (опухоли) [38, 101, 161, 178]. Разработки ведутся по наиболее востребованным и перспективным направлениям:

- 1) применение химических веществ для селективного повышения чувствительности, сенсibilизации в органах и тканях с опухолевыми клетками;
- 2) использование оксигенации при повышении давления (гипербарическая) и применение электроноакцепторных соединений;
- 3) использование фракционирования различных доз с анализом интенсивности репопуляции и реоксигенации опухоли;
- 4) повышение чувствительности (сенсibilизации) опухоли методом повышения температуры (гипертермии) и гипергликемии;
- 5) избирательная протекция нормальных тканей с помощью специальных химиопрепаратов;
- 6) влияние на ткани путём создания общих и местных (локальных) состояний различной оксигенации (гипо- и гипероксических) [129].

Эти принципы отражены и дополнены в протоколе Dental Disease Section / International Society for Oral Oncology (ISOO) (2010) [139]:

1. Необходимым для понижения вероятности возникновения патологических изменений твёрдых тканей зубов является проведение реминерализирующей терапии с помощью фторидсодержащих средств.
2. Для достижения благоприятных условий для хорошего уровня индивидуальной гигиены полости рта и снижения показателя кариесогенной микрофлоры (*Streptococcus mutans*) рекомендовано местное применение раствора хлоргексидина методом полоскания ротовой полости с учётом возможного окрашивания твёрдого зубного налёта и искажения вкусовосприятия.

3. Применение в целях реконструкции и реставрации зубов композитных материалов и гибридных стеклоиономеров, за исключением традиционных стеклоиономерных цемента.

Современная радиология обязательно учитывает дозу воздействия на окружающие опухоль здоровые ткани при выборе терапевтической дозы и рассматривает это как начальное профилактическое мероприятие [125].

Следующим элементом профилактики лучевых поражений являются различные конструкции для защиты от облучения. Первоначально в качестве материала для них использовался свинец, но из-за высокой токсичности от него отказались [25]. В настоящее время защитные конструкции изготавливаются из полимеров с добавлением в состав электроизоляционного материала с высокой радиопоглощаемостью гамма-частиц, нейтронного и прочих излучений [193]. Но изделия из полимеров недолговечны, на срок их эксплуатации влияют как доза радиационного воздействия, поглощаемая за временной интервал, так и природа ионизирующего излучения [173].

Для профилактики поражений твёрдых тканей зубов предложена конструкция, представляющая собой пластмассовую капу на весь зубной ряд, внутрь которой введена свинцовая пластина толщиной 5 мм, заранее сформированная по оттиску с зубных рядов [185]. Такая конструкция показала себя весьма эффективной. Свинцовая вставка толщиной в 1 мм снижает дозу лучевой нагрузки с 51,2 до 40,7% в зависимости от расстояния до источника при близкофокусной лучевой терапии [98].

Считается, что особые сложности возникают при необходимости комплексной санации очагов поражения полости рта врачами-стоматологами (хирургами и терапевтами) в течение лучевой терапии, а также в раннем периоде после неё, так как врач-стоматолог сталкивается с тем, что резко возрастает число инфекционных осложнений со стороны костных структур челюстей. И это определяет необходимость проведения профилактических мероприятий до начала санации. Если же потребность в санации возникла после лучевой терапии, с целью профилактики остеорадионекроза, до экстракции и в течение семи дней

после неё пациентам показана антимикробная и десенсибилизирующая терапия [117, 118]. Предшествующая лучевому лечению санация и профессиональная гигиена полости рта снижает риск последующих осложнений до 13,6 % и способствует скорейшему заживлению [184].

Г. Г. Матякин и соавт. (2013) делают акцент на двух принципах профилактики лучевых поражений зубов. Первый из них – это выбор срока санации ротовой полости у больных с ЗНО органов ротовой полости: до, во время и после лучевой терапии. Наилучшие результаты хирургической санации полости рта отмечены у пациентов, которым она проводилась до начала химиолучевой терапии. Наибольшее количество осложнений наблюдали при удалении зубов в период проведения лучевой терапии при суммарной очаговой дозе более 20 Гр, а также в отдалённые периоды после радиотерапии. Второй принцип – медикаментозная профилактика геморрагических и воспалительных явлений с использованием гемостатической губки с гентамицином, пантенола, мазей (бепантена), дерината, имудона, гексализа [99].

Более позднему наступлению лучевых реакций способствует сопроводительное лечение в период облучения [122]. В качестве протектора используется «Колетекс-гель-ДНК-Л» после сеанса лучевой терапии 3 раза в день на протяжении всего цикла и дополнительно в течение одной недели по завершении лучевой терапии [85, 94, 95].

К. Г. Караков и соавт. (2015) считают, что сопроводительная терапия капосолом на фоне проведения лучевой терапии позволяет снизить степень тяжести лучевых осложнений, восстановить микробный состав слизистой оболочки полости рта. Капосол позволяет провести полный курс лучевой терапии, не прерываясь на коррекцию лучевых осложнений в полости рта, развивающихся на фоне лучевого лечения, тем самым нормализуя психоэмоциональный статус пациентов [108]. Имеется информация о положительном опыте применения сульфата серебра (аргосульфана) [41]. Положительный эффект наблюдается и от применения в качестве сопроводительной терапии комплекса антиоксидантов, включающего витамины А, Е, С, унитиол и препараты селена [43].

Таким образом, активно развиваются технологии медикаментозной профилактики лучевых реакций в полости рта. Исследуется влияние антиоксидантов, иммуномодуляторов, колониестимулирующих факторов, рекомбинантного человеческого фактора роста на патогенетические факторы повреждения слизистой оболочки [131, 174].

Из группы препаратов иммуноориентированной терапии и стимуляторов гемопоэза для профилактики лучевых поражений органов ротовой полости предпочтение в настоящее время отдаётся моликсану и глутоксиму (производные глутатиона), низкомолекулярным пептидам. Их использование для стимуляции процесса образования эритроцитов продиктовано их свойствами (иммуномодулирующим, иммуно- и гемостимулирующим) [84, 88, 135].

Использование иммуномодулятора циклоферона системно и локально в виде 5% мази быстро приводит к уменьшению доли осложнений лучевой терапии III–IV степени с 66,6 до 27,6%. Однако в большинстве клиник Российской Федерации применяется метод профилактики лучевых реакций в виде нанесения косточковых масел (чаще всего подсолнечного или оливкового), что, как показывает опыт, абсолютно недостаточно для снижения частоты и тяжести реакций со стороны подвижных лучевому воздействию тканей [97, 131].

П. Ю. Поляков (2009) приводит данные об эффективном использовании для профилактики лучевых поражений низкоинтенсивного лазерного излучения и гипотермии [87, 136]. Новые разработки по одновременному применению низкоинтенсивного лазерного излучения и вихревого магнитного поля показали, что их совместное применение имеет более выраженный терапевтический эффект, чем раздельное [35].

Лучи гелий-неонового лазера с параметрами длины волны в диапазоне от 600 до 1100 нм (красный и ближний инфракрасный диапазон) низкой плотности мощности (до 100 мВт/см²) способны воздействовать на внутриклеточные фотоакцепторы, активизируя первичные фотобиологические реакции

на молекулярном, субклеточном и клеточном уровне, тем самым повышая функциональную устойчивость клеток [156].

Бесспорно, перспективным направлением профилактики осложнений лучевой терапии является прогнозирование развития этих осложнений. На сегодняшний день маркером деструктивно-воспалительных процессов после лучевой терапии является лактоферрин слюны. Анализ развития деструктивно-воспалительных осложнений показал, что в группе пациентов с уровнем лактоферрина 240–3000 мкг/мл отмечалось существенно больше осложнений (в 3 раза), чем у тех, чьи показатели лактоферрина были на уровне 60–1200 мкг/мл. Максимальная частота осложнений наблюдалась у пациентов старшей возрастной группы (старше 60 лет), что связано с возможной сопутствующей общесоматической патологией [36].

Таким образом, обоснованы комплексная профилактика и лечение лучевых поражений полости рта, которые включают в себя как общее лечение, так и местную лекарственную поддержку, применение физиотерапевтических средств для реабилитации указанной группы пациентов.

Н. С. Нуриева, О. И. Филимонова (2011) уделяют особое внимание профилактике и лечению лучевого кариеса и сопутствующих ему нарушений минерализации твёрдых тканей зуба [68].

Очень интересен опыт Е. А. Медведевой и соавт. (2015) в сфере комплексной профилактики заболеваний твёрдых тканей зуба, включающей в себя обучение гигиене полости рта, покрытие зубов бифлюоридом, использование фторсодержащих зубных паст и ополаскивателей серии Sensitive, проведение местной реминерализующей терапии в виде электрофореза с 10,0% раствором глюконата кальция. Обязательным компонентом данной комплексной профилактики является специальная диета на основе продуктов, участвующих в минеральном обмене (молоко, творог, мясо, рыба, овощи, шпинат, натуральные соки) [53]. Одновременно с этим рекомендуется исключить сладкие газированные напитки, ограничить потребление сахара, увеличить приём сырых овощей и твёрдых фруктов, способствующих естественному очищению полости рта.

Пациентам рекомендуется воздерживаться от приёма кислой и острой пищи, а соки потреблять через соломинку [32].

По мнению R. Schweyen и соавт. (2012), радиационный кариес остаётся пожизненной угрозой для пациента и поэтому требует постоянных профилактических мероприятий [190].

Таким образом, анализ научной литературы, посвящённой принципам профилактики лучевых поражений твёрдых тканей зуба и путям защиты здоровых тканей, выявил большое разнообразие точек зрения по данным вопросам, часто с частичным дублированием отдельных положений. В целом создаётся впечатление об отсутствии завершённости объективного анализа, систематизации и стандартизации мероприятий как первичной, так и вторичной профилактики лучевых поражений твёрдых тканей зуба. Дальнейшего исследования требуют такие вопросы, как последовательность лечебно-профилактических процедур, длительность курсов лечения, создание объективных экспресс-методов оценки уровня гигиенического состояния полости рта и минерализации твёрдых тканей зуба «по месту», качества и эффективности реминерализующей терапии.

1.5. Влияние дисбиотических проявлений полости рта и сопутствующего нарушения её гигиенического состояния на показатели минерализации/деминерализации твёрдых тканей зуба у пациентов с новообразованиями челюстно-лицевой области

Дисбиозы – это состояния, характеризующиеся микроэкологическими нарушениями, проявляющиеся изменением количественного и качественного состава микрофлоры. Микрофлора полости рта человека представляет собой совокупность грамположительных и грамотрицательных кокков, а также вирусов, грибов, бактероидов и спор микроорганизмов [162].

В современной науке принято выделять 4 степени дисбиоза по особенностям:

1-я степень – дисбиотический сдвиг: сохраняется нормальный видовой состав микроорганизмов, происходит первоначальное минимальное изменение количества одного вида условно-патогенного микроорганизма; клинические проявления отсутствуют, степень компенсированная;

2-я степень – субкомпенсированная форма: титр лактобактерий понижается значительно, чаще всего выявляются 2 или 3 патогенных вида;

3-я степень – субкомпенсированная форма: отсутствие представителей нормальной микрофлоры (или сильное снижение их количества) с появлением патогенной монокультуры;

4-я степень – декомпенсированная: появление и развитие ассоциаций дрожжеподобных грибов и патогенных видов бактерий.

Согласно Т. Л. Рединовой и соавт. (2009), выделяется 3 степени дисбиоза полости рта:

I степень – число лактобацилл и коринебактерий, кокков, грибов изменяется, но сохраняется – условно-патогенных микроорганизмов;

II степень – при нормальном количестве грибов *Candida* происходит резкое понижение уровня нейссерий, стрептококков лактобацилл, вейлонелл, возрастание – энтеробактерий и *St. aureus* с выраженными количественными изменениями непатогенных микроорганизмов с возможным повышением или понижением;

III степень – резкое возрастание количества фузобактерий, лептотрихий, *St. aureus*, грибов *Candida*, непатогенных стафилококков и энтеробактерий с понижением титра лактобацилл, вейлонелл, нейссерий и стрептококков [57].

Полученный за последние годы опыт исследования микрофлоры при ЗНО полости рта свидетельствует, что материал, взятый у таких больных, содержит в большом количестве анаэробные бактерии, вызывающие наиболее тяжело протекающие инфекции. При отсутствии эффективной антибиотикопрофилактики частота лучевых осложнений может достигать 87% [168]. Наиболее тяжёлая ситуация складывается при сочетанном хирургическом и лучевом лечении ЗНО

ротовой полости. Во время оперативного вмешательства происходит обсеменение раневой поверхности полимикробной флорой из ротовой полости, а гамма-терапия или химиотерапия при этом снижают иммунитет [58].

При микробиологическом исследовании практически у всех пациентов, прошедших курс лучевой терапии, диагностируется дисбактериоз III–IV степени тяжести, который отличается наличием патогенной монокультуры при практически полном отсутствии представителей физиологической микрофлоры и незначительным по сравнению с нормой увеличением количества грибов рода *Candida*. Чаще всего у данных пациентов выявляется вирус Эпштейна – Барр, цитомегаловирус, вирус папилломы человека, герпес-вирусы 1-го и 2-го типов. Всё это свидетельствует о многофакторном дисбалансе иммунной системы после лучевой терапии [96, 152, 169, 186].

Развитие дисбиотических изменений находится в сильной прямой корреляции с исходным стоматологическим статусом пациента: если он характеризуется плохой гигиеной, несанированной полостью рта с наличием хронических очагов инфекции, то развитие постлучевых осложнений наступает с вероятностью 100 % [13, 159, 180].

На формирование и поддержание существующего качественного и количественного состава микрофлоры полости рта как основного этиологического фактора наличия/отсутствия дисбиоза и последующих клинико-патогенетических проявлений может влиять следующее:

- 1) строение и состояние слизистой оболочки полости рта (наличие или отсутствие десневых карманов, слущенного эпителия, складок слизистой);
- 2) определённые параметры состояния ротовой полости, как физические (имеющаяся температура, уровень влажности), так и химические (свойства кислотности – pH, потенциал окислительно-восстановительных реакций);
- 3) количество и качество секретируемой слюны (её состав и характеристики);
- 4) общая естественная устойчивость, резистентность организма;
- 5) уровень индивидуальной гигиены полости рта;
- 6) химический состав и качество принимаемой пищи;

- 7) состояние системы слюноотделения, функции жевания и глотания;
- 8) объективное состояние зубов.

Стоит отметить, что нарушение процессов выработки и выделения слюны, глотания и жевания в совокупности с различными аномалиями и дефектами (которые постоянно имеют место у пациентов с ЗНО ЧЛО на фоне лучевой терапии) чаще всего повышают количественный состав различных групп микроорганизмов полости рта. Это происходит за счёт нарушения процессов самоочищения ротовой полости, вымывания микроорганизмов естественным движением слюны. Наличие ротационных пунктов на зубах (несостоятельные прямые реставрации, кариозные полости) и ортопедических конструкциях (старые коронки, не соответствующие протезному ложу съёмные протезы), парадонтологических проблем, включая патологические зубодесневые карманы, также способствует росту численности микроорганизмов в различных биотопах полости рта.

У пациентов со злокачественными новообразованиями челюстно-лицевой области комбинация в различных вариантах приведённых выше факторов воздействует на отбор микроорганизмов в биотопах. В то же время сведений о комплексных и систематизированных исследованиях взаимодействия всех вышеуказанных факторов в доступной нам литературе крайне мало.

Исходя из вышесказанного понятен и ожидаем интерес к исследованию стоматологического статуса указанной группы пациентов.

Показатель индекса гигиены Green – Vermillion у пациентов мужского пола, перенёвших лучевую терапию, в среднем составил $(2,85 \pm 1,3)$, у женщин – $(2,32 \pm 0,68)$, что существенно хуже, чем у здоровых людей: $(1,68 \pm 0,62)$ и $(1,13 \pm 0,39)$ соответственно. Показатели индекса КПУ у пациентов с ЗНО – $(23,75 \pm 3,37)$ и $(22,87 \pm 3,27)$ соответственно; в группе сравнения (без ЗНО) – $(20,876 \pm 3,39)$ у мужчин, $(19,99 \pm 3,41)$ – у женщин. Показатели индекса гигиены Muhlleman – Cowell у пациентов с ЗНО в среднем составили $(2,25 \pm 0,7)$ и $(2,12 \pm 0,83)$; в группе сравнения – $(1,25 \pm 0,88)$ у мужчин, $(0,50 \pm 0,53)$ – у женщин. Показатели индекса рецессии десневого края у пациентов мужского пола с ЗНО

составили в среднем ($36,37 \pm 6,13$), у женщин – ($29,12 \pm 6,35$); в группе сравнения – ($15,62 \pm 4,59$) и ($10,62 \pm 3,42$) соответственно [130].

Снижение нормального уровня гигиенического состояния полости рта приводит к скоплению на поверхности зуба налёта с увеличением количества кариесогенной микрофлоры. В итоге с формированием кислой среды на поверхности твёрдых тканей зуба (рН 4–5) происходит смещение равновесия в системе поддержания баланса минерализации в сторону процессов деминерализации. Появление участков кариеса характерно как в пришеечных зонах зуба, так и в атипичных локализациях – на буграх, режущем крае. Особенности считаются высокая скорость развития, болезненность, быстрая структурная несостоятельность пострадавших зубов. [54, 164]

Кроме того, лучевые дефекты слизистой оболочки десны могут стать входными воротами для оппортунистических инфекций, у пациентов возрастает вероятность возникновения системных инфекций, в частности, вызванных пневмококковой флорой [151, 201].

G. Roopashri (2010) упоминает об использовании при местных лучевых дефектах натуральных средств, обладающих противомикробным действием, таких как ромашка, мирра [195]. Однако серьёзные исследования эффективности данных средств или протоколы с чётко рассчитанными дозами отсутствуют [34].

Особенно серьёзное влияние дисбиотических явлений на твёрдые ткани зуба отмечается у детей, подвергшихся лучевой терапии. У них дополнительным усугубляющим фактором является длительная неудовлетворительная гигиена полости рта вследствие задержки формирования гигиенических навыков и ограничений в санации из-за боязни повышенного риска развития инфекционных, геморрагических осложнений. По этой причине в эффективной радикальной санации полости рта отказывают каждому десятому ребёнку [72].

Таким образом, объективно подтверждено возникновение дисбиотических изменений в полости рта пациентов, перенёсших лучевую терапию. Выявлена прямая взаимосвязь между неудовлетворительным уровнем гигиены полости рта и нарушением равновесия в системе сохранения уровня минерализации твёрдых

тканей зуба в сторону деминерализации, в том числе на фоне применения лучевых методов терапии злокачественных новообразований челюстно-лицевой области. В то же время применяемые методики исследования и оценки взаимосвязанных уровня гигиены и дисбиотических состояний ротовой полости не объективизированы, отсутствует индивидуальный подход, в том числе в отношении определения кратности и длительности терапевтических процедур. Основная причина, на наш взгляд, заключается в недостаточном внедрении цифровых методов экспресс-диагностики «по месту» для оценки состояния твёрдых и мягких тканей полости рта в норме и при патологии. Это существенно затрудняет работу врача, а также не обеспечивает должной объективности в оценке эффективности лечения пациентов.

1.6. Методы оценки гигиенического состояния у пациентов с различной патологией слизистой оболочки полости рта и твёрдых тканей зуба

Известно, что у пациентов со злокачественными новообразованиями челюстно-лицевой области отмечается не только нарушение минерализации твёрдых тканей зубов, но и снижение уровня гигиены полости рта, на фоне которого отмечаются все последующие патогенетические изменения в зубочелюстной системе [102].

Проблемным является вопрос непосредственного исследования качества индивидуальной гигиены ротовой полости с получением количественных показателей в цифровом варианте. Отмечено, что микробиологический метод В. М. Добрынина (1999): осуществление отдельного посева аэробных и анаэробных бактерий в подходящие питательные среды с контролем количественных характеристик колоний в секторах – является одним из ранее известных и практикуемых [7, 55]. В данной методике результат выражается

в виде десятичного логарифма от количества выросших колоний (КОЕ/мл). В ходе анализа биохимических, культуральных и тинкториальных характеристик имеется возможность идентифицировать родовую и видовую принадлежность культур [56]. Используются системы для микротеста rapid ID 32 и бактериологического анализатора ATB Expression (BioMerieux, Франция). Для культур анаэробных бактерий, стрептококков и грамотрицательных бактерий более пригодны тест-системы фирм API (Франция) и Roche (Германия) [106].

Основными сложностями описанных ранее методик можно считать объёмные экономические и временные вложения, трудоёмкость, которые затрудняют их использование в повседневной практике с целью массовых обследований пациентов. В настоящее время классические бактериологические методы практически не применяются вследствие их малой информативности и большой дороговизны. Чаще всего их применение возможно в научных целях, для клинического анализа уровня гигиены полости рта в микробиологическом аспекте.

Для оценки гигиенического статуса пациентов сегодня наиболее часто используются гигиенические индексы: например, индекс Фёдорова – Володкиной, интердентальный индекс (HYG), упрощённый индекс полости рта (J. C. Green, J. R. Vermillion), гингивальный индекс (GI) по Silness & Loe, индекс Russel, индекс зубной бляшки (PI) по Silness & Loe.

Следует отметить, что в специальном исследовании, посвящённом сравнительной оценке методов и индексов гигиены, отмечены имеющиеся недостатки существующих сейчас методов экспресс-оценки уровня гигиены полости рта:

1. Возможность аллергических реакций из-за необходимости использования дополнительных веществ с добавлением красителей в большей части методик.

2. Невозможность оценки основного этиологического фактора в виде количества и степени активности кариесогенной микрофлоры. Существующие методы больше нацелены на идентификацию налёта без идентификации его особенностей.

3. Специфическая направленность методов только на зубы. Отсутствует возможность всесторонне оценить вегетирующую микрофлору разных биотопов полости рта (биотоп мягкого нёба, слюны, щёк, дёсен, дна полости рта, твёрдого нёба, языка, зубов, губ и т. д.).

4. На основании сказанного выше данные методы не позволяют объективно учитывать в мониторинговом режиме влияние средств гигиены и существующих ортопедических реставраций на уровень гигиены ротовой полости и взаимосвязанный с ним показатель – минерализацию зубов. [91]

5. А главное, при использовании разными стоматологами указанные методы демонстрируют различия (ошибку измерения) до 200%, что клинически неприемлемо. При этом интенсивность окрашивания зубов оценивается на глаз, без учёта оптического принципа «видность» и «шкалы серости», что делает ошибку измерения ещё более выраженной, а сами измерения – практически невозпроизводимыми.

Всё это свидетельствует о субъективности оценивания, анализа и исследования уровня гигиены ротовой полости и необходимости поиска новых методов, которые могут дать более точную интегральную оценку гигиенического состояния [71]. В настоящее время в эту область медицины приходит всё больше инноваций. Перспективным считается внедрение в экспериментальную медицину, а далее и в клиническую практику неинвазивных методов исследования на молекулярном уровне влияния различных воздействий (химических и физических), имеющегося налёта, уровня саливации и гигиены на равновесие в системе де- и реминерализации твёрдых тканей зубов [38]. Для выявления микродефектов поверхности эмали при чистке считаются перспективными лазерные методы, основанные на раман-флюоресценции. Однако работ на эту тематику в научной литературе – единицы.

Используя лазерно-рамановское флюоресцентное исследование, можно, по-видимому, не только диагностировать поражения твёрдых тканей зуба, но и контролировать течение заболевания микробной природы, подбирать индивидуальное антисептическое лечение, контролировать качество

механической обработки кариозной полости зуба и оценивать эффективность пломбирования зубов в динамике, выявлять вторичный кариес. Кроме того, раман-люминесцентная (флюоресцентная) диагностика позволит определить уровень имеющейся минерализации твёрдых тканей зубов, изменения её вследствие каких-либо воздействий, возможную де- и реминерализацию. [3, 38, 80]

В случае использования других индексов, в частности, индекса Russel и гингивального индекса, было выявлено, что наличие протезов у пациентов с дисбиотическим кандидозом существенно не ухудшает показатели, но они значительно выше показателей группы сравнения [128]. У пациентов с воспалительными заболеваниями полости рта после протезирования дефектов зубного ряда несъёмными протезами гигиенический статус принято оценивать с помощью папиллярно-маргинально-альвеолярного индекса по Parma и индекса гигиены несъёмной ортопедической конструкции Улитовского (удовлетворительный, плохой или очень плохой уровень чистоты съёмных зубных протезов) [106]. Предложенные индексы также являются субъективными, оценка происходит *ad oculus*, то есть на глаз.

Ещё одним фактором, существенно влияющим на клинический статус полости рта, является нарушение механизмов иммунной защиты, которое играет важную роль в патогенезе ряда воспалительных заболеваний полости рта, в частности, хронического пародонтита и стоматитов.

Кроме этого, с учётом высокого уровня инфицированности населения вирусами (простого герпеса, герпес-вирусами человека и цитомегаловирусами), вызывающими даже при бессимптомной персистенции иммунодефициты, большинство воспалительных заболеваний ротовой полости имеет вирусно-бактериальное происхождение. Для выявления конкретного вирусного возбудителя используется полимеразная цепная реакция (ПЦР) в реальном времени [78]. При заболеваниях с участием иммунных механизмов очень эффективен цитологический метод, с его помощью можно достаточно точно оценить гигиеническое состояние ротовой полости. В норме на цитограмме отпечатков присутствуют в небольшом количестве (от 0 до 5 в поле зрения)

сегментоядерные нейтрофилы, моноциты и незначительное количество смешанной флоры. По мере ухудшения гигиены полости рта сначала нарастает количество сегментоядерных нейтрофилов (до 15) и моноцитов, затем появляются фагирующие формы сегментоядерных нейтрофилов и моноцитов [79].

Основной отрицательной характеристикой этой методики можно считать необходимость объёмных экономических и временных затрат, что ограничивает её применение при массовых обследованиях в клинической практике.

Таким образом, в случаях с пациентами, имеющими онкологические заболевания челюстно-лицевой области, работ, характеризующих это состояние, а главное – наиболее эффективные экспрессные методы «по месту», в доступной нам литературе представлено крайне мало. Существующие методики исследования и анализа уровня и качества гигиены ротовой полости базируются на оценке вторичных, субъективных критериев. Не существует метода, оценивающего в совокупности и взаимосвязи с основными этиологическими факторами кариесогенную микрофлору, её активность, концентрацию, состав и состояние саливации как ведущего реминерализирующего фактора полости рта.

1.7. Обоснование перспективности использования раман-флюоресцентных технологий для исследования минерализации твёрдых тканей зуба и профилактики дисбаланса уровня гигиены ротовой полости (в качестве средства объективного контроля) у пациентов с новообразованиями челюстно-лицевой области при их лучевой терапии

В настоящее время в стоматологии всё большую популярность приобретают лазерные методы обследования в экспресс-формате с применением перспективных раман-флюоресцентных аппаратно-программных комплексов.

Благодаря современным достижениям науки и техники имеется возможность применения излучения лазеров в широком спектре диапазонов

не только как средства лечения поражённых тканей органов ротовой полости, но и как средства диагностики с помощью возбуждения раман-люминесцентных рецепторов исследуемого объекта [2, 39].

В ходе процесса поглощения фотонов в облучаемых объектах сначала происходит переход молекул в возбуждённое состояние, что приводит к стереохимическим перестройкам с образованием свободных радикалов и дальнейшим изменением структур белка (коагуляция и упругое колебание), трансформацией электрических полей и химии клеточных структур. После появления первичных изменений следуют вторичные эффекты, связанные с изменением активности ферментных систем, в том числе NADPH-H₂, сукцинатдегидрогеназы, NAD-H₂. Уровень проявления эффектов чаще всего зависит от таких параметров, как режим работы, кратность, мощность, доза, длительность лазерного облучения [51].

Ещё одна группа вторичных эффектов, вызванных трансформацией лазерного пучка, увеличивает проявление за счёт создания целого ряда факторов (ультрафиолетовое и рентгеновское излучение, люминесценция, рэлеевское, рамановское рассеивание спектра). В результате в организме активизируются симпатoadреналовая и иммунная системы, повышается концентрация адаптогенных гормонов. Иными словами, в естественных условиях происходит восстановление свойств поддержания равновесия в организме [51, 61]. Современные технологии и аппаратно-программные комплексы для их клинического применения могут улавливать, регистрировать и оцифровывать некоторые вторичные лучевые факторы, что позволяет использовать их в качестве средства диагностики [91].

Одним из первых направлений в медицине, где было впервые использовано раман-флюоресцентное излучение, была стоматология [19, 51, 71]. С помощью лазерно-рамановской и флюоресцентной диагностики исследовали процессы деминерализации твёрдых тканей зуба и кариес. Так, в спектральном диапазоне 620–720 нм в спектрах кариозных зубов видны люминесцентные линии бактериальной микрофлоры; в спектрах белых пятен зубов у пациентов,

страдающих флюорозом, видны линии фторапатитов; в то время как в спектре здоровых зубов преобладают линии гидроксипатитов и апатитов кальция. Таким образом, лазерную раман-флюоресцентную диагностику можно признать патогенетической, так как она в экспресс-режиме выявляет не только микробный фактор, но и степень деминерализации зуба под воздействием этого фактора [71].

С помощью лазерно-раман-флюоресцентного исследования, по-видимому, возможна не только диагностика поражений твёрдых тканей зуба, но и мониторинг течения заболевания, выбор индивидуальной антисептической обработки, контроль качества механической обработки кариозной полости зуба и оценка эффективности пломбирования зуба в динамике. Помимо этого, раман-люминесцентная диагностика позволит в будущем определять относительный (в оцифрованном виде) уровень минерализации поверхности твёрдых тканей зуба в норме и в случае воздействия различных физических, химических и биологических факторов, оценивать эффективность применения различных комплексов реминерализующей терапии, своевременно и быстро проводить диагностику поражений твёрдых тканей зуба, в том числе дифференциальную [37].

Лазерное излучение также нашло своё место в профилактике и лечении дефектов твёрдых тканей зуба, в так называемой фотодинамической терапии, основанной на способности фотосенсибилизатора избирательно накапливаться в патологически изменённых или поражённых микробами клетках. После введения фотосенсибилизатора проводилось лазерное облучение области ткани, подверженной патологическому изменению. Лучи определённой длины волны приводят фотосенсибилизатор в возбуждённое состояние с образованием в облучённых тканях активных форм кислорода. Это вызывает разрушение и некроз тканей, наиболее интенсивно накопивших данный препарат: некрозу подвергаются только те клетки, которые были изменены (очаги кариеса, опухолевые клетки и т. д.), а здоровые клетки не реагируют на излучение. При этом раман-флюоресцентная составляющая лазерного излучения используется в качестве средства диагностики. [19, 51]

Представленный краткий анализ научных сведений демонстрирует непрекращающийся интерес научного стоматологического сообщества к вопросам предотвращения лучевых осложнений лечения ЗНО ротовой полости, направленный на комплекс не решённых патогенетически проблем профилактики и саногенетического сохранения и поддержания гигиенического состояния полости рта и зубного ряда с поражением твёрдых тканей зубов. В то же время широкое использование у пациентов с лучевым кариесом для решения указанных проблем инновационных лазерных методик диагностики и лечения поражений твёрдых тканей зубов и полости рта в целом всё ещё отсутствует.

Социальная значимость этой проблемы, её актуальность в настоящий момент и в перспективе, потребности практического здравоохранения побудили нас осуществить настоящее исследование. Данные, полученные из доступных отечественных и зарубежных научных источников, были использованы при работе с соответствующими главами, выводами и практическими рекомендациями диссертации.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Объём клинических наблюдений, характеристика обследуемых пациентов, этапы исследования (дизайн исследования)

В соответствии с концепцией, целью и задачами научно-клинической работы было проведено многофакторное многоэтапное исследование, в котором приняли участие 80 человек. Клинические наблюдения проведены в клинике ООО «Скиф» (г. Челябинск) на базе кафедры ортопедической стоматологии и ортодонтии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России (г. Челябинск). Временной интервал исследования охватывает период с 2020 по 2024 год. Оно проводилось на двух группах людей, сопоставимых по полу и возрасту, добровольно согласившихся принять участие в исследовании. Основная группа составила 40 человек (с онкологическими заболеваниями области головы и шеи), группа сравнения – 40 человек (без выявленных онкологических заболеваний). Отбор больных для участия в исследовании производили в соответствии со стандартными критериями включения и исключения. **Критериями включения** считали установленный диагноз «злокачественное новообразование челюстно-лицевой области», планируемое комбинированное противоопухолевое лечение, наличие зубов в полости рта, возраст в диапазоне от 18 до 85 лет, подписанное добровольное информированное согласие на участие в настоящем исследовании. Форма добровольного информированного согласия одобрена этическим комитетом ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России (протокол № 11 от 05.10.2020). Группа сравнения была сформирована из 40 человек в возрасте 18–84 лет, не имеющих выявленных онкологических заболеваний. **Критериями исключения** считали наличие тяжёлой сопутствующей соматической патологии, психических заболеваний, наличие несъёмных ортопедических конструкций из металла, наркотической зависимости; отказ больных от участия в исследовании.

Работа проходила в три этапа (рисунок 1).

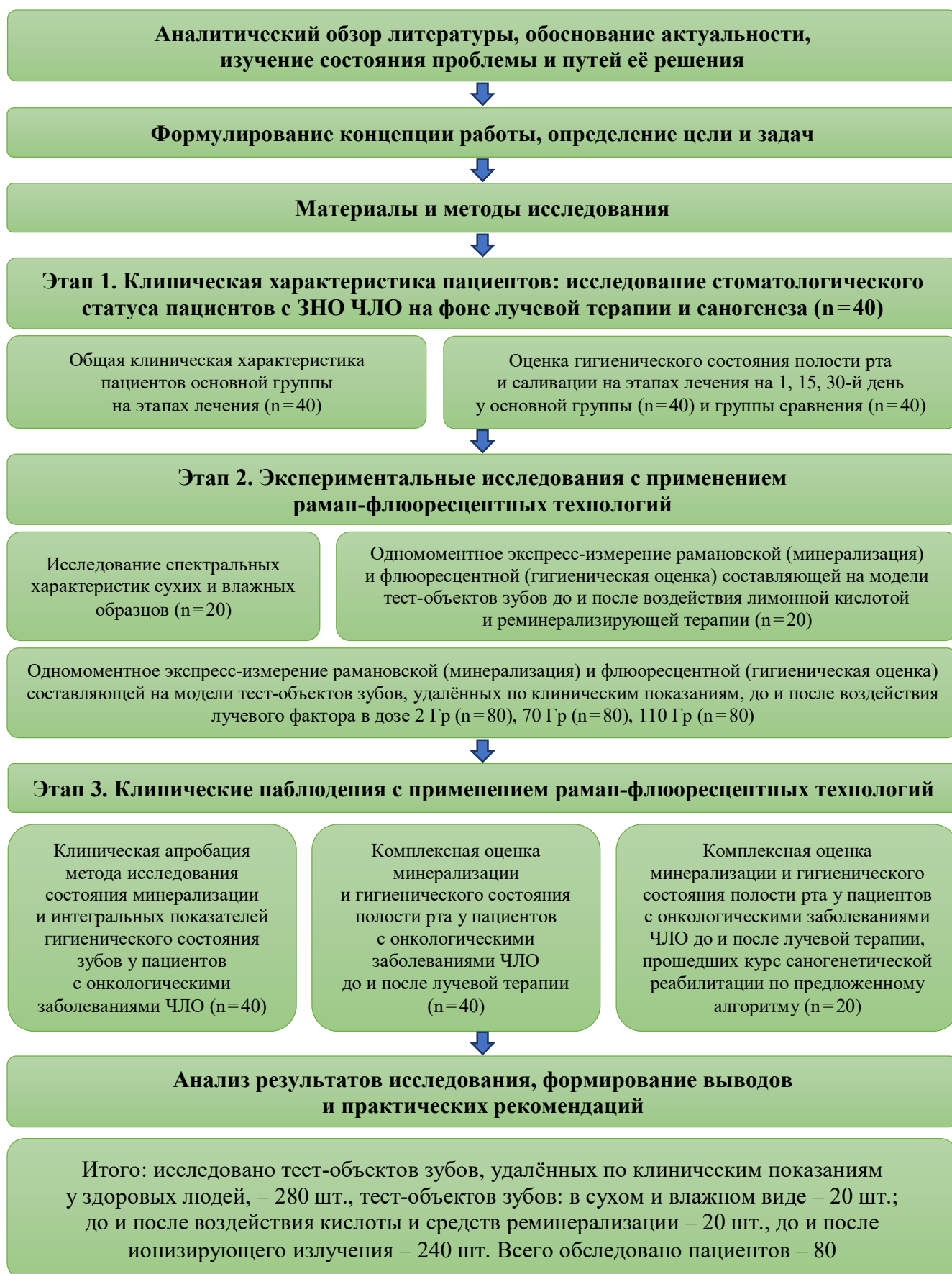


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Этап 1 – клиническая характеристика пациентов: исследование стоматологического статуса пациентов со злокачественными новообразованиями ЧЛО на фоне лучевой терапии и саногенеза.

Этап 2 – экспериментальные исследования с применением раман-флюоресцентной спектроскопии (*in vivo* и *in vitro*).

Исследование *in vivo* включало в себя комплексную оценку гигиенического состояния полости рта до и после чистки зубов. Исследование *in vitro* включало в себя исследование спектральных характеристик: сухих и влажных образцов; эмали резцов, премоляров и моляров; эмали резцов до и после воздействия кислоты и средств реминерализации. Отдельно исследовали минерализацию эмали зубов до и после воздействия лучевого фактора.

Этап 3 – клинические наблюдения. Исследование включало в себя:

- оценку социального статуса, общую клиническую характеристику пациентов основной группы (n=40);
- оценку уровня интервальной гигиены ротовой полости (индекса Green – Vermillion) на этапах лечения на 1, 15, 30-й день у основной группы (n=40) и у группы сравнения (n=40);
- оценку уровня минерализации твёрдых тканей зубов и гигиены ротовой полости методом раман-флюоресцентной спектроскопии;
- оценку эффективности реминерализующей терапии в основной группе методом раман-флюоресцентной спектроскопии.

2.2. Методы стоматологического обследования пациентов со злокачественными новообразованиями челюстно-лицевой области

В ходе работы всем пациентам обеих групп проводили комплексное всестороннее стоматологическое обследование по единой схеме. Обязательными элементами являлись: подробный опрос, сбор анамнеза, осмотр.

Стоматологический осмотр включал непосредственно осмотр, зондирование и перкуссию (с учётом рекомендаций ВОЗ [120]). Полученные в ходе обследования данные заносили в специально разработанные карты обследования (приложение А), далее переносили в цифровой вариант в виде таблицы.

В процессе опроса уточняли социальный статус, клинический и гистологический диагноз и дату постановки, планируемое и проведённое лечение (с указанием используемых препаратов), состояние общесоматического здоровья, в том числе после лучевой терапии по поводу новообразований области головы и шеи. В ходе общения обращали внимание на наличие жалоб на понижение слюноотделения, наличие поражений слизистой оболочки полости рта и её болезненность, привкус, чувство жжения, сухость полости рта, боли в области больших слюнных желёз, ухудшение коммуникативных способностей за счёт ухудшения речевых навыков, нарушение процесса приёма пищи и пищеварения, характерных для осложнений лучевой терапии.

На этапе сбора анамнеза отмечали продолжительность жалоб, их кратность, особенности индивидуального домашнего гигиенического ухода за полостью рта (кратность, методы, средства). Местные лучевые повреждения учитывали по международной классификации RTOG/EORTC (1995) [144].

Секрецию слюны оценивали по таким жалобам, как сухость полости рта, тягучесть слюны, затруднённое глотание. В оценке слизистой оболочки полости рта учитывали следующие параметры: увлажнённость, цвет, наличие или отсутствие участков нарушения целостности, очагов ороговения эпителия, элементов поражения.

В ходе осмотра зубов отмечали распространённость и интенсивность кариеса имеющихся зубов согласно рекомендациям ВОЗ [120]. Интенсивность оценивали по индексу КПУ (сумма зубов: К – поражённых кариесом, П – с прямыми реставрациями, У – удалённых); распространённость – по формуле отношения числа зубов, имеющих кариозные поражения, к числу интактных зубов, результат выражали в процентах.

В ходе общения со всеми пациентами был обговорён план подготовительных стоматологических мероприятий перед планируемой лучевой терапией. План включал в себя: комплекс профессиональной гигиены полости рта с подбором средств гигиены, контролирующую чистку, урок индивидуальной гигиены полости рта, санацию полости рта.

Для оценки уровня гигиены полости рта было принято решение использовать индекс Green – Vermillion (1964). Определение уровня гигиены проводили многократно, а именно в 1, 15, 30-й дни.

Используемая лазерная аппаратура: АПК «ИнСпектр» – сертифицированный аппарат флюоресцентной диагностики (ООО «Спектр-М», г. Черноголовка, Россия).

Использована рентгеновская установка биологическая ЛНК-268 (Россия) с напряжением 70 кВ, создаваемым током пучком 8 мА, и мощностью дозы 22,7 Гр/мин.

АПК «ИнСпектр» может быть использован для измерения различных спектров (рамановского рассеяния и/или фотолюминесценции твёрдых тел, гелей, жидкостей и порошков). Особенностью конструкции этого прибора является то, что он состоит из нескольких частей: источника излучения (в данной конфигурации – лазерного), собирающей части со специальным фильтром спектра и части, способной производить анализ рассеянного излучения. Также в приборе имеется детектор-анализатор, который может зафиксировать информацию об амплитуде и спектре исследуемого рассеянного излучения. [2] Диапазон спектра прибора «ИнСпектр» даёт возможность исследовать молекулярные колебания веществ (органических и неорганических), благодаря чему очень быстро производится измерение спектральных характеристик исследуемого объекта (рамановских и/или флюоресцентных), определение положения спектра и интенсивности линий спектра (рамановской и флюоресцентной части) (рисунок 2).



Рисунок 2 – Аппаратно-программный комплекс «ИнСпектр»

При работе с прибором возможно использование специальной насадки, которую прикладывают перпендикулярно исследуемой поверхности, обеспечивая их контакт. В то же время имеется возможность применения АПК «ИнСпектр» без насадки при работе с небольшими объектами, такими как зубы, таблетки, кристаллы.

Его использование позволяет осуществлять идентификацию веществ и сравнение получаемых спектров между собой, а также с эталонными образцами. Имеющиеся данные спектроскопии эталонных образцов (рисунок 3) сравнивают с полученными показателями эмали зуба и различными уровнями минерализации. Имеющаяся информация демонстрирует возможность использования методики рамановской спектроскопии для реализации целей и задач данного исследования.

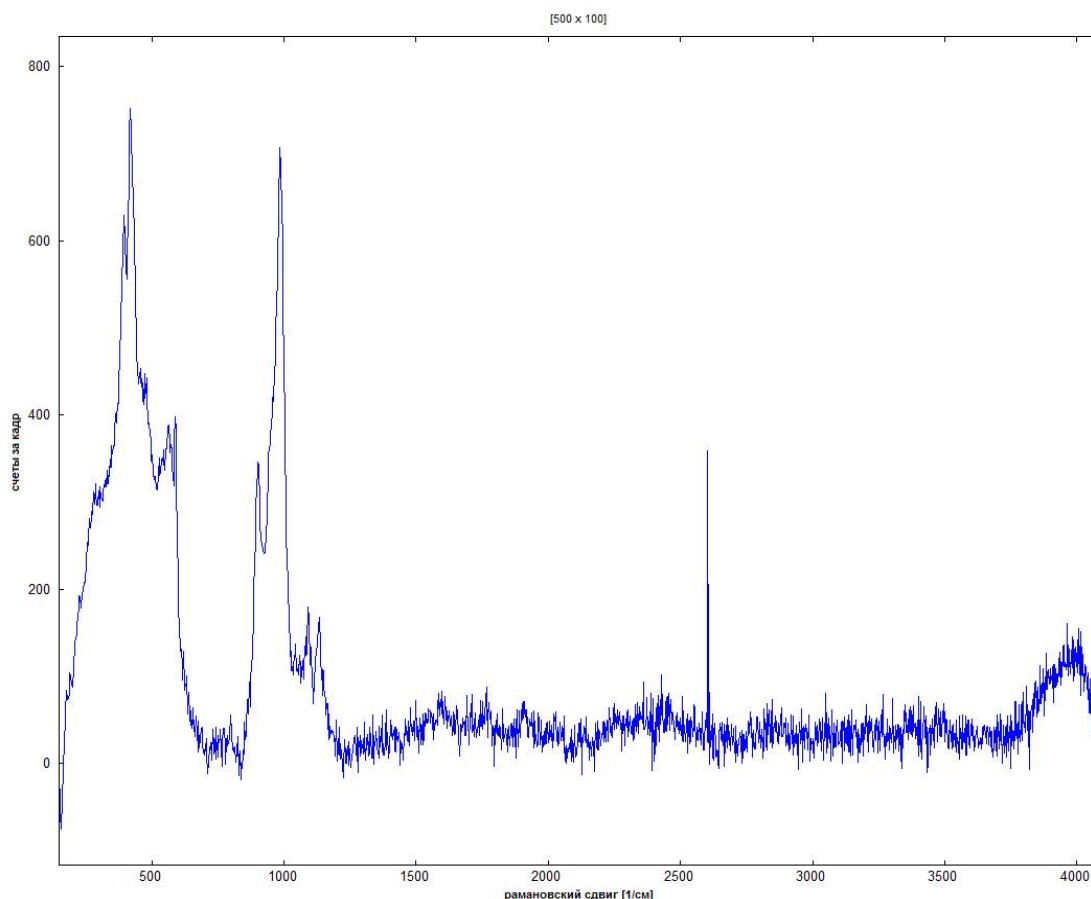


Рисунок 3 – Рамановский спектр эталонного образца гидроксиапатита кальция

Таким образом, было принято решение использовать аппаратно-программный комплекс «ИнСпектр» для исследования тест-объектов (поверхность твёрдых тканей зубов) *in vivo* и *in vitro* согласно методике рамановской спектроскопии. Измерения во всех случаях проводили контактно-стабильно по отношению к биологическому объекту.

2.3. Одномоментная методика диагностики гигиенического состояния и структурных изменений твёрдых тканей зубов (минерализация/деминерализация)

Диагностику структурных изменений твёрдых тканей зубов и определение наличия микробосодержащего зубного налёта проводили в норме,

при использовании различных деминерализирующих и реминерализирующих препаратов на интактных зубах и в условиях лучевого воздействия (удалённые по клиническим показаниям интактные зубы, сухие и увлажнённые, – 280 модельных тест-объектов зубов, резцы, клыки, премоляры, моляры, до и после воздействия кислотного фактора – лимонного сока или облучения). Для моделирования ионизирующего излучения (*in vitro*) в момент лучевой терапии было принято решение применять установку ЛНК-268.

Для регистрации имеющихся уровня минерализации поверхности твёрдых тканей зубов и гигиены ротовой полости (зубной налёт) применяли АПК «ИнСпектр» с волновым излучением с параметрами 532 и 405 нм (рисунок 2). Все результаты исследования рамановского излучения и/или флюоресценции представляли в количественном виде и выражали в относительных единицах. Регистрация и программная обработка результатов исследования занимала 0,5–1 минуту.

Аппаратно-программный комплекс «ИнСпектр» применим на этапах клинического приёма пациентов, что подтверждается наличием соответствующих сертификатов (РЗН № 2011/6361 и № 2015/2419). Также стоит отметить высокую чувствительность по сравнению с имеющимися аналогами (патенты на изобретение RU 2526584 от 27.08.2014 и RU2543691 от 10.03.2015).

Методика исследования заключалась в регистрации уровня минерализации твёрдых тканей (по интенсивности рамановского рассеивания) и гигиенического состояния ротовой полости (по интегральным показателям флюоресценции) по методикам, предложенным М. Т. Александровым и соавт. [83, 114, 166] (рисунок 4).

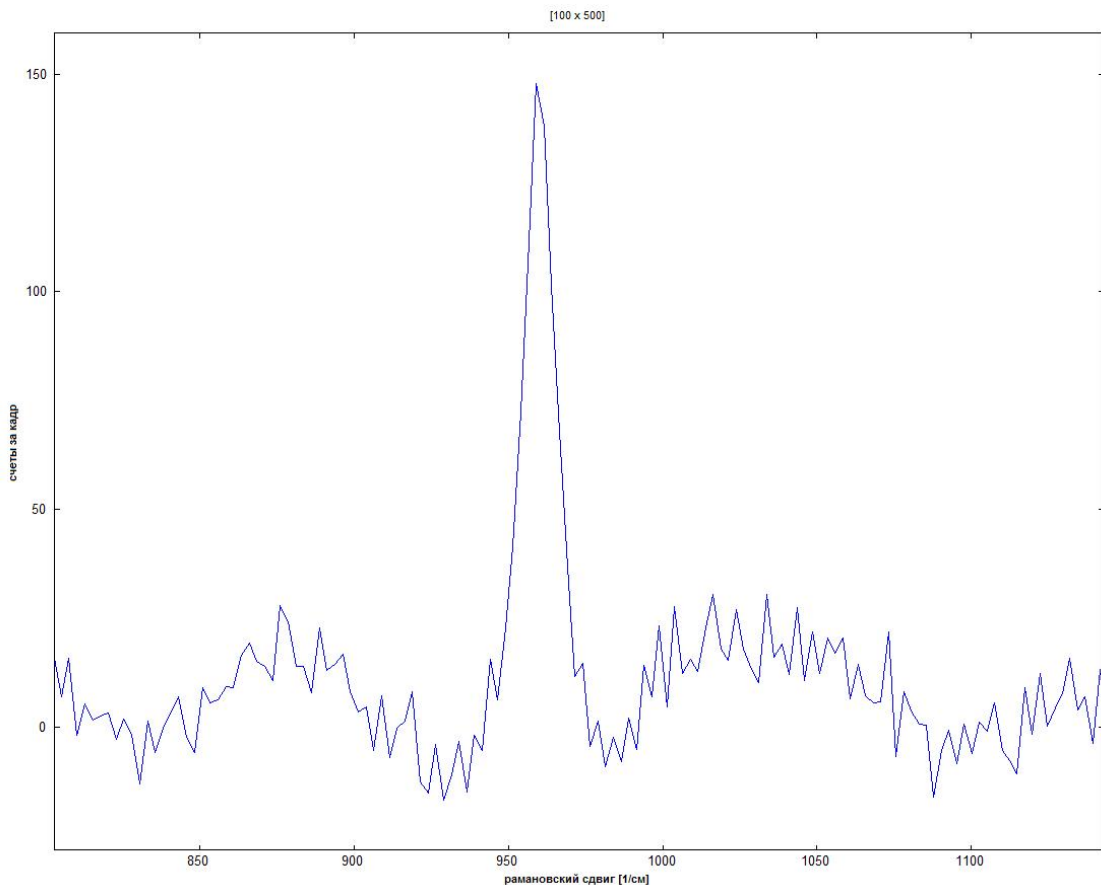


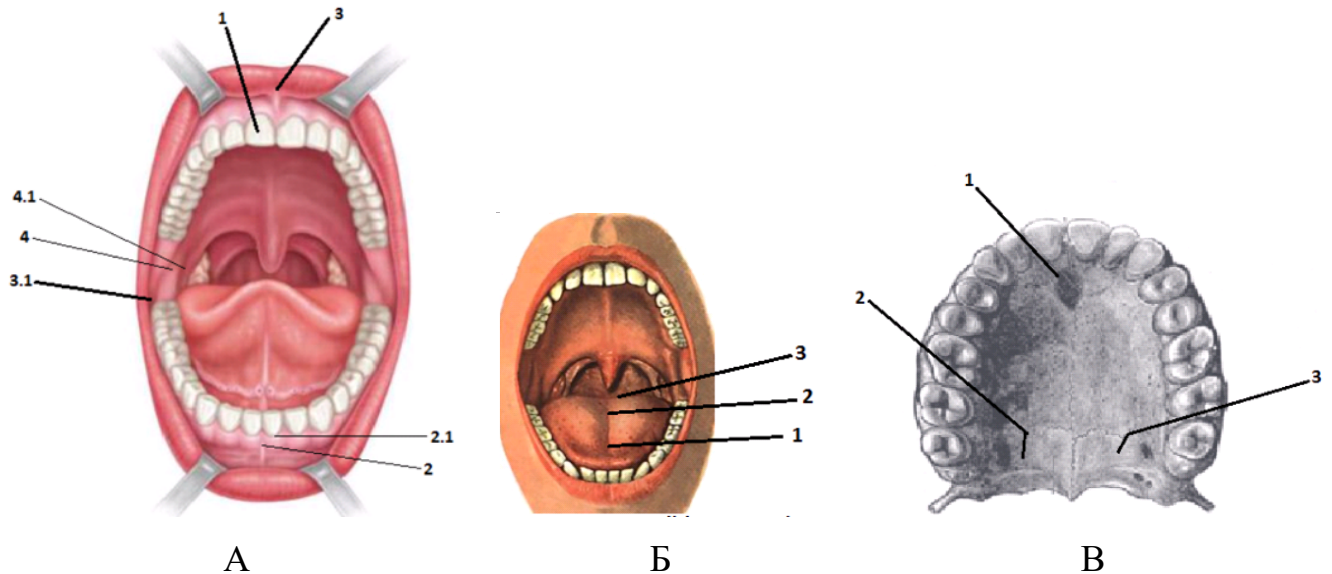
Рисунок 4 – Цифровая регистрация рамановского излучения и флюоресценции

Была проведена цифровая единовременная фиксация данных флюоресценции (характеризуется площадью, расположенной ниже линии флюоресценции, что показывает наличие и концентрацию микробосодержащего зубного налёта) и рамановского излучения (рамановские пики, соответствующие $\chi=963\text{ см}^{-1}$ на спектре флюоресценции, характеризуют концентрацию гидроксиапатита в поверхностных слоях твёрдых тканей зуба). С помощью программной части прибора по результатам каждых 100 проведённых спектроскопий в течение нескольких секунд формируется одна спектральная кривая.

Изменения гигиенического состояния ротовой полости и биотопов анализировали, получая с помощью АПК «ИнСпектр» показатели интенсивности флюоресценции: ротовой жидкости, без стимулирования; поверхности зубов 1.1, 1.4, 2.6, 3.1, 3.4, 4.6 в разных зонах (экватор, режущий край, шейка, иммунные зоны); переходной складки и десны около зубов 1.1, 1.4, 2.6, 3.1, 3.4, 4.6; слизистой оболочки полости рта в области щёк (в трёх точках на одинаковом

расстоянии от линии смыкания губ), языка (область кончика, середина, корень), твёрдого нёба (резцовое отверстие, линия А).

На рисунке 5 представлено схематичное изображение точек измерения.



Примечание: А – биотоп десны, области измерения: 1 – центр экватора коронки зуба и пришеечная область зуба; 2 – слизистая оболочка десны между центральными зубами; 2.1 – слизистая оболочка переходной складки; 3 – слизистая оболочка уздечки губы; 3.1 – слизистая оболочка по линии смыкания зубов; 4 – середина слизистой оболочки щеки по линии смыкания зубов; 4.1 – слизистая оболочка по линии смыкания зубов. Б – биотоп языка, области измерения: 1 – кончик языка; 2 – середина языка; 3 – ограничивающая борозда. В – биотоп твёрдого нёба, области измерения: 1 – резцовое отверстие между центральными резцами; 2, 3 – граница твёрдого и мягкого нёба.

Рисунок 5 – Схемы измерений

Под цифрой 1 рисунка 5А обозначена область измерения – центр экватора коронки зуба и пришеечная область зуба. Биотоп десны делили на две группы измерений – до и после чистки. Для каждого участка десны проводили по три измерения, их нормированные показатели усредняли, последние использовали для дальнейших расчётов. В частности, под цифрой 2 рисунка 5А обозначена слизистая оболочка десны между центральными зубами, под цифрой 2.1 – слизистая оболочка переходной складки; аналогичные измерения слизистой оболочки проводили на уровне премоляров (третья точка). Биотоп губ делили на две группы измерений – до и после чистки. Для верхней и нижней губы проводили по три измерения, их нормированные показатели усредняли,

последние использовали для дальнейших расчётов. На рисунке 5А под цифрой 3 обозначена первая точка измерения – уздечка губы, у которой измеряли слизистую оболочку. Во второй и третьей точках, обозначенных цифрой 3.1 на рисунке 5А, измеряли слизистую оболочку по линии смыкания зубов максимально проксимально к спайке губ (справа и слева соответственно). Биотоп щёк был разделён на 2 группы измерений – до и после чистки. Для правой и левой щеки проводили по три измерения, их нормированные показатели усредняли, последние использовали для дальнейших расчётов. Первая точка (3.1 на рисунке 5А) – слизистая оболочка по линии смыкания зубов максимально проксимально к спайке губ, вторая точка (цифра 4 на рисунке 5А) – середина слизистой оболочки щеки по линии смыкания зубов, третья точка (цифра 4.1 на рисунке 5А) – слизистая оболочка максимально дистально по линии смыкания зубов.

Измерение биотопа языка (рисунок 5Б) производилось до и после чистки. У языка измеряли его дорсальную поверхность: кончик языка (1), середину языка (2), около ограничивающей борозды (3). Все точки расположены по ходу перегородки языка.

Биотоп твёрдого нёба (рисунок 5В) был разделён на 2 группы измерений – до и после чистки. Первая точка (1) – в области резцового отверстия между центральными резцами, другие две точки измеряли на границе твёрдого и мягкого нёба (2 и 3).

Образец слюны был разделён на 2 группы измерений (2 пробирки) – до и после чистки. Образец слюны помещали в пробирку из нефлюоресцирующего материала объёмом 1,5 мл, световод располагали контактно, стабильно, перпендикулярно поверхности пробирки.

Гигиеническую обработку зубов проводили до момента равенства показателей флюоресценции поверхности зубов показателям флюоресценции иммунных зон зуба (бугры). Последнее определялось тем, чтобы исключить аутофлюоресценцию зубов из измерений микробосодержащего зубного налёта и не нарушать сложившегося биоценоза полости рта (в иммунных точках зуба как наиболее очищаемых естественным путём концентрация микробного фактора

наименьшая и наиболее близка к показателям интактной полости рта). Итоговое гигиеническое состояние полости рта оценивали в процентах.

В дальнейшем использовали усреднённые полученные нормированные (на показатель с области иммунных зон исследованных зубов) данные (не менее трёх измерений каждой зоны) для расчёта гигиенического индекса ($I_{гиг}$) до и после чистки зубов для каждой зоны и среднего по всей полости рта по формулам.

Общая формула расчёта гигиенического состояния полости рта ($I_{гигиены} - I_{гиг}$):

$$I_{гиг_до_чистки} = (I_{интегральное\ зубов} + I_{интегральное\ десны} + I_{интегральное\ слюны} + I_{интегральное\ языка} + I_{интегральное\ губ} + I_{интегральное\ щёк} + I_{интегральное\ нёба}) / 7 - \text{до чистки}, \quad (1)$$

$$I_{гиг_после_чистки} = (I_{интегральное\ зубов} + I_{интегральное\ десны} + I_{интегральное\ слюны} + I_{интегральное\ языка} + I_{интегральное\ губ} + I_{интегральное\ щёк} + I_{интегральное\ нёба}) / 7 - \text{после чистки}, \quad (2)$$

$$I_{гиг} = \frac{I_{гиг_до_чистки} - I_{гиг_после_чистки}}{I_{гиг_до_чистки}} \times 100\%, \quad (3)$$

где $I_{гиг}$ – интегрально выраженный в процентах индекс гигиенического состояния полости рта в целом;

$I_{интегральное\ зубов}$ и т. д. – интегрально выраженные индексы гигиенического состояния различных биотопов полости рта.

Если показатели составляли 1,0–19,9%, считали гигиеническое состояние полости рта хорошим.

Если показатели составляли 20,0–49,9%, считали гигиеническое состояние полости рта удовлетворительным.

Если показатели составляли 50,0% и более, считали гигиеническое состояние полости рта неудовлетворительным.

$$I_{\text{биот_до_чистки}} = (I_{\text{интегральное зубов}} / I_{\text{интегральное десны}} / I_{\text{интегральное слюны}} / I_{\text{интегральное языка}} / I_{\text{интегральное губ}} / I_{\text{интегральное щёк}} / I_{\text{интегральное нёба}}) - \text{до чистки}, \quad (4)$$

$$I_{\text{биот_после_чистки}} = (I_{\text{интегральное зубов}} / I_{\text{интегральное десны}} / I_{\text{интегральное слюны}} / I_{\text{интегральное языка}} / I_{\text{интегральное губ}} / I_{\text{интегральное щёк}} / I_{\text{интегральное нёба}}) - \text{после чистки}, \quad (5)$$

$$I_{\text{биот}} = \frac{I_{\text{биот_до_чистки}} - I_{\text{биот_после_чистки}}}{I_{\text{биот_до_чистки}}} \times 100\%, \quad (6)$$

где $I_{\text{биот}}$ – интегрально выраженный в процентах индекс гигиенического состояния конкретного биотопа.

Знак / в формуле трактуется как *или* (выбирается одно из указанных измерений).

2.4. Методика оценки саливации полости рта до и на фоне лучевой терапии

Для оценки было принято решение применять методику, рекомендованную Международной федерацией стоматологов (FDI, 1991) [92]. В течение 360 секунд пациент сплёвывал слюну (без дополнительной стимуляции) в специально подготовленные мерные ёмкости. Далее производили вычисление скорости слюноотделения по формуле и выражали в мл/мин:

$$v_{\text{слюноотд.}} = \frac{\text{собранный объём (мл)}}{360 \text{ с}} \times 60 \quad (7)$$

Показатели от 0,3 до 0,4 мл/мин считали нормальным, более 0,4 мл/мин – повышенным, менее 0,3 мл/мин – пониженным слюноотделением.

2.5. Статистические методы

Полученные результаты исследований представлены в виде графиков и таблиц с обработкой в соответствии с принятыми правилами медицинской статистики с использованием пакета программ IBM SPSS Statistics 23 и Microsoft Excel 2020.

Количественные показатели описывались с использованием среднего значения (M) и стандартного отклонения (S). При сравнении трёх и более несвязанных групп по этим показателям применяли критерий Краскела – Уоллиса, двух несвязанных групп – критерий Манна – Уитни. При сравнении трёх и более связанных групп использовали критерий Фридмана, для выявления различий между двумя связанными группами применяли критерий Уилкоксона.

Для качественных показателей указывали относительную частоту в процентах. Качественные показатели оценивались с использованием точного критерия Фишера или критерия χ^2 (хи-квадрат) Пирсона.

С целью выявления тесноты линейной связи между двумя количественными показателями рассчитывали коэффициент корреляции Спирмена.

При анализе различий показателей между группами статистически значимыми считали их при $p \leq 0,05$.

2.6. Анализ клинической характеристики пациентов со злокачественными новообразованиями челюстно-лицевой области в условиях лучевой терапии

Важность прогноза эффективности лечения злокачественных новообразований ротовой полости, а также необходимость экспрессной своевременной диагностики и адресной профилактики стоматологических осложнений данного лечения требуют исследования сочетанного и изолированного действия комплекса негативных медико-биологических факторов, приводящих к возникновению ЗНО ротовой полости.

Анализ факторов риска возникновения и развития ЗНО ротовой полости необходим для планирования диагностических, лечебно-профилактических мероприятий и прогнозирования исходов, поскольку социальные особенности и вредные привычки человека с онкологическим заболеванием ограничивают его возможности активно заботиться о собственном здоровье и провоцируют процессы, ослабляющие противоопухолевую резистентность организма, способствующие прогрессированию осложнений.

2.6.1. Показатели социального статуса пациентов основной группы

Все обследованные пациенты основной группы получили лучевую терапию (ЛТ), выбор конкретных методов определялся гистологическим строением опухоли, её локализацией и стадией патологического процесса. Распределение пациентов по методам лечения представлено на рисунке 6.



Рисунок 6 – Распределение пациентов по методам полученной лучевой терапии (% к итогу)

Почти трети (27,5 %) пациентов была проведена сочетанная (химиолучевая и дистанционная) лучевая терапия; 22,5 % получили конформную ЛТ; 20,0 % – СПЛИТ-курс ЛТ, по 15,0 % – короткодистанционную рентгенотерапию (КДРТ) и непрерывный курс дистанционной лучевой терапии.

По данным Л. Д. Жуйковой и соавт. (2024), частота возникновения злокачественных новообразований ротовой полости имеет прямую связь с мужским полом [134]. При исследовании данного аспекта действительно было установлено (таблица 1), что 67,5 % обследованных пациентов с ЗНО ЧЛО – мужчины. Преобладание мужчин сохраняется и при распределении по отдельным методикам лучевой терапии: от 83,3 % при непрерывном курсе до 55,6 % при конформном.

Таблица 1 – Распределение пациентов по полу и методу лучевой терапии

Метод лучевой терапии, курс	Мужчины, % к итогу	Женщины, % к итогу
Сочетанный	72,7	27,3
Непрерывный	83,3	16,7
СПЛИТ	62,5	37,5
Конформный	55,6	44,4
КДРТ	66,7	33,3
р, точный критерий Фишера	0,905	

Анализ возрастного-полового распределения пациентов показал, что онкологическими заболеваниями области головы и шеи в основном страдает население старше 50 лет, как среди женщин, так и мужчин (таблица 2). Полученные данные о среднем возрасте мужчин – $(62,3 \pm 5,9)$ года и женщин – $(58,0 \pm 3,4)$ года продемонстрировали, что средний возраст пациентов в зависимости от пола статистически значимо ($p=0,003$) различался.

Таблица 2 – Возрастно-половое распределение пациентов по методу лучевой терапии

Метод лучевой терапии, курс	Мужчины, лет	Женщины, лет	Средний возраст, лет
Сочетанный	$61,9 \pm 2,3$	$60,7 \pm 2,9$	$61,5 \pm 2,2$
Непрерывный	$64,4 \pm 4,6$	$59,0 \pm 0,0$	$63,5 \pm 4,6$
СПЛИТ	$64,8 \pm 3,7$	$58,6 \pm 0,6$	$62,5 \pm 3,9$
Конформный	$57,2 \pm 10,7$	$54,7 \pm 3,8$	$55,9 \pm 8,0$
КДРТ	$63,8 \pm 5,1$	$60,0 \pm 5,7$	$62,5 \pm 5,0$
р, критерий Краскела – Уоллиса	0,538	0,239	0,171

Наибольшие возрастные различия среди пациентов двух полов отмечены при применении СПЛИТ. Немного меньше разница в возрасте среди пациентов, прошедших непрерывный курс лучевой терапии. При трёх других методах ЛТ (сочетанном, КДРТ и конформном) достоверных различий возраста женщин и мужчин, а также среднего возраста всех пациентов не выявлено.

С учётом низкой доступности онкологической помощи в сельской местности важным аспектом характеристики обследованных пациентов явилось место их проживания. Было установлено, что только 17,5% пациентов – сельские жители. Это свидетельствует, что основная масса пациентов не должна испытывать трудностей при получении своевременной онкологической помощи.

Но вслед за этим особую актуальность приобретает вопрос исследования распространённости контактов данных пациентов с производственными вредностями, более распространённым именно среди работающих на городских промышленных предприятиях. Было установлено (рисунок 7), что каждый третий обследованный пациент со злокачественным новообразованием ротовой полости при выполнении профессионального труда контактировал с производственными вредностями, среди которых наиболее часто отмечались: контакт с солями тяжёлых металлов (38,5%), древесной и текстильной пылью (23,1%), химическими веществами, применяемыми при производстве мебели (15,4%), химическими реагентами, применяемыми при обработке кожи (15,4%), кроме того, практически каждый десятый пациент работал в условиях радиации (7,7%).

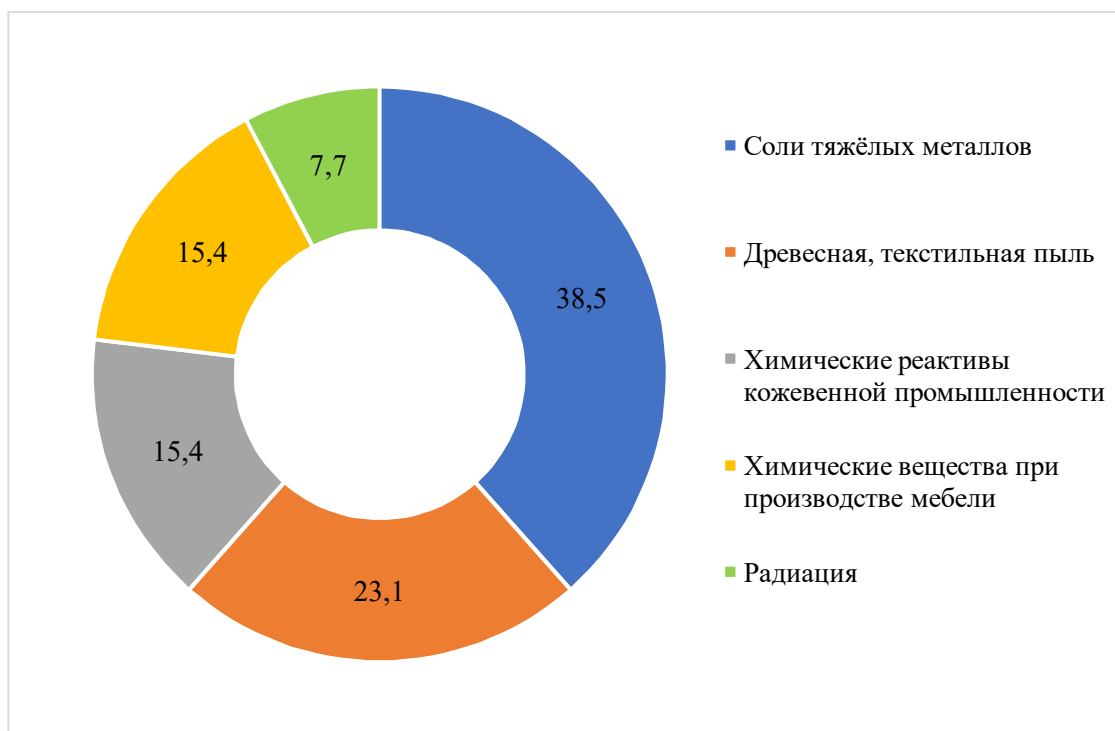


Рисунок 7 – Структура производственных вредностей пациентов с ЗНО ротовой полости (% к итогу)

Поскольку сам факт контакта с производственными вредностями без указания его длительности ещё не может свидетельствовать о их связи с процессом канцерогенеза, был исследован стаж работы по соответствующей профессии. Установлено, что минимальный срок трудовой деятельности в условиях контакта с производственными вредностями составляет до 5 лет (94,6%). Оставшаяся часть пациентов контактировала с производственными вредностями в течение 5–10 лет (5,4%). Таким образом, можно отметить, что длительность контакта с производственными вредностями до 5 лет может быть достаточной для влияния на возникновение и развитие онкологического процесса.

Однако условия, способствующие возникновению и развитию ЗНО ротовой полости, не исчерпываются только контактом с производственными вредностями. Важными этиологическими факторами являются некоторые особенности образа жизни пациентов, в первую очередь вредные привычки: курение и употребление крепких алкогольных напитков.

Исследование распространённости вредных привычек у пациентов с онкологическими заболеваниями показало, что курение до возникновения опухоли отмечалось в среднем у 62,5% пациентов, причём их распределение по методам лучевой терапии неравномерно: от 50,0% при непрерывном курсе до 83,3% при КДРТ (таблица 3).

Таблица 3 – Структура вредных привычек пациентов до лучевой терапии в разрезе методов лучевой терапии

Метод лучевой терапии, курс	Курение, % к итогу	Употребление алкоголя, % к итогу	Без вредных привычек, % к итогу
Сочетанный	63,6	9,1	36,4
Непрерывный	50,0	16,7	50,0
СПЛИТ	62,5	12,5	37,5
Конформный	55,6	33,3	22,2
КДРТ	83,3	16,7	16,7
p, точный критерий Фишера	0,828	0,763	0,731

Другим серьёзным этиологическим фактором развития злокачественных новообразований ротовой полости является употребление крепких алкогольных напитков (свыше 40°), которые, с одной стороны, подвергают слизистую ротовой полости хроническому химическому ожогу, что само по себе является канцерогенным фактором, с другой стороны, растворяя канцерогенные смолы (результат курения), разносят их по ротовой полости. Среди обследованных пациентов доля лиц, употребляющих крепкие алкогольные напитки, составила 17,5%. В целом доля лиц без вредных привычек во всей совокупности обследованных пациентов составила всего 32,5%.

Обращает на себя внимание, что указанные вредные привычки у обследованного контингента серьёзно укоренились. Даже факт констатации злокачественного новообразования не поколебал приверженности обследованных пациентов курению (таблица 4). Продолжали курить 62,5% пациентов. Кроме того, не сократилась суточная доза сигарет: как и до лечения, она составила 30 сигарет в день. А вот доля лиц, употребляющих крепкие алкогольные напитки, сократилась до 10,0%, преимущественно за счёт пациентов с высокими стадиями злокачественного процесса (3–4). В результате доля пациентов, отказавшихся от вредных привычек, возросла незначительно, всего до 37,5%. Всё это не может не вызывать опасений в отношении эффективности лечения злокачественных новообразований.

Таблица 4 – Структура вредных привычек пациентов после лучевой терапии в разрезе методов лучевой терапии

Метод лучевой терапии, курс	Курение, % к итогу	Употребление алкоголя, % к итогу	Без вредных привычек, % к итогу
Сочетанный	63,6	9,1	36,4
Непрерывный	50,0	16,7	50,0
СПЛИТ	62,5	0,0	37,5
Конформный	55,6	11,1	44,4
КДРТ	83,3	16,7	16,7
p, точный критерий Фишера	0,721	0,759	0,743

Столь высокая приверженность пациентов вредным привычкам объясняется низким уровнем санитарной культуры и отсутствием санпросветработы с населением.

Что касается гигиенического состояния полости рта, установлено, что во всей популяции обследованных пациентов всего 90,0% лиц чистят зубы, причём только 12,5% чистят их два раза в день: утром и перед сном. Кроме этого, всего 57,5% пациентов иногда посещают стоматолога с профилактической целью, и только 10,0% делают это регулярно два раза в год.

2.6.2. Общая клиническая характеристика пациентов с онкологическими заболеваниями челюстно-лицевой области на этапах лечения

Исследование локализации злокачественных новообразований ротовой полости показало, что наиболее частой опухолью является рак языка (таблица 5), он встречается среди пациентов Челябинской области, получивших лучевую терапию, в 30,0% случаев. На втором месте по частоте встречаемости находятся злокачественные новообразования губы (22,5%). Тройку основных локализаций замыкает рак слизистой оболочки полости рта (СОПР) – 17,5%. Далее с большим отставанием идёт рак дна полости рта – 12,5%. Каждая десятая опухоль ротовой полости локализуется в ротоглотке (10,0%). У 5,0% пациентов опухоль была расположена в носоглотке, в единичных случаях (2,5%) – в ретромолярной области.

Таблица 5 – Структура локализации злокачественных новообразований ротовой полости в разрезе исследуемых методов лучевой терапии

Локализация, % к итогу	Метод лучевой терапии, курс				
	Сочетанный	Непрерывный	СПЛИТ	Конформный	КДРТ
Язык	36,4	16,7	12,5	66,7	–
СОПР	18,2	16,7	37,5	11,1	–
Дно полости рта	18,2	33,3	–	11,1	–
Ретромолярная область	–	–	–	11,1	–
Носоглотка	–	16,7	12,5	–	–
Ротоглотка	–	16,7	37,5	–	–
Губа	27,3	–	–	–	100

Анализ тяжести патологического процесса показал, что КДРТ проходили преимущественно пациенты с его начальными стадиями: в 66,7% случаев – с 1-й, для которой характерна первичная опухоль до 2 см в наибольшем измерении ($T_1N_0M_0$); в 33,3% – со 2-й стадией с первичной опухолью до 4 см в наибольшем измерении ($T_2N_0M_0$). При использовании других методик ЛТ доля больных с начальными стадиями злокачественного процесса относительно невелика и находится в следующих пределах: 1-я стадия – от 0,0% при непрерывном и СПЛИТ-курсе до 44,4% при конформном курсе; 2-я – от 16,7% при непрерывном до 33,3% при конформном курсе. Больные с 3-й стадией патологического процесса, для которой характерны опухоль более 4 см в наибольшем измерении и наличие метастаза до 3 см в наибольшем измерении в одном лимфатическом узле на стороне поражения ($T_3N_1M_0$) или наличие метастаза до 6 см в наибольшем измерении в одном лимфатическом узле на стороне поражения ($T_3N_{2a}M_0$), чаще всего были пролечены непрерывным курсом ЛТ (50,0%) либо сочетанным (36,4%) (рисунок 8).

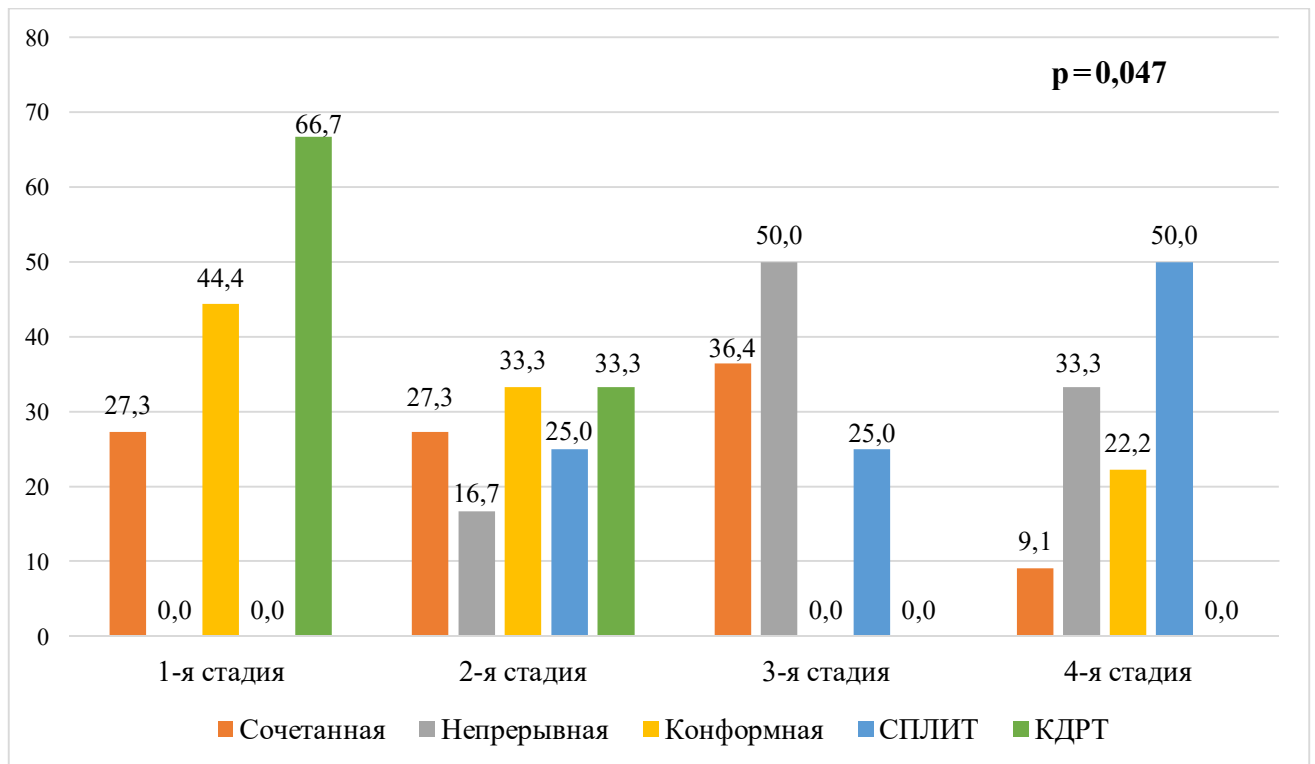


Рисунок 8 – Структура применяемых методов лучевой терапии в зависимости от стадии злокачественных новообразований ротовой полости (% к итогу)

Доля пациентов с самой тяжёлой 4-й стадией злокачественного процесса, для которой характерны распространение опухоли на кортикальный слой кости, глубокие или наружные мышцы языка, верхнечелюстную пазуху ($T_{4a}N_0M_0$) или даже наличие метастаза до 3 см в наибольшем измерении в одном лимфатическом узле на стороне поражения ($T_{4a}N_1M_0$) или наличие метастаза до 6 см в наибольшем измерении в одном лимфатическом узле на стороне поражения ($T_{4a}N_{2a}M_0$), составила 22,5% от всех обследованных пациентов, но серьёзно варьировала в зависимости от применяемого метода ЛТ. Так, максимум больных с 4-й стадией прошли СПЛИТ-курс (50,0%), минимум – сочетанный курс (9,1%); КДРТ больные с 4-й стадией ЗНО не проходили.

Известно, что важнейшей характеристикой лучевой терапии, оказывающей основное влияние на развитие посттерапевтических, в том числе стоматологических, осложнений, является величина суммарной общей дозы (СОД) облучения на опухоль. Выявлено, что самую высокую СОД на очаг опухоли получили пациенты, прошедшие сочетанный курс ЛТ: средняя величина СОД составила $(70,6 \pm 0,5)$ Гр. При непрерывном курсе ЛТ средняя СОД на очаг

опухоли была ниже, чем при сочетанном: $(67,8 \pm 1,2)$ Гр. Самую низкую СОД получают пациенты, прошедшие конформный курс лечения: средняя СОД на очаг опухоли у них составила всего $(59,7 \pm 2,3)$ Гр (рисунок 9).

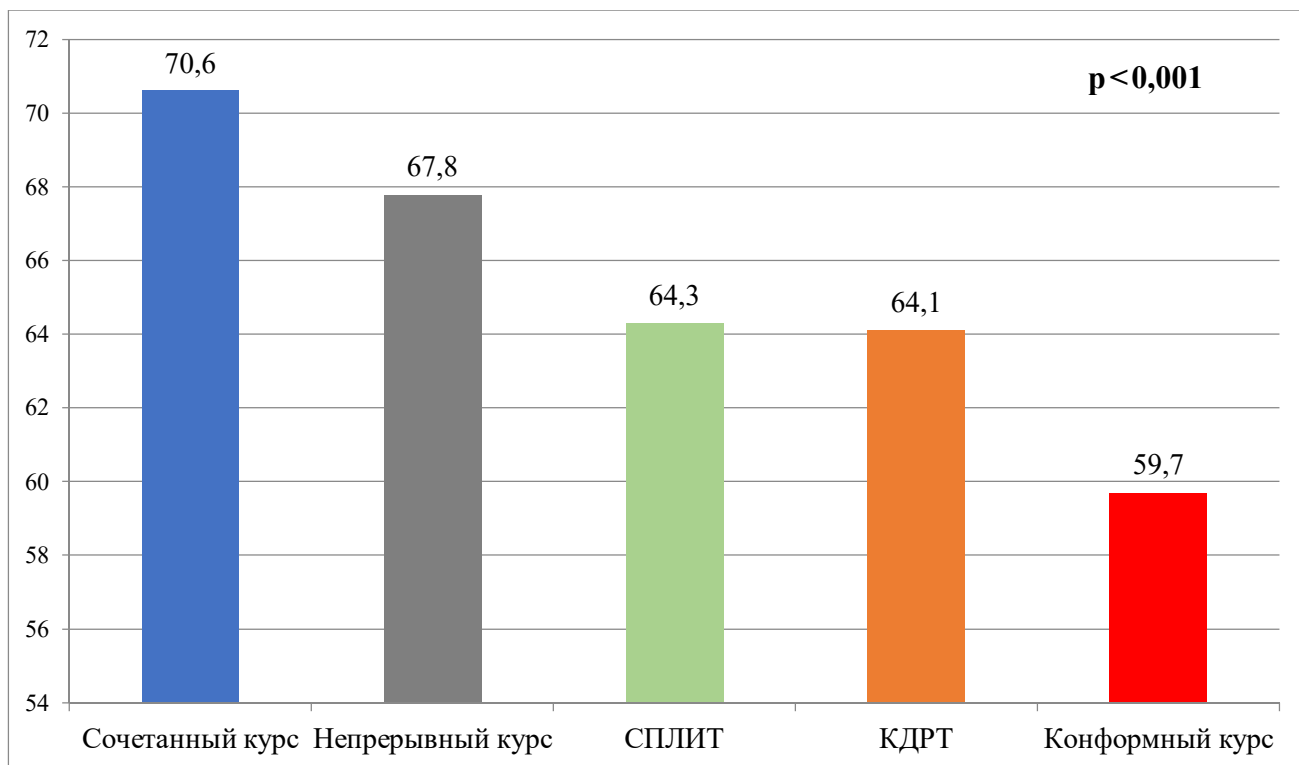


Рисунок 9 – Различия в средней величине суммарной общей дозы облучения на очаг опухоли при отдельных методах лучевой терапии (Гр)

Помимо суммарной общей дозы облучения, пациенты, проходящие лучевую терапию, получают лучевую нагрузку при использовании отдельных методов облучения региональных лимфатических узлов (которое не предусмотрено только при применении КДРТ). Минимальная средняя суммарная общая доза облучения лимфатических узлов отмечается при сочетанном курсе ЛТ – $(24,3 \pm 2,9)$ Гр. При конформном, непрерывном курсе и СПЛИТ на региональные лимфатические узлы подаётся практически одинаковая СОД, которая в настоящем исследовании находилась в пределах $(44,1 \pm 1,3)$, $(49,2 \pm 1,0)$ и $(45,8 \pm 2,3)$ Гр соответственно (рисунок 10).

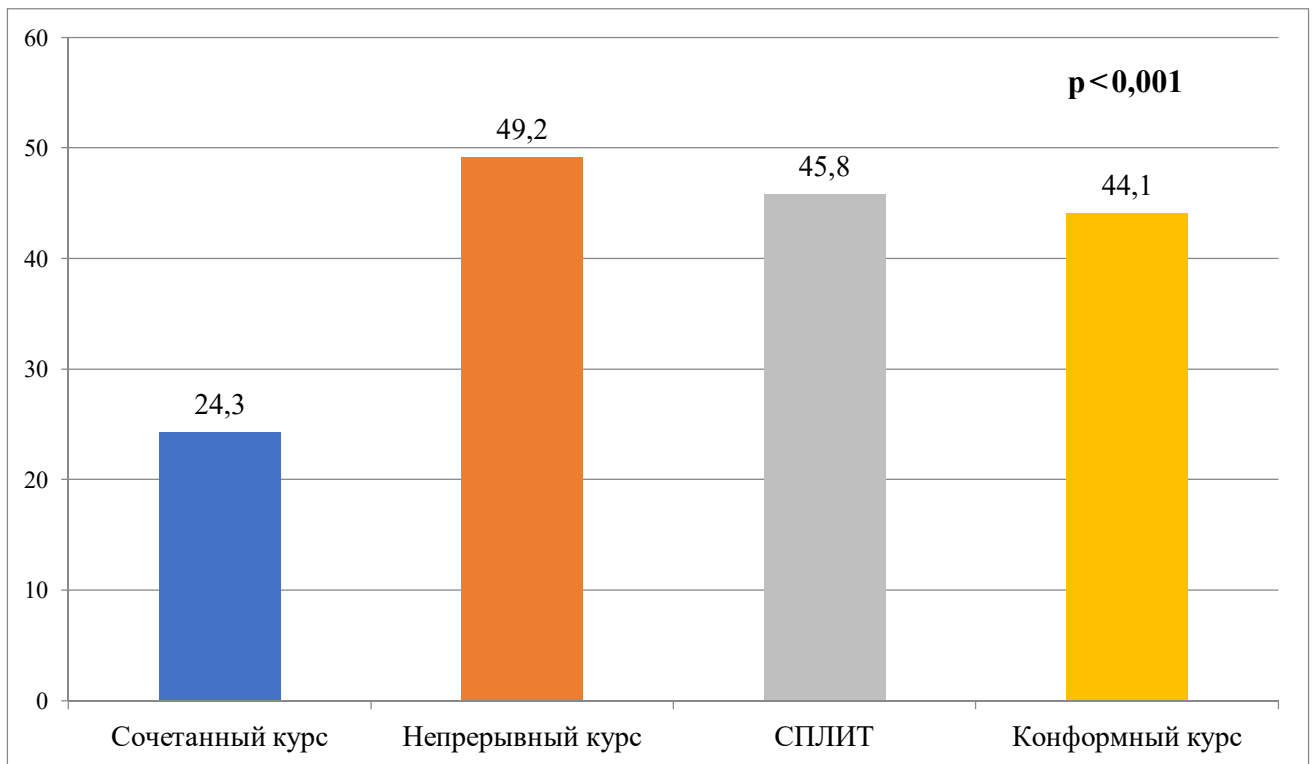


Рисунок 10 – Различия в средней величине суммарной общей дозы облучения региональных лимфатических узлов при отдельных методах лучевой терапии (Гр)

Поскольку ЛТ злокачественных новообразований ЧЛО оказывает не только непосредственное влияние на развитие стоматологических осложнений вследствие воздействия лучевых факторов на полость рта, но и опосредованное на весь организм пациента, было оценено общее состояние онкологического больного по шкале ECOG, где:

- 0 баллов – больной полностью активен, способен выполнять всё, как и до заболевания;

- 1 балл – больной неспособен выполнять тяжёлую, но может выполнять лёгкую или сидячую работу (например, лёгкую домашнюю или канцелярскую работу);

- 2 балла – больной лечится амбулаторно, способен к самообслуживанию, но не может выполнять работу, более 50% времени бодрствования проводит активно (в вертикальном положении);

- 3 балла – больной способен лишь к ограниченному самообслуживанию, проводит в кресле или постели более 50% времени бодрствования;

- 4 балла – инвалид, совершенно не способен к самообслуживанию, прикован к креслу или постели.

Наиболее легко пациенты перенесли курс КДРТ, у всех индекс ECOG равен 1 баллу (рисунок 11).

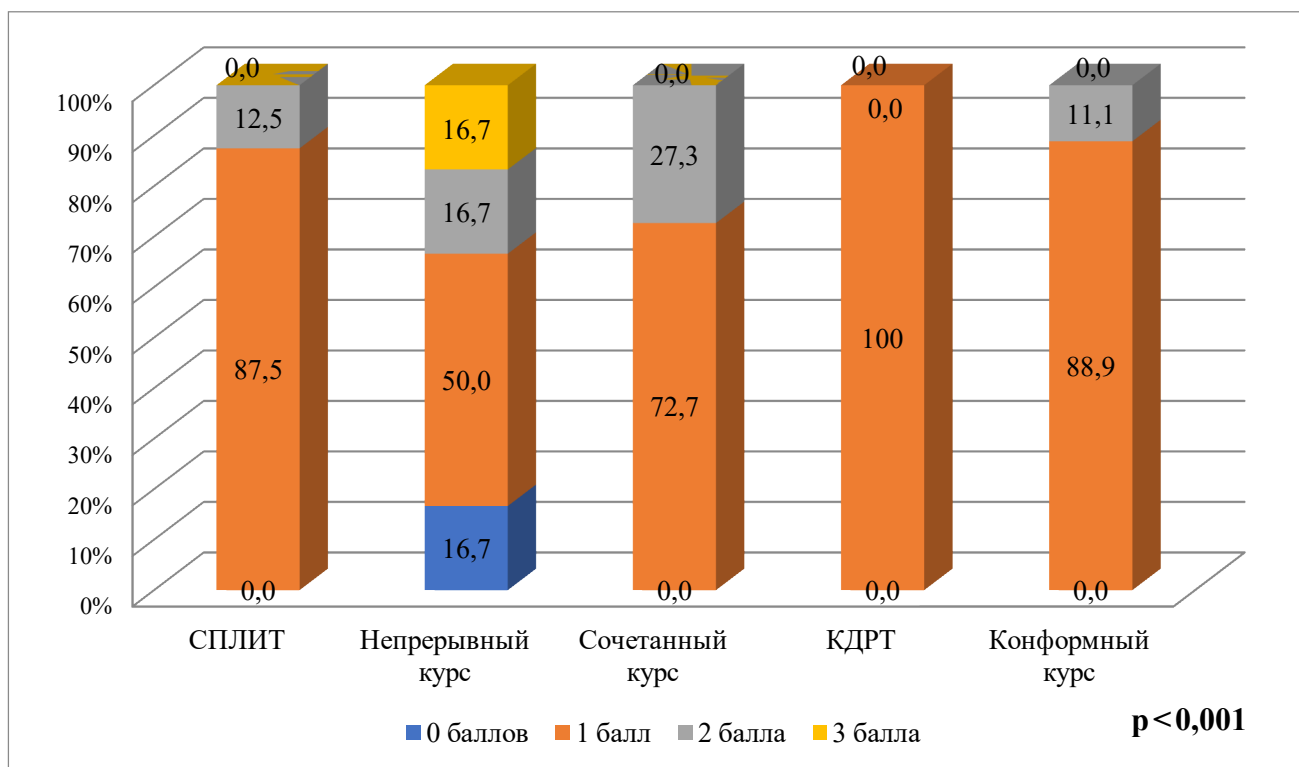


Рисунок 11 – Характеристика состояния онкологических больных по шкале ECOG в разрезе исследуемых методов лучевой терапии (% к итогу)

Даже при конформном курсе ЛТ общее состояние пациентов хуже, они только в 88,9% случаев имеют индекс ECOG, равный 1 баллу, в остальных случаях пациенты способны только к самообслуживанию и не имеют сил выполнять какую-либо работу, то есть имеют индекс ECOG, равный 2 баллам. Очень близкое состояние после ЛТ отмечается у пациентов, прошедших СПЛИТ: у 87,5% из них индекс ECOG равен 1 баллу, у 12,5% – 2 баллам. После сочетанного курса общее состояние пациентов хуже, уже каждый четвёртый имеет 2 балла. После непрерывного курса ситуация вариабельна: 50,0% пациентов, прошедших данный курс, имеют индекс ECOG, равный 1 баллу, по 16,7% пациентов имеют 0, 2 и 3 балла.

2.6.3. Анализ состояния ротовой полости у пациентов, прошедших лучевую терапию по поводу злокачественных новообразований челюстно-лицевой области

2.6.3.1. Клиническая оценка статуса ротовой полости

В ходе обследования пациентов основной группы после проведения лучевых методов лечения наиболее часто выявлялись жалобы на изменение вкуса, нарушение речи, сложность произношения, сухость полости рта, неприятный запах, нарушение нормального сна, нарушение и невозможность формирования пищевого комка, чувство жжения и боли в области слизистой оболочки полости рта, невозможность принимать пищу, выпадение имеющихся и вновь поставленных пломб, сколы и разрушение зубов, кровоточивость дёсен, жжение в области языка и слизистой оболочки, сухость в полости рта, разрушение зубов (рисунок 12).



Рисунок 12 – Состояние твёрдых тканей зубов после проведения лучевой терапии

В структуре общих жалоб на состояние полости рта преобладали жалобы на сухость полости рта (92,5 %), что приводило к нарушениям воспроизведения речи, нормального сна и адекватного пищеварения за счёт невозможности/нарушения формирования пищевого комка. Также часто отмечались жалобы на нарушение восприятия вкусовых характеристик принимаемой пищи (67,5 %), на появление чувства жжения и дискомфортных ощущений, боли в разных участках слизистой оболочки полости рта (42,5 %).

Согласно оценке клинического статуса полости рта пациентов с ЗНО ЧЛО, чаще всего отмечались жалобы на снижение слюноотделения и, как следствие, нарушение речи, сна, формирования пищевого комка, а также на снижение вкусового восприятия и чувство жжения и боли в слизистой оболочке полости рта. В 100 % случаев на этапах лучевой терапии и непосредственно после него выявлены мукозит полости рта и ксеростомия.

Часто встречаемой патологией при осмотре были изменения слизистой оболочки ротовой полости. Особенно интересно то, что при осмотре этих пациентов до прохождения курса лучевой терапии было выявлено нормальное состояние слизистой оболочки полости рта.

Признаки мукозита слизистой оболочки полости рта были выявлены у всех пациентов основной группы на этапах после лучевой терапии (100 %). Анализ по степени тяжести мукозита (по RTOEG) показал следующее распределение по степеням: I – 32,5 %; II – 57,5; III – 10,0; IV – 0,0 % пациентов.

Признаки снижения слюноотделения и ксеростомия были выявлены у всех обследованных пациентов после лучевой терапии (100 %). Распределение ксеростомии по степеням тяжести показало следующее: I – у 27,5; II – у 47,5; III – у 25,0 % пациентов.

Нуждаемость в стоматологической санации (терапевтической/хирургической подготовке полости рта) до проведения лучевой терапии была диагностирована у 92,5 % пациентов основной группы, индекс КПУ в среднем составил 15,7.

2.6.3.2. Исследование уровня гигиены полости рта и саливации у пациентов со злокачественными новообразованиями челюстно-лицевой области на этапах лечения

Исследование уровня гигиены полости рта и саливации в основной группе проводили на 1, 15 и 30-й день лучевой терапии. Для сравнительной оценки параметров аналогично выполняли исследование уровня гигиены полости рта (индекса гигиены Green – Vermillion) и саливации у здоровых людей (группы сравнения) на 1, 15, 30-й день. [8]

В 1-й день исследования уровень гигиены (таблица 6) у всех обследуемых пациентов был сопоставим, различия между пациентами основной группы и группы сравнения статистически незначимы ($p=0,192$). На 15-й и 30-й день исследования у пациентов основной группы выявлено статистически значимое ухудшение индекса гигиены ($p<0,001$), а в группе сравнения изменения статистически незначимы ($p=0,103$).

Таблица 6 – Динамика изменения индекса гигиены Green – Vermillion

Индекс гигиены Green – Vermillion	День			p, критерий Фридмана
	1-й	15-й	30-й	
Основная группа (n=40)	$2,62 \pm 0,27$	$3,78 \pm 0,49$	$4,83 \pm 0,40$	$<0,001$
Группа сравнения (n=40)	$2,47 \pm 0,33$	$2,65 \pm 0,28$	$2,43 \pm 0,35$	0,103
p, критерий Манна – Уитни	0,192	$<0,001$	$<0,001$	—

В 1-й день исследования уровень саливации (таблица 7) всех обследуемых пациентов был также сопоставим, различия между пациентами основной группы и группы сравнения статистически незначимы ($p=0,673$). На 15-й и 30-й день исследования у пациентов основной группы выявлено статистически значимое

снижение саливации ($p < 0,001$), а в группе сравнения изменения статистически незначимы ($p = 0,553$).

Таблица 7 – Динамика изменения саливации

Саливация, мл/мин	День			p, критерий Фридмана
	1-й	15-й	30-й	
Основная группа (n=40)	$3,94 \pm 0,25$	$3,18 \pm 0,30$	$1,95 \pm 0,30$	$<0,001$
Группа сравнения (n=40)	$3,91 \pm 0,24$	$3,93 \pm 0,26$	$3,92 \pm 0,26$	0,553
p, критерий Манна – Уитни	0,673	$<0,001$	$<0,001$	–

Для выявления взаимосвязи был вычислен коэффициент ранговой корреляции Спирмена между уровнем гигиены по Green – Vermillion и саливации (таблица 8). Была выявлена статистически значимая обратная высокая (по шкале Чеддока) связь между уровнями саливации и гигиены полости рта по Green – Vermillion на 15-й ($\rho = -0,708$; $p < 0,001$) и 30-й ($\rho = -0,701$; $p < 0,001$) день исследования, что говорит о взаимосвязи этих параметров у пациентов на фоне лучевой терапии.

Таблица 8 – Коэффициент ранговой корреляции Спирмена для уровня гигиены полости рта и саливации по дням

p, коэффициент корреляции Спирмена			Саливация, день		
			1-й	15-й	30-й
Индекс гигиены Green – Vermillion, день	1-й	Коэффициент корреляции	0,003	0,041	-0,064
		p	0,978	0,715	0,571
	15-й	Коэффициент корреляции	0,022	-0,708	-0,742
		p	0,844	$<0,001$	0,000
	30-й	Коэффициент корреляции	0,078	-0,686	-0,701
		p	0,490	$<0,001$	$<0,001$

Таким образом, при динамической оценке индекса гигиены полости рта установлено, что под влиянием комплексной терапии злокачественных новообразований челюстно-лицевой области, включающей лучевой этап, у основной группы пациентов индекс гигиены увеличился в 1,8 раза, что обусловлено снижением количества слюны и, возможно, снижением качества ухода за полостью рта на фоне ухудшения общего состояния пациентов.

ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ И ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА РАМАН-ФЛЮОРЕСЦЕНТНОЙ ДИАГНОСТИКИ ДЛЯ ЭКСПРЕСС-ОЦЕНКИ МИНЕРАЛИЗАЦИИ/ДЕМИНЕРАЛИЗАЦИИ ТВЁРДЫХ ТКАНЕЙ ЗУБА И ГИГИЕНИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ ПОЛОСТИ РТА У ПАЦИЕНТОВ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ В УСЛОВИЯХ *IN VITRO*

Как уже отмечалось ранее, экспериментально-клинический раздел работы предшествовал клинической работе и заключался в исследовании (обосновании) диапазона возможного клинического применения инновационного высокочувствительного экспресс-метода раман-флюоресцентной диагностики в стоматологии и на этой основе разработке алгоритма его клинического применения в соответствии с целью и задачами научно-клинической работы.

Несмотря на всё более успешное лечение злокачественных новообразований челюстно-лицевой области, сохраняются высокие риски появления осложнений. Это во многом связано с частотой применения лучевых методов лечения в составе комбинированной терапии. Одними из наиболее часто встречаемых осложнений являются: снижение количества слюны в полости рта (ксеростомия), нарушение гигиенического состояния, увеличение чувствительности и быстрое образование дефектов твёрдых тканей зубов. В то же время всё ещё ведутся дискуссии относительно этиологии и патогенеза возникновения и развития у пациентов, перенёвших лучевую терапию по поводу злокачественных новообразований челюстно-лицевой области, лучевых поражений твёрдых тканей зубов. Рассматриваются варианты как прямого воздействия облучения, так и опосредованного за счёт снижения общего и/или местного иммунного ответа, нарушений функционирования эндокринной системы и слюнных желёз.

Пациенты нуждаются в оказании не только специализированной помощи, но и помощи, связанной с профилактикой ухудшения уровня гигиены

и минерализации твёрдых тканей зубов. Кроме того, до сих пор затруднена своевременная диагностика, лечение, а также оценка эффективности проведённого лечения сопутствующих и постлучевых повреждений у пациентов с ЗНО ЧЛО. В связи с этим нами были проведены доклинические исследования *in vitro* и *in vivo*. [66, 67, 69]

3.1. Исследование уровня минерализации твёрдых тканей зуба методом раман-флюоресценции в увлажнённом и сухом виде

В ходе работы было необходимо выбрать пригодные для дальнейших исследований параметры исследуемых объектов. Были отобраны 10 сухих образцов и 10 влажных тест-систем [9]. С использованием АПК «ИнСпектр» обосновано проведение исследования раман-флюоресцентного спектра образцов в увлажнённом, а не в сухом виде (рисунок 13, таблица 9).

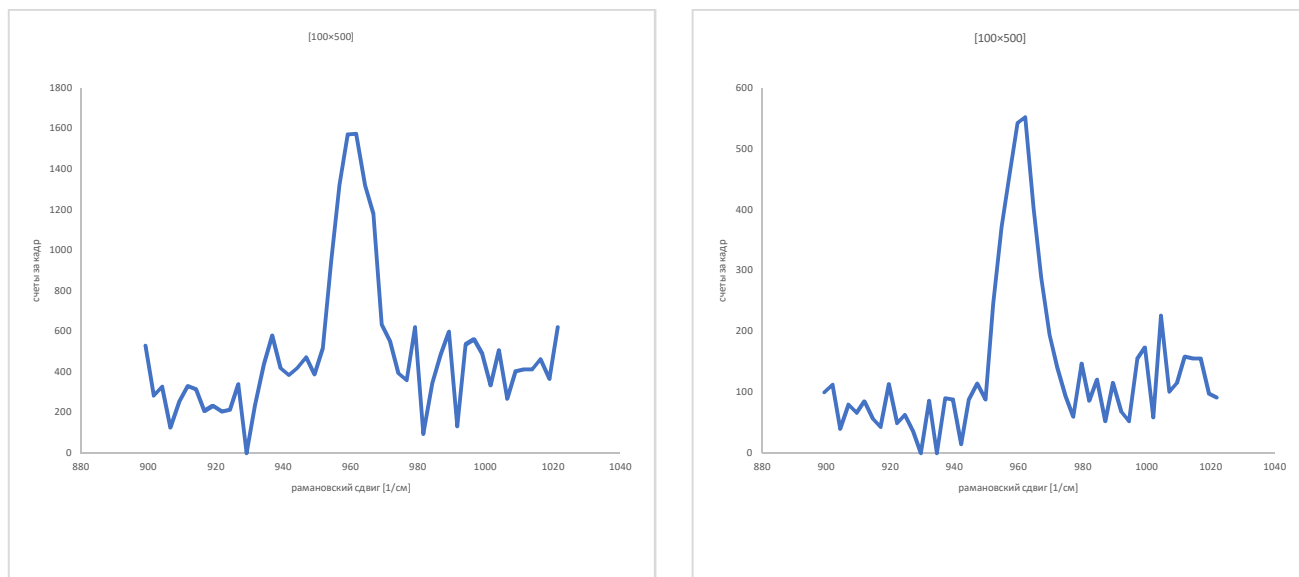


Рисунок 13 – Раман-флюоресцентный спектр: влажного (слева – 10 объектов) и сухого (справа – 10 объектов) образцов

Таблица 9 – Спектральные характеристики сухого и влажного образцов (по 10 тест-образцов)

Объект сравнения (нормированный показатель)	Верхний пик	Нижний уровень	Интенсивность Рамана
Влажный образец	$y = 3503,00 \pm 1,42$	$y = 2911,00 \pm 1,69$	$y = 592,00 \pm 0,53$
	$x = 963 \text{ см}^{-1}$		
Сухой образец	$y = 4021,00 \pm 0,82$	$y = 2220,00 \pm 0,97$	$y = 1801,00 \pm 0,87$
	$x = 963 \text{ см}^{-1}$		
р, критерий Манна – Уитни	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$

Полученные данные демонстрируют статистически значимые различия показателей образцов в сухом (1801 отн. ед.) и увлажнённом (592 отн. ед.) виде. Раман-флюоресцентные характеристики влажных образцов больше соответствуют данным, которые регистрируются при исследовании в полости рта. В соответствии с полученными результатами выбрано в дальнейшем производить исследования образцов в увлажнённом виде.

3.2. Исследование изменения уровня минерализации твёрдых тканей зуба под действием кислоты (деминерализация) и реминерализирующей терапии методом раман-флюоресценции (*in vitro* и *in vivo*)

Для понимания процесса изменения уровня минерализации твёрдых тканей зуба под воздействием химических факторов было принято решение использовать фактор деминерализации (лимонную кислоту) и комплекс реминерализирующей терапии. Удалённые по клиническим показаниям зубы (резцы, не имеющие кариозных и некариозных поражений на поверхности, в количестве 20 шт.) были исследованы в области экватора методом рамановской спектроскопии на АПК «ИнСпектр». Далее поочерёдно их подвергли воздействию лимонной кислоты (экспозиция 1 сутки) и комплексу реминерализации, повторяя исследование

на каждом этапе (таблица 10). Выявлено статистически значимое снижение уровня минерализации поверхности твёрдых тканей зубов под воздействием кислоты *in vitro* ($p < 0,001$); аппликация реминерализирующего (РЕМ) препарата вызывает статистически значимое повышение минерализации ($p < 0,001$), то есть способствует реминерализации, восстанавливая исходно нарушенное состояние поверхности твёрдых тканей зубов. Таким образом, показано, что аппаратно-программный комплекс «ИнСпектр» действительно обладает высокой чувствительностью и способен регистрировать минерализацию, де- и реминерализацию твёрдых тканей зуба.

Таблица 10 – Исследование действия кислоты (демнерализация) и реминерализирующей терапии

Объект исследования n = 20	Верхний пик	Нижний уровень	Интенсивность Рамана	Интенсивность флюоресценции
Эмаль – до	y = 8276,00 ± 0,60	y = 7675,00 ± 0,60	y = 602,00 ± 0,51	y = 8466,00 ± 1,00
	x = 963 см ⁻¹			
Эмаль, экспозиция в кислоте (1 сут.)	y = 3229,00 ± 0,85	y = 3077,00 ± 1,38	y = 152,00 ± 0,85	y = 4006,00 ± 0,98
	x = 963 см ⁻¹			
Эмаль, аппликация РЕМ препарата	y = 6967,00 ± 0,98	y = 6545,00 ± 1,34	y = 422,00 ± 0,81	y = 6149,00 ± 1,20
	x = 963 см ⁻¹			
р, критерий Фридмана	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
р, критерий Уилкоксона (до – в кислоте)	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
р, критерий Уилкоксона (в кислоте – РЕМ)	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001

Также было проведено исследование *in vivo* спектральных характеристик эмали резцов (зуб 1.1, не имеющий кариозных и некариозных поражений твёрдых тканей) до и после аппликации гидроксиапатита у 20 пациентов группы сравнения.

После замеров изначальных показателей была произведена очистка поверхности зубов от имеющегося зубного налёта с дальнейшим проведением

комплекса реминерализирующей терапии с использованием средств реминерализации [9]. После была проведена повторная рамановская спектроскопия в тех же участках исследуемого зуба (таблица 11).

Таблица 11 – Спектральные характеристики эмали резцов до и после аппликации средств реминерализации (исследования *in vivo*)

Локализация 20 зубов, пациенты без патологии		Верхний пик	Нижний уровень	Интенсивность Рамана
Режущий край	До РЕМ	$y = 4170,30 \pm 7,58$	$y = 3757,30 \pm 4,91$	$y = 413,10 \pm 10,29$
		$x = 963 \text{ см}^{-1}$		
	После РЕМ	$y = 4207,80 \pm 7,04$	$y = 3736,75 \pm 4,75$	$y = 471,05 \pm 9,09$
		$x = 963 \text{ см}^{-1}$		
	р, критерий Уилкоксона	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$
Экватор	До РЕМ	$y = 4194,30 \pm 7,79$	$y = 3758,95 \pm 22,31$	$y = 435,40 \pm 23,40$
		$x = 963 \text{ см}^{-1}$		
	После РЕМ	$y = 4232,30 \pm 8,27$	$y = 3738,45 \pm 22,52$	$y = 493,85 \pm 24,36$
		$x = 963 \text{ см}^{-1}$		
	р, критерий Уилкоксона	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$
Пришеечная область	До РЕМ	$y = 3986,95 \pm 4,31$	$y = 3717,20 \pm 6,10$	$y = 269,75 \pm 6,99$
		$x = 963 \text{ см}^{-1}$		
	После РЕМ	$y = 4023,95 \pm 4,88$	$y = 3696,20 \pm 6,46$	$y = 327,75 \pm 6,19$
		$x = 963 \text{ см}^{-1}$		
	р, критерий Уилкоксона	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$

По результатам анализа полученных данных о воздействии реминерализирующей терапии следует отметить, что аппликация гидроксиапатита статистически значимо повышает уровень минерализации твёрдых тканей зубов ($p < 0,001$). Это наблюдение имеет важные научный и клинический аспекты, особенно для пациентов со злокачественными новообразованиями челюстно-лицевой области на фоне применения лучевой терапии, учитывая этиологию возникновения дефектов твёрдых тканей зубов.

3.3. Исследование воздействия лучевого фактора на интактные зубы

Для понимания влияния прямого воздействия лучевого фактора на поверхность твёрдых тканей зубов, в частности на уровень минерализации, необходимо было исследовать этот аспект в отсутствие возможных влияющих вторично факторов (таких как саливация, уровень гигиены и т. д.).

Для решения поставленной задачи было проведено исследование на удалённых зубах (*in vitro*), подвергнутых облучению в трёх разных дозах (2; 70; 110 Гр). Зубы (240 зубов, разделённых по группам: резцы, клыки, премоляры, моляры по 60 шт.) сразу после удаления по клиническим показаниям были подвергнуты рамановской спектроскопии на АПК «ИнСпектр» и разделены на 3 подгруппы (по 20 шт.) в зависимости от планируемой дальнейшей лучевой дозы воздействия. После проведения облучения зубов в каждой группе на установке ЛНК-268 зубы были подвергнуты повторной рамановской спектроскопии в тех же участках. В результате получены данные, представленные в таблицах 12–23. Сравнение показателей в группах до и после облучения проводили при помощи критерия Уилкоксона. [9, 65]

Таблица 12 – Спектральные характеристики твёрдых тканей зубов до и после облучения в дозе 2 Гр (резцы)

Локализация измерения 20 зубов	Доза облучения, Гр	Верхний пик (интенсивность сигнала в максимуме / длина волны в максимуме)	Нижний уровень (интенсивность сигнала в минимуме / длина волны в максимуме)	Интенсивность Рамана, относительные единицы, Мср.	Интенсивность флюоресценции в максимуме, относительные единицы
1	2	3	4	5	6
Резущий край	0	y = 8271,6 ± 22,9	y = 7898,4 ± 29,0	y = 373,0 ± 12,8	y = 8455,0 ± 21,3
		x = 963 см ⁻¹			
	2	y = 8267,9 ± 24,6	y = 7892,5 ± 23,9	y = 375,4 ± 13,4	y = 8458,4 ± 22,2
		x = 963 см ⁻¹			
	p	0,533	0,486	0,490	0,559

Продолжение Таблицы 12

1	2	3	4	5	6
Экватор	0	y = 6271,2 ± 29,0	y = 5856,8 ± 45,9	y = 414,4 ± 29,7	y = 6780,9 ± 65,5
		x = 963 см ⁻¹			
	2	y = 6259,1 ± 32,7	y = 5852,7 ± 45,3	y = 406,4 ± 23,6	y = 6772,4 ± 70,2
		x = 963 см ⁻¹			
	p	0,235	0,985	0,467	0,097
Пришеечная область	0	y = 5109,9 ± 19,2	y = 4964,8 ± 19,3	y = 145,0 ± 8,8	y = 6043,0 ± 25,1
		x = 963 см ⁻¹			
	2	y = 5104,3 ± 15,4	y = 4958,3 ± 16,4	y = 146,0 ± 8,8	y = 6031,4 ± 24,2
		x = 963 см ⁻¹			
	p	0,380	0,322	0,711	0,695

Таблица 13 – Спектральные характеристики твёрдых тканей зубов до и после облучения в дозе 70 Гр (резцы)

Локализация измерения 20 зубов	Доза облучения, Гр	Верхний пик (интенсивность сигнала в максимуме / длина волны в максимуме)	Нижний уровень (интенсивность сигнала в минимуме / длина волны в максимуме)	Интенсивность Рамана, относительные единицы, Мср.	Интенсивность флюоресценции в максимуме, относительные единицы
1	2	3	4	5	6
Резущий край	0	y = 8253,5 ± 17,4	y = 7876,6 ± 24,5	y = 376,9 ± 14,1	y = 8465,0 ± 21,1
		x = 963 см ⁻¹			
	70	y = 8270,8 ± 24,0	y = 7896,0 ± 25,0	y = 374,9 ± 14,9	y = 8462,6 ± 24,0
		x = 963 см ⁻¹			
	p	0,009	0,025	0,658	0,601
Экватор	0	y = 6266,9 ± 30,2	y = 5855,0 ± 44,7	y = 411,0 ± 25,5	y = 6785,6 ± 72,4
		x = 963 см ⁻¹			
	70	y = 6277,1 ± 27,2	y = 5867,3 ± 47,3	y = 409,9 ± 29,3	y = 6756,1 ± 60,3
		x = 963 см ⁻¹			
	p	0,247	0,658	0,911	0,911

Продолжение Таблицы 13

1	2	3	4	5	6
Пришеечная область	0	y = 5109,4 ± 21,1	y = 4965,0 ± 22,7	y = 144,4 ± 9,7	y = 6037,7 ± 26,0
		x = 963 см ⁻¹			
	70	y = 5105,9 ± 14,4	y = 4958,8 ± 16,8	y = 147,0 ± 8,6	y = 6038,1 ± 26,0
		x = 963 см ⁻¹			
	p	0,550	0,481	0,387	0,093

Таблица 14 – Спектральные характеристики твёрдых тканей зубов до и после облучения в дозе 110 Гр (резцы)

Локализация измерения 20 зубов	Доза облучения, Гр	Верхний пик (интенсивность сигнала в максимуме / длина волны в максимуме)	Нижний уровень (интенсивность сигнала в минимуме / длина волны в максимуме)	Интенсивность Рамана, относительные единицы, Мср.	Интенсивность флюоресценции в максимуме, относительные единицы
Резущий край	0	y = 8267,0 ± 25,4	y = 7894,0 ± 27,8	y = 373,0 ± 14,1	y = 8458,0 ± 22,7
		x = 963 см ⁻¹			
	110	y = 8264,4 ± 16,8	y = 7889,6 ± 20,7	y = 374,8 ± 5,7	y = 8456,0 ± 24,0
		x = 963 см ⁻¹			
	p	0,737	0,455	0,672	0,744
Экватор	0	y = 6279,6 ± 19,4	y = 5865,7 ± 34,8	y = 413,9 ± 27,6	y = 6778,1 ± 65,4
		x = 963 см ⁻¹			
	110	y = 6271,8 ± 32,0	y = 5869,8 ± 38,3	y = 402,0 ± 25,6	y = 6804,1 ± 68,1
		x = 963 см ⁻¹			
	p	0,355	0,641	0,173	0,765
Пришеечная область	0	y = 5113,8 ± 20,5	y = 4969,7 ± 21,2	y = 144,1 ± 9,8	y = 144,1 ± 21,2
		x = 963 см ⁻¹			
	110	y = 5110,6 ± 17,3	y = 4967,8 ± 21,8	y = 142,8 ± 8,8	y = 6041,9 ± 19,9
		x = 963 см ⁻¹			
	p	0,823	0,837	0,506	0,136

Таблица 15 – Спектральные характеристики твёрдых тканей зубов до и после облучения в дозе 2 Гр (клыки)

Локализация измерения 20 зубов	Доза облучения, Гр	Верхний пик (интенсивность сигнала в максимуме / длина волны в максимуме)	Нижний уровень (интенсивность сигнала в минимуме / длина волны в максимуме)	Интенсивность Рамана, относительные единицы, Мср.	Интенсивность флюоресценции в максимуме, относительные единицы
Режущий край	0	y = 8274,0 ± 14,2	y = 7898,0 ± 6,6	y = 376,0 ± 7,6	y = 8448,0 ± 13,4
		x = 963 см ⁻¹			
	2	y = 8279,4 ± 11,6	y = 7901,3 ± 13,7	y = 378,1 ± 6,9	y = 8447,8 ± 14,0
		x = 963 см ⁻¹			
	p	0,173	0,466	0,563	1,000
Экватор	0	y = 6253,0 ± 19,0	y = 5843,6 ± 21,7	y = 409,4 ± 7,2	y = 6779,5 ± 34,1
		x = 963 см ⁻¹			
	2	y = 6262,3 ± 24,0	y = 5854,4 ± 36,2	y = 407,9 ± 21,0	y = 6774,8 ± 26,0
		x = 963 см ⁻¹			
	p	0,313	0,145	0,765	0,161
Пришеечная область	0	y = 5112,6 ± 20,8	y = 4972,5 ± 20,9	y = 140,1 ± 5,4	y = 6038,0 ± 16,9
		x = 963 см ⁻¹			
	2	y = 5122,6 ± 21,5	y = 4981,4 ± 24,4	y = 141,0 ± 7,0	y = 6030,9 ± 18,0
		x = 963 см ⁻¹			
	p	0,145	0,218	0,375	0,601

Таблица 16 – Спектральные характеристики твёрдых тканей зубов до и после облучения в дозе 70 Гр (клыки)

Локализация измерения 20 зубов	Доза облучения, Гр	Верхний пик (интенсивность сигнала в максимуме / длина волны в максимуме)	Нижний уровень (интенсивность сигнала в минимуме / длина волны в максимуме)	Интенсивность Рамана, относительные единицы, Мср.	Интенсивность флюоресценции в максимуме, относительные единицы
1	2	3	4	5	6
Режущий край	0	y = 8273,9 ± 14,0	y = 7897,6 ± 17,4	y = 376,3 ± 14,1	y = 8443,0 ± 16,7
		x = 963 см ⁻¹			
	70	y = 8279,1 ± 15,2	y = 7903,8 ± 16,7	y = 375,3 ± 9,0	y = 8447,0 ± 16,2
		x = 963 см ⁻¹			
	p	0,304	0,277	0,654	0,709

Продолжение Таблицы 16

1	2	3	4	5	6
Экватор	0	y = 6253,0 ± 19,6	y = 5843,0 ± 29,0	y = 415,8 ± 24,3	y = 6780,0 ± 33,1
		x = 963 см ⁻¹			
	70	y = 6252,4 ± 27,2	y = 5845,4 ± 27,3	y = 407,0 ± 18,7	y = 6772,3 ± 34,0
		x = 963 см ⁻¹			
	p	0,243	0,507	0,615	0,737
Пришеечная область	0	y = 5113,8 ± 23,8	y = 4973,7 ± 25,8	y = 140,1 ± 6,6	y = 6026,0 ± 20,7
		x = 963 см ⁻¹			
	70	y = 5110,8 ± 21,7	y = 4968,8 ± 21,3	y = 142,0 ± 5,6	y = 6027,9 ± 20,0
		x = 963 см ⁻¹			
	p	0,573	0,984	0,376	0,526

Таблица 17 – Спектральные характеристики твёрдых тканей зубов до и после облучения в дозе 110 Гр (клыки)

Локализация измерения 20 зубов	Доза облучения, Гр	Верхний пик (интенсивность сигнала в максимуме / длина волны в максимуме)	Нижний уровень (интенсивность сигнала в минимуме / длина волны в максимуме)	Интенсивность Рамана, относительные единицы, Мср.	Интенсивность флюоресценции в максимуме, относительные единицы
Режущий край	0	y = 8275,0 ± 15,0	y = 7898,7 ± 17,3	y = 377,1 ± 8,5	y = 8443,0 ± 13,6
		x = 963 см ⁻¹			
	110	y = 8280,5 ± 11,8	y = 7903,5 ± 15,6	y = 377,0 ± 8,5	y = 8446,0 ± 13,0
		x = 963 см ⁻¹			
	p	0,370	0,433	0,888	0,723
Экватор	0	y = 6272,0 ± 24,7	y = 5856,6 ± 32,4	y = 415,4 ± 17,0	y = 6778,3 ± 29,6
		x = 963 см ⁻¹			
	110	y = 6252,4 ± 21,0	y = 5845,4 ± 27,3	y = 407,0 ± 18,7	y = 6772,3 ± 33,9
		x = 963 см ⁻¹			
	p	0,019	0,232	0,028	0,695
Пришеечная область	0	y = 5120,9 ± 20,5	y = 4977,7 ± 25,3	y = 143,2 ± 7,0	y = 6030,2 ± 11,5
		x = 963 см ⁻¹			
	110	y = 5110,8 ± 21,7	y = 4968,8 ± 21,3	y = 142,0 ± 5,6	y = 6027,9 ± 19,9
		x = 963 см ⁻¹			
	p	0,145	0,185	0,573	0,667

Таблица 18 – Спектральные характеристики твёрдых тканей зубов до и после облучения в дозе 2 Гр (премоляры)

Локализация измерения 20 зубов	Доза облучения, Гр	Верхний пик (интенсивность сигнала в максимуме / длина волны в максимуме)	Нижний уровень (интенсивность сигнала в минимуме / длина волны в максимуме)	Интенсивность Рамана, относительные единицы, Мср.	Интенсивность флюоресценции в максимуме, относительные единицы
Окклю- зионная поверхность	0	y = 8277,5 ± 213,3	y = 7901,9 ± 13,3	y = 375,7 ± 8,3	y = 8440,1 ± 11,4
		x = 963 см ⁻¹			
	2	y = 8272,6 ± 13,3	y = 7896,1 ± 13,2	y = 376,5 ± 8,2	y = 8447,6 ± 16,7
		x = 963 см ⁻¹			
	p	0,268	0,167	0,810	0,126
Экватор	0	y = 6255,7 ± 21,6	y = 5838,8 ± 29,6	y = 416,7 ± 21,2	y = 6775,7 ± 31,7
		x = 963 см ⁻¹			
	2	y = 6261,0 ± 23,2	y = 5848,4 ± 27,3	y = 412,7 ± 21,8	y = 6765,6 ± 27,0
		x = 963 см ⁻¹			
	p	0,411	0,305	0,614	0,058
Пришеечная область	0	y = 5121,0 ± 22,9	y = 498,8 ± 22,3	y = 140,2 ± 6,6	y = 6024,3 ± 15,5
		x = 963 см ⁻¹			
	2	y = 5119,1 ± 17,1	y = 4977,9 ± 19,3	y = 141,2 ± 6,7	y = 6035,2 ± 15,0
		x = 963 см ⁻¹			
	p	0,588	0,601	0,458	0,370

Таблица 19 – Спектральные характеристики твёрдых тканей зубов до и после облучения в дозе 70 Гр (премоляры)

Локализация измерения 20 зубов	Доза облучения, Гр	Верхний пик (интенсивность сигнала в максимуме / длина волны в максимуме)	Нижний уровень (интенсивность сигнала в минимуме / длина волны в максимуме)	Интенсивность Рамана, относительные единицы, Мср.	Интенсивность флюоресценции в максимуме, относительные единицы
1	2	3	4	5	6
Окклю- зионная поверхность	0	y = 8271,6 ± 17,7	y = 7895,4 ± 19,6	y = 376,3 ± 10,0	y = 8447,0 ± 14,9
		x = 963 см ⁻¹			
	70	y = 8274,1 ± 12,2	y = 7897,4 ± 13,0	y = 376,7 ± 10,0	y = 8446,0 ± 15,0
		x = 963 см ⁻¹			
	p		0,588	0,747	0,920

Продолжение Таблицы 19

1	2	3	4	5	6
Экватор	0	y = 6263,6 ± 20,4	y = 5848,0 ± 28,7	y = 415,1 ± 15,9	y = 6771,1 ± 34,6
		x = 963 см ⁻¹			
	70	y = 6260,2 ± 21,7	y = 5850,0 ± 37,0	y = 410,2 ± 19,7	y = 677,7 ± 30,2
		x = 963 см ⁻¹			
	p	0,390	0,867	0,380	0,135
Пришеечная область	0	y = 5110,2 ± 24,0	y = 4968,0 ± 24,0	y = 142,3 ± 5,7	y = 6035,9 ± 20,0
		x = 963 см ⁻¹			
	70	y = 5107,6 ± 18,0	y = 4965,7 ± 16,9	y = 142,0 ± 5,8	y = 6028,5 ± 15,2
		x = 963 см ⁻¹			
	p	0,872	0,913	0,809	0,513

Таблица 20 – Спектральные характеристики твёрдых тканей зубов до и после облучения в дозе 110 Гр (премоляры)

Локализация измерения 20 зубов	Доза облучения, Гр	Верхний пик (интенсивность сигнала в максимуме / длина волны в максимуме)	Нижний уровень (интенсивность сигнала в минимуме / длина волны в максимуме)	Интенсивность Рамана, относительные единицы, Мср.	Интенсивность флюоресценции в максимуме, относительные единицы
Окклю- зионная поверхность	0	y = 8275,8 ± 14,5	y = 7902,6 ± 15,6	y = 373,2 ± 7,8	y = 8444,0 ± 12,8
		x = 963 см ⁻¹			
	110	y = 8268,6 ± 14,4	y = 7893,5 ± 13,8	y = 375,0 ± 8,9	y = 8441,0 ± 15,6
		x = 963 см ⁻¹			
p	0,232	0,147	0,763	0,365	
Экватор	0	y = 6251,2 ± 22,0	y = 5837,6 ± 27,8	y = 413,7 ± 21,6	y = 6772,4 ± 34,8
		x = 963 см ⁻¹			
	110	y = 6254,5 ± 23,7	y = 5833,1 ± 28,5	y = 421,4 ± 20,0	y = 6779,1 ± 34,5
		x = 963 см ⁻¹			
p	0,575	0,627	0,198	0,825	
Пришеечная область	0	y = 5110,2 ± 20,5	y = 4966,5 ± 23,8	y = 143,8 ± 5,9	y = 6028,2 ± 16,2
		x = 963 см ⁻¹			
	110	y = 5117,1 ± 19,1	y = 4976,1 ± 23,2	y = 141,0 ± 6,6	y = 6028,5 ± 15,2
		x = 963 см ⁻¹			
p	0,197	0,093	0,211	0,601	

Таблица 21 – Спектральные характеристики твёрдых тканей зубов до и после облучения в дозе 2 Гр (моляры)

Локализация измерения 20 зубов	Доза облучения, Гр	Верхний пик (интенсивность сигнала в максимуме / длина волны в максимуме)	Нижний уровень (интенсивность сигнала в минимуме / длина волны в максимуме)	Интенсивность Рамана, относительные единицы, Мср.	Интенсивность флюоресценции в максимуме, относительные единицы
Окклю- зионная поверхность	0	y = 8277,7 ± 15,2	y = 7901,0 ± 18,6	y = 372,1 ± 9,1	y = 8441,3 ± 15,2
		x = 963 см ⁻¹			
	2	y = 8276,9 ± 17,3	y = 709,1 ± 22,2	y = 375,2 ± 8,2	y = 8450,1 ± 10,9
		x = 963 см ⁻¹			
p		0,538	0,911	0,695	0,073
Экватор	0	y = 6259,6 ± 23,5	y = 5842,9 ± 32,0	y = 416,8 ± 22,0	y = 6762,6 ± 30,2
		x = 963 см ⁻¹			
	2	y = 6256,0 ± 23,7	y = 5848,6 ± 28,0	y = 407,4 ± 20,5	y = 6772,9 ± 31,6
		x = 963 см ⁻¹			
p		0,695	0,614	0,218	0,433
Пришеечная область	0	y = 5119,7 ± 18,7	y = 4977,8 ± 19,8	y = 142,0 ± 5,8	y = 6026,0 ± 17,1
		x = 963 см ⁻¹			
	2	y = 5118,5 ± 22,2	y = 4978,3 ± 23,6	y = 140,3 ± 5,5	y = 6031,9 ± 19,5
		x = 963 см ⁻¹			
p		0,911	0,867	0,456	0,191

Таблица 22 – Спектральные характеристики твёрдых тканей зубов до и после облучения в дозе 70 Гр (моляры)

Локализация измерения 20 зубов	Доза облучения, Гр	Верхний пик (интенсивность сигнала в максимуме / длина волны в максимуме)	Нижний уровень (интенсивность сигнала в минимуме / длина волны в максимуме)	Интенсивность Рамана, относительные единицы, Мср.	Интенсивность флюоресценции в максимуме, относительные единицы
1	2	3	4	5	6
Окклю- зионная поверхность	0	y = 8273,1 ± 14,8	y = 7901,0 ± 18,6	y = 372,1 ± 9,1	y = 8447,0 ± 14,0
		x = 963 см ⁻¹			
	70	y = 8275,4 ± 24,0	y = 7899,4 ± 17,4	y = 376,0 ± 9,8	y = 8448,0 ± 15,2
		x = 963 см ⁻¹			
	p	0,681	0,601	0,296	0,896

Продолжение Таблицы 22

1	2	3	4	5	6
Экватор	0	y = 6262,6 ± 21,0	y = 5840,0 ± 34,4	y = 422,9 ± 20,9	y = 6792,8 ± 32,4
		x = 963 см ⁻¹			
	70	y = 6269,5 ± 17,0	y = 5859,9 ± 27,5	y = 409,7 ± 19,9	y = 6763,9 ± 32,5
		x = 963 см ⁻¹			
	p	0,185	0,013	0,053	0,538
Пришеечная область	0	y = 5110,6 ± 23,1	y = 4967,6 ± 23,3	y = 143,1 ± 6,8	y = 6027,0 ± 19,0
		x = 963 см ⁻¹			
	70	y = 5115,4 ± 20,1	y = 4971,8 ± 22,7	y = 143,5 ± 6,4	y = 6027,4 ± 19,1
		x = 963 см ⁻¹			
	p	0,526	0,538	0,809	0,016

Таблица 23 – Спектральные характеристики твёрдых тканей зубов до и после облучения в дозе 110 Гр (моляры)

Локализация измерения 20 зубов	Доза облучения, Гр	Верхний пик (интенсивность сигнала в максимуме / длина волны в максимуме)	Нижний уровень (интенсивность сигнала в минимуме / длина волны в максимуме)	Интенсивность Рамана, относительные единицы, Мср.	Интенсивность флюоресценции в максимуме, относительные единицы
Окклю- зионная поверхность	0	$y = 8277,0 \pm 25,4$	$y = 7899,0 \pm 15,6$	$y = 377,8 \pm 14,1$	$y = 8443,0 \pm 15,0$
		$x = 963 \text{ см}^{-1}$			
	110	$y = 8276,2 \pm 15,8$	$y = 7898,3 \pm 18,5$	$y = 378,0 \pm 9,1$	$y = 8449,0 \pm 13,5$
		$x = 963 \text{ см}^{-1}$			
p		0,709	0,601	0,794	0,150
Экватор	0	$y = 6258,7 \pm 26,0$	$y = 5841,0 \pm 32,9$	$y = 417,7 \pm 27,6$	$y = 6764,9 \pm 29,3$
		$x = 963 \text{ см}^{-1}$			
	110	$y = 6264,7 \pm 25,0$	$y = 5840,1 \pm 34,2$	$y = 424,6 \pm 22,2$	$y = 6788,6 \pm 28,3$
		$x = 963 \text{ см}^{-1}$			
p		0,563	0,940	0,239	0,881
Пришеечная область	0	$y = 5123,1 \pm 19,0$	$y = 4979,5 \pm 19,9$	$y = 143,6 \pm 5,7$	$y = 6031,0 \pm 18,8$
		$x = 963 \text{ см}^{-1}$			
	110	$y = 5121,6 \pm 18,3$	$y = 4978,1 \pm 19,8$	$y = 143,5 \pm 6,0$	$y = 6029,9 \pm 18,7$
		$x = 963 \text{ см}^{-1}$			
p		0,911	0,825	0,809	0,005

По результатам данного исследования не выявлено (за единичными исключениями) статистически значимых различий уровня минерализации и микробного фактора (определённого методом флюоресценции) до и после лучевого воздействия (2; 70; 110 Гр) ни в одной из функциональных групп: резцы, клыки, премоляры, моляры.

Учитывая полученные данные, можно поставить под сомнение значимость прямого воздействия облучения как этиологического фактора в развитии лучевого кариеса зубов.

В то же время было статистически достоверно ($p < 0,001$) установлено, что для всех функциональных групп зубов характерна наименьшая степень минерализации твёрдых тканей в области шейки зубов (рисунки 14–15).

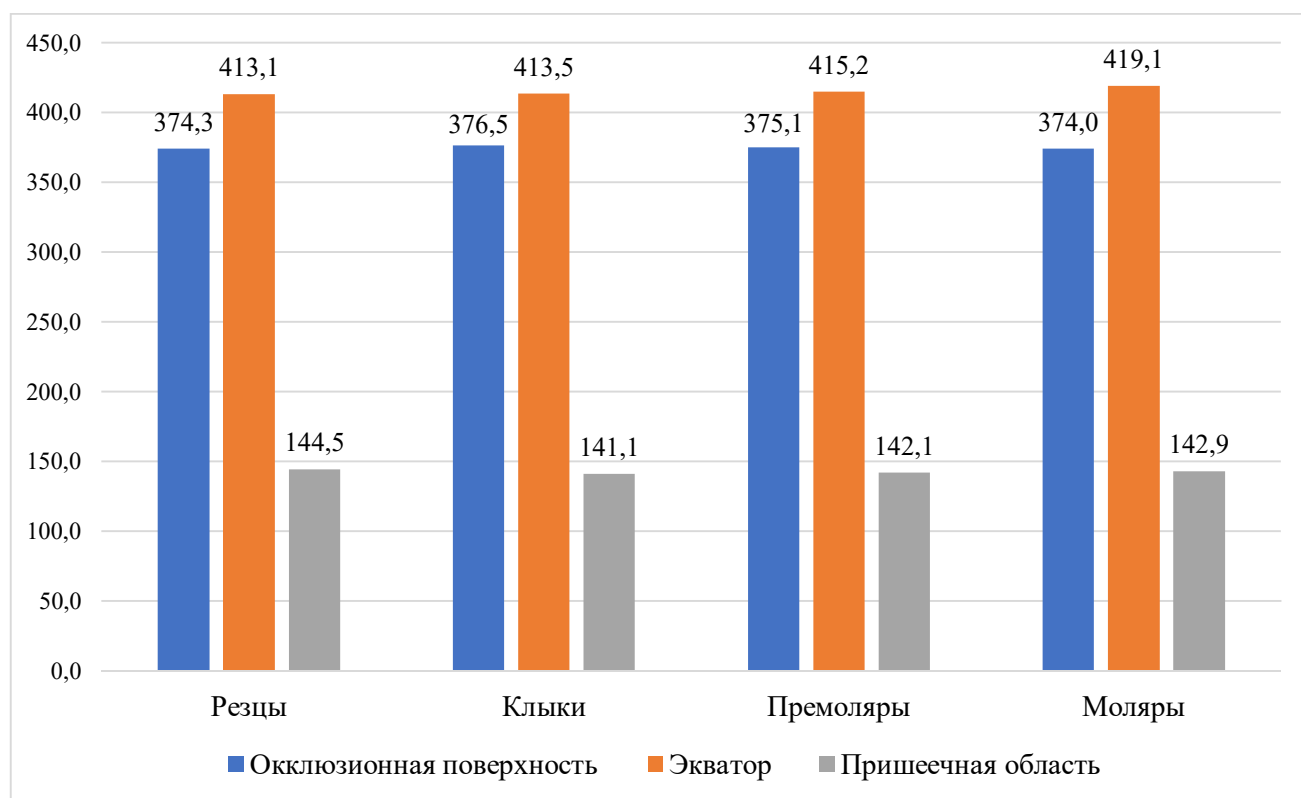


Рисунок 14 – Минерализация различных функциональных групп зубов до облучения (интенсивность Рамана)

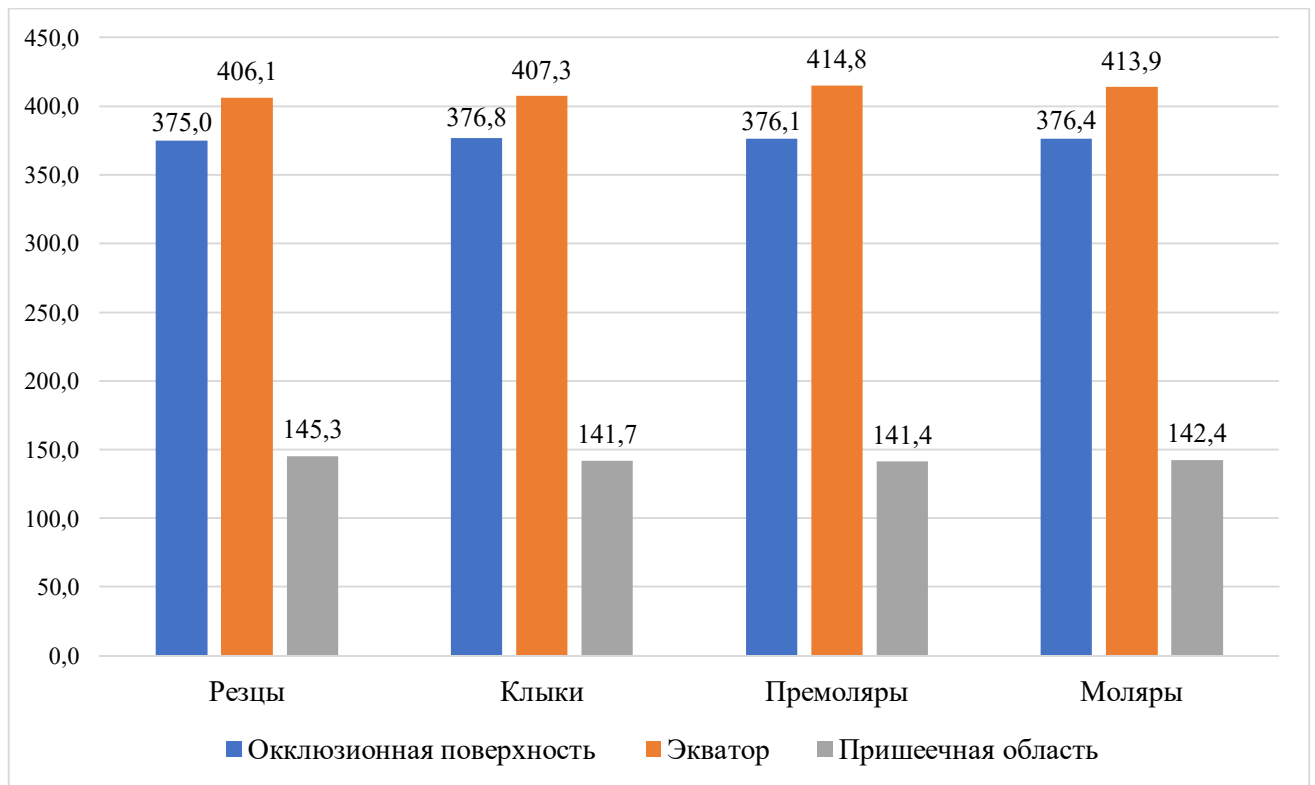


Рисунок 15 – Минерализация различных функциональных групп зубов после облучения (интенсивность Рамана)

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ

4.1. Саногенез гигиенического состояния полости рта и минерализации твёрдых тканей зуба у пациентов с онкологическими заболеваниями челюстно-лицевой области на этапах лечения по разработанному нами алгоритму (с учётом основных выявленных и подтверждённых экспресс-методом раман-флюоресцентной диагностики звеньев патогенеза)

Была проведена клиническая апробация метода исследования раман-флюоресцентных характеристик поверхности твёрдых тканей зубов у пациентов основной группы и группы сравнения.

Гигиеническую оценку полости рта и минерализации твёрдых тканей зуба при одномоментной их регистрации в обеих группах проводили на 1, 15 и 30-й день с помощью раман-флюоресцентной спектроскопии. Раман-флюоресцентную диагностику осуществляли с помощью АПК «ИнСпектр» при контактно-стабильной методике воздействия низкоинтенсивным лазерным излучением с длиной волны 405 нм, подаваемым под прямым углом к поверхности коронковой части зубов. Полученные данные обрабатывались системой программного обеспечения АПК автоматически в режиме онлайн в течение 2–3 минут у каждого пациента. [10]

У всех обследованных пациентов методика раман-флюоресцентной диагностики негативных проявлений не вызывала.

Пациенты проявляли интерес к методике, особенно к визуализации результатов гигиенической чистки на мониторе. Наличие обратной связи позволяло побуждать пациентов к более тщательному гигиеническому уходу за полостью рта. Таким образом, подтверждено, что флюоресцентный метод при исследованиях *in vivo* является информативным и высокочувствительным.

У всех пациентов была исследована поверхность твёрдых тканей зубов, не имевших патологических изменений в области шейки, экватора и режущего края. Результаты оценивали трёхкратно: на 1, 15 и 30-й день после лучевой терапии (таблица 24). На 1-й день исследования раман-флюоресцентных характеристик поверхности твёрдых тканей зубов у пациентов основной группы и группы сравнения статистически значимых различий не выявлено во всех трёх локализациях (экватор, пришеечная область, режущий край). Однако на 15-й и 30-й дни исследования у пациентов основной группы после проведения лучевой терапии выявлено статистически значимое снижение уровня минерализации поверхности твёрдых тканей зуба (по интенсивности Рамана) и повышение уровня флюоресценции во всех трёх локализациях (экватор, пришеечная область, режущий край). В группе сравнения статистически значимых изменений выявлено не было.

Для анализа динамики гигиены полости рта у всех пациентов на 1, 15 и 30-й день был определён интегрально выраженный индекс гигиенического состояния полости рта на основе применения раман-флюоресцентной технологии (таблица 25). На 1-й день исследования интегрально выраженный индекс гигиенического состояния полости рта у пациентов основной группы и группы сравнения статистически значимых различий не имел. На 15-й и 30-й дни исследования после лучевой терапии у пациентов основной группы выявлено статистически значимое повышение интегрально выраженного индекса гигиенического состояния полости рта. В группе сравнения статистически значимых изменений выявлено не было. Как было отмечено в главе 2, при значении индекса 19,9% и менее гигиеническое состояние полости рта пациента считали хорошим, от 20,0 до 49,9% – удовлетворительным, 50,0% и выше – неудовлетворительным. Таким образом, у пациентов основной группы в 1-й и 15-й дни гигиеническое состояние было удовлетворительным, на 30-й день – неудовлетворительным. У пациентов группы сравнения в 1, 15 и 30-й день исследования гигиеническое состояние полости рта было удовлетворительным.

Таблица 24 – Усреднённые интегральные показатели спектральных характеристик минерализации твёрдых тканей зубов и их флюоресценции у пациентов основной (40 пациентов) и группы сравнения (40 пациентов) по дням исследования

Локализация измерения	День	Интенсивность Рамана, относительные единицы, Мср.		р, критерий Манна – Уитни	Интенсивность флюоресценции в максимуме, относительные ед.		р, критерий Манна – Уитни
		Основная группа	Группа сравнения		Основная группа	Группа сравнения	
Режущий край	1-й	y = 411,48 ± 17,20	y = 413,63 ± 9,30	0,780	y = 4677,00 ± 11,82	y = 4675,35 ± 12,40	0,534
		x = 963 см ⁻¹					
	15-й	y = 288,70 ± 16,86	y = 413,53 ± 9,28	< 0,001	y = 4782,98 ± 15,70	y = 4675,38 ± 12,49	< 0,001
		x = 963 см ⁻¹					
	30-й	y = 272,88 ± 17,36	y = 413,60 ± 9,24	< 0,001	y = 5204,73 ± 45,15	y = 4675,30 ± 12,38	< 0,001
		x = 963 см ⁻¹					
р, критерий Фридмана		< 0,001	0,779	–	< 0,001	0,717	–
Экватор	1-й	y = 450,68 ± 35,32	y = 439,90 ± 26,26	0,0062	y = 4874,85 ± 12,51	y = 4874,50 ± 12,51	0,522
		x = 963 см ⁻¹					
	15-й	y = 327,03 ± 31,61	y = 439,75 ± 26,12	< 0,001	y = 4980,40 ± 15,80	y = 4874,48 ± 12,29	< 0,001
		x = 963 см ⁻¹					
	30-й	y = 311,10 ± 30,81	y = 439,78 ± 25,99	< 0,001	y = 5092,25 ± 29,28	y = 4874,40 ± 12,436	< 0,001
		x = 963 см ⁻¹					
р, критерий Фридмана		< 0,001	0,926	–	< 0,001	0,717	–
Пришеечная область	1-й	y = 270,30 ± 9,37	y = 269,35 ± 6,98	0,625	y = 5361,40 ± 6,87	y = 5360,65 ± 4,41	0,861
		x = 963 см ⁻¹					
	15-й	y = 254,93 ± 9,27	y = 270,23 ± 9,38	< 0,001	y = 5466,75 ± 11,02	y = 5360,63 ± 4,68	< 0,001
		x = 963 см ⁻¹					
	30-й	y = 239,05 ± 10,35	y = 269,95 ± 7,44	< 0,001	y = 5578,95 ± 27,49	y = 5360,43 ± 4,71	< 0,001
		x = 963 см ⁻¹					
р, критерий Фридмана		< 0,001	0,705	–	< 0,001	0,368	–

Таблица 25 – Усреднённые показатели интегрально выраженного индекса гигиенического состояния полости рта у пациентов основной (40 пациентов) и группы сравнения (40 пациентов) по дням исследования

День	Интегрально выраженный индекс гигиенического состояния полости рта		p, критерий Манна – Уитни
	Основная группа	Группа сравнения	
1-й	35,01 ± 5,25	36,60 ± 1,17	0,051
15-й	49,71 ± 6,16	36,69 ± 1,19	< 0,001
30-й	60,89 ± 7,18	36,78 ± 1,15	< 0,001
p, критерий Фридмана	< 0,001	0,829	—

Таким образом, после проведения лучевой терапии у пациентов основной группы статистически значимо снижается уровень минерализации поверхности твёрдых тканей зубов и ухудшается уровень гигиены полости рта.

Для выявления взаимосвязи минерализации с уровнем гигиены и саливацией был вычислен коэффициент ранговой корреляции Спирмена (таблица 26). Была выявлена статистически значимая прямая умеренная (по шкале Чеддока) связь на 15-й день и высокая – на 30-й день между саливацией и минерализацией (интенсивность Рамана) в пришеечной области (15-й день: $\rho=0,554$; $p<0,001$; 30-й день: $\rho=0,729$; $p<0,001$), области экватора (15-й день: $\rho=0,655$; $p<0,001$; 30-й день: $\rho=0,708$; $p<0,001$) и режущего края (15-й день: $\rho=0,673$; $p<0,001$; 30-й день: $\rho=0,727$; $p<0,001$). Выявлена статистически значимая обратная умеренная (по шкале Чеддока) связь в пришеечной области и высокая – в области экватора и режущего края между индексом гигиены Green – Vermillion и минерализацией (интенсивность Рамана) на 15-й и 30-й дни: пришеечная область, 15-й день: $\rho=-0,651$; $p<0,001$; 30-й день: $\rho=-0,670$; $p<0,001$; область экватора, 15-й день: $\rho=-0,705$; $p<0,001$; 30-й день: $\rho=-0,819$; $p<0,001$; режущий край, 15-й день: $\rho=-0,721$; $p<0,001$; 30-й день: $\rho=-0,735$; $p<0,001$. Выявлена статистически значимая обратная умеренная (по шкале Чеддока) связь в области экватора и пришеечной области на 15-й и 30-й дни, в области режущего края – на 15-й день, высокая – на 30-й день между интегрально выраженным индексом

гигиенического состояния полости рта и минерализацией (интенсивность Рамана):
 пришеечная область, 15-й день: $\rho = -0,573$; $p < 0,001$; 30-й день: $\rho = -0,674$; $p < 0,001$;
 область экватора, 15-й день: $\rho = -0,533$; $p < 0,001$; 30-й день: $\rho = -0,625$; $p < 0,001$;
 режущий край, 15-й день: $\rho = -0,682$; $p < 0,001$; 30-й день: $\rho = -0,777$; $p < 0,001$.

Таблица 26 – Коэффициент ранговой корреляции Спирмена для интенсивности Рамана и уровня гигиены полости рта по индексу гигиены Green – Vermillion, интегрально выраженному индексу гигиенического состояния полости рта, саливации по дням

ρ , коэффициент корреляции Спирмена				Саливация	Индекс гигиены Green – Vermillion	Интегрально выраженный индекс гигиенического состояния полости рта
Интенсивность Рамана, область	Пришеечная область, день	1-й	Коэффициент корреляции	0,031	0,003	0,112
			ρ	0,782	0,981	0,323
		15-й	Коэффициент корреляции	0,554	-0,651	-0,573
			ρ	<0,001	<0,001	<0,001
		30-й	Коэффициент корреляции	0,729	-0,670	-0,674
			ρ	<0,001	<0,001	<0,001
	Экватор, день	1-й	Коэффициент корреляции	-0,218	-0,070	0,061
			ρ	0,053	0,539	0,594
		15-й	Коэффициент корреляции	0,655	-0,705	-0,533
			ρ	<0,001	<0,001	<0,001
		30-й	Коэффициент корреляции	0,708	-0,819	-0,625
			ρ	<0,001	<0,001	<0,001
	Режущий край, день	1-й	Коэффициент корреляции	-0,147	0,178	-0,014
			ρ	0,194	0,115	0,902
		15-й	Коэффициент корреляции	0,673	-0,721	-0,682
			ρ	<0,001	<0,001	<0,001
		30-й	Коэффициент корреляции	0,727	-0,735	-0,777
			ρ	<0,001	<0,001	<0,001

Таким образом, снижение уровня саливации и ухудшение гигиенического состояния полости рта у пациентов коррелирует с понижением уровня минерализации поверхности твёрдых тканей зубов во всех участках под воздействием лучевой терапии.

Для выявления взаимосвязи индекса гигиены Green – Vermillion и интегрально выраженного индекса гигиенического состояния полости рта был вычислен коэффициент ранговой корреляции Спирмена (таблица 27).

Таблица 27 – Коэффициент ранговой корреляции Спирмена для уровня гигиены полости рта по индексу гигиены Green – Vermillion и интегрально выраженному индексу гигиенического состояния полости рта по дням

ρ, коэффициент корреляции Спирмена			Индекс гигиены Green – Vermillion, день		
			1-й	15-й	30-й
Интегрально выраженный индекс гигиенического состояния полости рта, день	1-й	Коэффициент корреляции	–0,064	–	–
		ρ	0,575	–	–
	15-й	Коэффициент корреляции	–	0,680	–
		ρ	–	<0,001	–
	30-й	Коэффициент корреляции	–	–	0,722
		ρ	–	–	<0,001

Была выявлена статистически значимая прямая умеренная (по шкале Чеддока) связь на 15-й день и высокая – на 30-й день между индексом гигиены Green – Vermillion и интегрально выраженным индексом гигиенического состояния полости рта: $\rho=0,680$; $p<0,001$ и $\rho=0,722$; $p<0,001$ соответственно. Это говорит о взаимосвязи данных параметров у пациентов на фоне лучевой терапии и подтверждает возможность применения раман-флюоресцентных технологий для оценки уровня гигиены полости рта в клинической практике.

В процессе исследования проводили отдельные оцифрованные измерения нормированной интенсивности флюоресценции биотопов полости рта (для оценки их гигиенического состояния). Полученные результаты представлены в таблице 28.

Таблица 28 – Усреднённые показатели интегрально выраженного индекса гигиенического состояния биотопов у пациентов основной (40 пациентов) и группы сравнения (40 пациентов)

Биотоп	Интегрально выраженные индексы гигиенического состояния биотопа	
	Основная группа	Группа сравнения
Губы	$19,58 \pm 1,85$	$20,11 \pm 1,54$
Язык	$23,54 \pm 2,26$	$23,64 \pm 1,66$
Нёбо	$28,14 \pm 5,14$	$27,21 \pm 4,41$
Щека	$21,70 \pm 1,37$	$22,17 \pm 1,21$
Десна	$28,65 \pm 5,97$	$30,14 \pm 5,19$
Зубы	$49,66 \pm 2,05$	$50,14 \pm 2,55$
Слюна	$39,21 \pm 4,91$	$40,10 \pm 4,81$
р, критерий Фридмана	$<0,001$	$<0,001$

Биотоп полости рта, в котором показатели нарушения его гигиенического состояния являются наибольшими по сравнению с аналогичными показателями других биотопов, считается основным источником нарушения гигиенического состояния полости рта в целом. Таковыми для обследованных нами пациентов основной группы и группы сравнения были биотоп зубов – ($49,66 \pm 2,05$) и ($50,14 \pm 2,55$), слюны – ($39,21 \pm 4,91$) и ($40,10 \pm 4,81$) и десны – ($28,65 \pm 5,97$) и ($30,14 \pm 5,19$) соответственно. [93]

Таким образом, наибольшая концентрация микробосодержащего налёта отмечается в биотопе зубов, десны и слюны, что позволяет считать их основным источником загрязнения полости рта.

Для оценки возможностей раман-флюоресцентной спектроскопии было проведено измерение раман-флюоресцентных характеристик поверхности

твёрдых тканей зуба до и во время проведения индивидуальной гигиены полости рта у пациентов обеих групп [11]. Гигиеническую обработку зубов проводили по общепринятой методике с использованием ручной щётки и зубной пасты в течение 5 минут с перерывами на измерения на каждой минуте (таблица 29). Информация, которую мы получили в процессе исследования, помогла глубже понять взаимосвязь длительности проведения гигиенической обработки полости рта и раман-флюоресцентных характеристик поверхности твёрдых тканей зубов у пациентов. Минерализация поверхности твёрдых тканей зубов (интенсивность Рамана) во всех участках (экватор, пришеечная область, режущий край) статистически значимо снижается с течением времени проведения гигиенической обработки зубов как у пациентов основной группы, так и группы сравнения. У пациентов основной группы минерализация снижается в пришеечной области с $(270,30 \pm 9,36)$ до $(169,23 \pm 8,87)$; в области экватора – с $(450,68 \pm 35,32)$ до $(350,78 \pm 36,32)$; в области режущего края – с $(411,48 \pm 17,15)$ до $(311,78 \pm 16,71)$. У пациентов группы сравнения минерализация также снижается: в пришеечной области – с $(269,35 \pm 6,98)$ до $(168,70 \pm 9,14)$; в области экватора – с $(439,93 \pm 26,26)$ до $(339,70 \pm 26,54)$; в области режущего края – с $(413,63 \pm 9,26)$ до $(313,43 \pm 9,85)$. Статистически значимых различий между группами выявлено не было. Это свидетельствует о том, что чем дольше происходит гигиеническая обработка, тем больше снижается уровень минерализации поверхности твёрдых тканей зубов. Следовательно, на практике после проведения гигиенической обработки полости рта для профилактики дальнейшего появления поражений зубов обязательно следует учитывать снижающийся уровень минерализации поверхности твёрдых тканей зубов и проводить покрытие зубов реминерализирующими препаратами.

Таблица 29 – Усреднённые интегральные показатели спектральных характеристик минерализации твёрдых тканей зубов и их флюоресценции у пациентов основной (40 пациентов) и группы сравнения (40 пациентов) по минутам гигиенической обработки зубов

Локализация измерения	Длительность, мин	Интенсивность Рамана, относительные единицы, Мср.		p, критерий Манна – Уитни	Интенсивность флюоресценции в максимуме, относительные единицы		p, критерий Манна – Уитни
		Основная группа	Группа сравнения		Основная группа	Группа сравнения	
1	2	3	4	5	6	7	8
Режущий край	До	y = 411,48 ± 17,15	y = 413,63 ± 9,26	0,780	y = 4677,00 ± 11,82	y = 4675,35 ± 12,40	0,534
		x = 963 см ⁻¹					
	1	y = 392,33 ± 17,53	y = 393,90 ± 10,26	0,654	y = 4525,98 ± 11,10	y = 4525,78 ± 12,29	0,992
		x = 963 см ⁻¹					
	2	y = 371,85 ± 17,38	y = 373,53 ± 9,50	0,728	y = 4377,13 ± 11,65	y = 4375,05 ± 11,51	0,434
		x = 963 см ⁻¹					
	3	y = 352,58 ± 17,90	y = 353,90 ± 9,02	0,696	y = 4226,65 ± 12,17	y = 4225,85 ± 11,87	0,743
		x = 963 см ⁻¹					
	4	y = 332,40 ± 17,10	y = 333,85 ± 9,56	0,431	y = 4076,28 ± 11,77	y = 4075,35 ± 12,81	0,932
		x = 963 см ⁻¹					
	5	y = 311,78 ± 16,71	y = 313,43 ± 9,85	0,693	y = 3926,33 ± 11,76	y = 3925,48 ± 12,31	0,799
		x = 963 см ⁻¹					
p, критерий Фридмана		< 0,001	< 0,001	–	< 0,001	< 0,001	–
Экватор	До	y = 450,68 ± 35,32	y = 439,93 ± 26,26	0,062	y = 4874,85 ± 12,51	y = 4874,50 ± 12,32	0,522
		x = 963 см ⁻¹					
	1	y = 430,20 ± 34,51	y = 420,03 ± 26,25	0,059	y = 4724,98 ± 11,86	y = 4724,40 ± 12,45	0,791
		x = 963 см ⁻¹					

Продолжение Таблицы 29

1	2	3	4	5	6	7	8
Экватор	2	$y = 410,65 \pm 33,78$	$y = 400,50 \pm 27,10$	0,030	$y = 4574,05 \pm 11,60$	$y = 4575,08 \pm 12,28$	0,797
		$x = 963 \text{ см}^{-1}$					
	3	$y = 389,60 \pm 34,28$	$y = 380,15 \pm 26,72$	0,073	$y = 4423,70 \pm 12,22$	$y = 4424,33 \pm 13,03$	0,964
		$x = 963 \text{ см}^{-1}$					
	4	$y = 369,55 \pm 36,35$	$y = 360,43 \pm 26,33$	0,181	$y = 4273,93 \pm 11,67$	$y = 4274,38 \pm 12,27$	1,000
		$x = 963 \text{ см}^{-1}$					
	5	$y = 350,78 \pm 36,32$	$y = 339,70 \pm 26,54$	0,053	$y = 4123,98 \pm 11,94$	$y = 4124,40 \pm 12,46$	0,932
		$x = 963 \text{ см}^{-1}$					
p, критерий Фридмана		< 0,001	< 0,001	–	< 0,001	< 0,001	–
Пришеечная область	До	$y = 270,30 \pm 9,36$	$y = 269,35 \pm 6,98$	0,625	$y = 5361,40 \pm 6,87$	$y = 5360,65 \pm 4,41$	0,861
		$x = 963 \text{ см}^{-1}$					
	1	$y = 250,48 \pm 9,08$	$y = 249,63 \pm 7,58$	0,873	$y = 5211,08 \pm 3,05$	$y = 5210,43 \pm 3,41$	0,351
		$x = 963 \text{ см}^{-1}$					
	2	$y = 229,63 \pm 9,04$	$y = 228,70 \pm 7,81$	0,927	$y = 5060,53 \pm 4,03$	$y = 5060,25 \pm 3,14$	0,660
		$x = 963 \text{ см}^{-1}$					
	3	$y = 211,75 \pm 9,10$	$y = 209,90 \pm 8,23$	0,377	$y = 4910,45 \pm 3,00$	$y = 4910,80 \pm 2,79$	0,644
		$x = 963 \text{ см}^{-1}$					
	4	$y = 191,05 \pm 9,09$	$y = 189,83 \pm 7,39$	0,725	$y = 4760,68 \pm 3,47$	$y = 4760,53 \pm 2,75$	0,858
		$x = 963 \text{ см}^{-1}$					
	5	$y = 169,23 \pm 8,87$	$y = 168,70 \pm 9,14$	0,965	$y = 4610,58 \pm 2,81$	$y = 4610,78 \pm 2,96$	0,790
		$x = 963 \text{ см}^{-1}$					
p, критерий Фридмана		< 0,001	< 0,001	–	< 0,001	< 0,001	–

В обеих группах исследования на всех этапах были выявлены статистически значимые ($p < 0,001$) различия уровня минерализации в различных участках. В пришеечной области минерализация минимальна, в области экватора – максимальна как в основной группе пациентов (рисунок 16), так и в группе сравнения (рисунок 17).

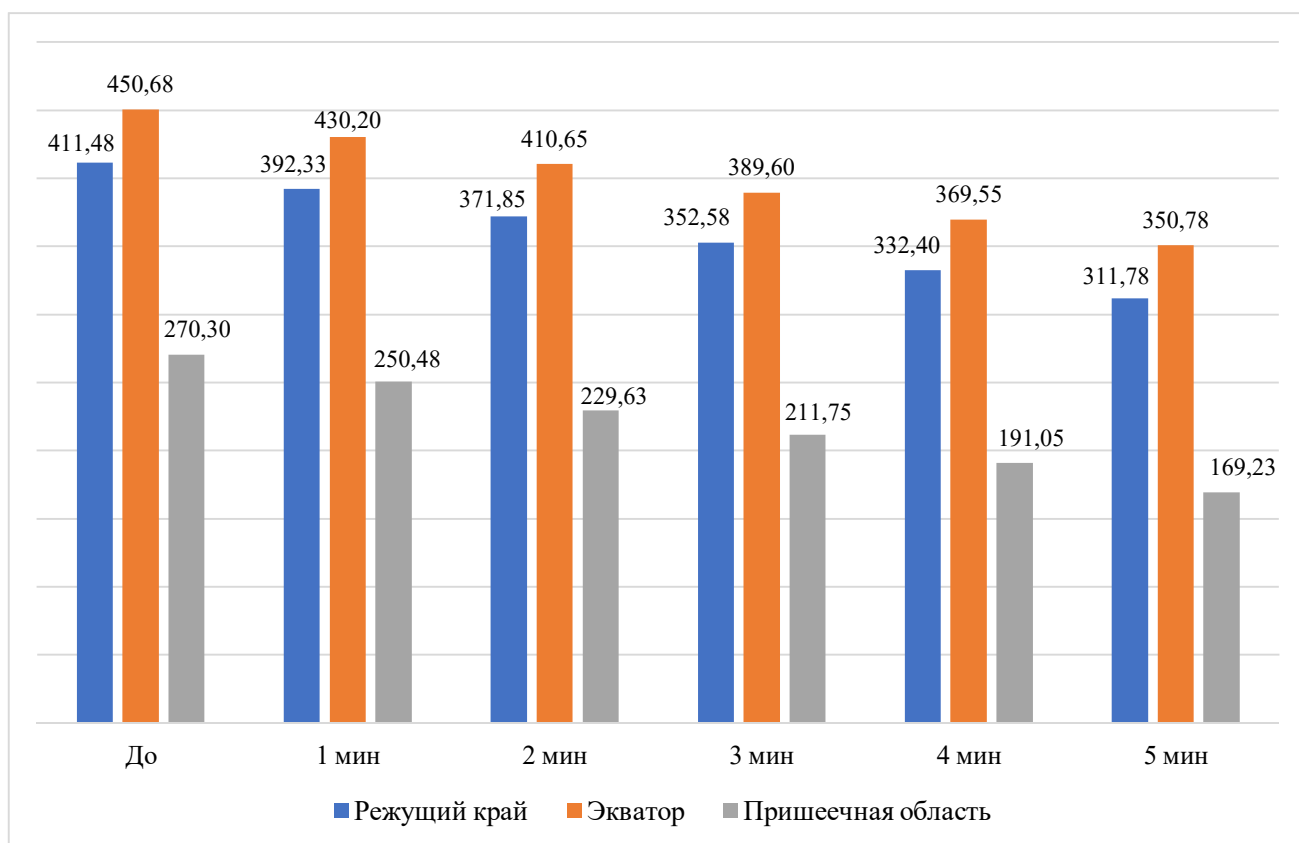


Рисунок 16 – Спектральные характеристики твёрдых тканей зубов (интенсивность Рамана, Мср.) в зависимости от длительности проведения гигиены в основной группе

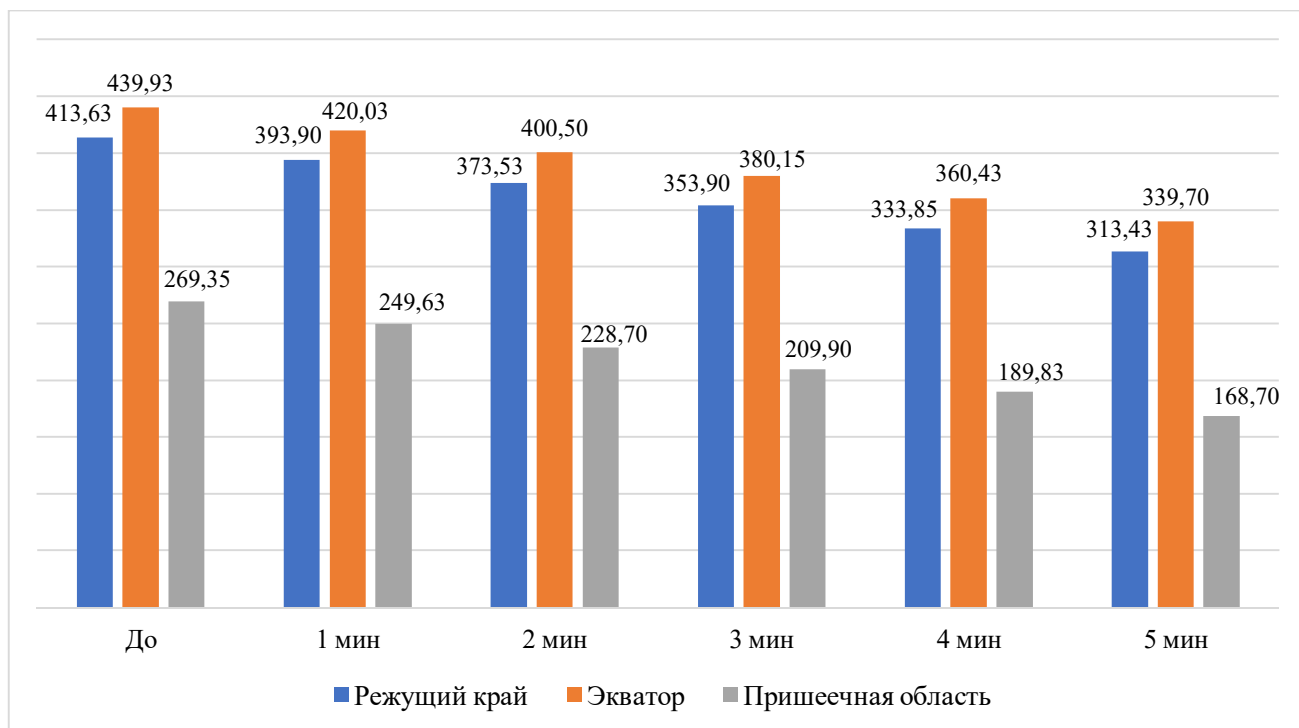


Рисунок 17 – Спектральные характеристики твёрдых тканей зубов (интенсивность Рамана, Мср.) в зависимости от длительности проведения гигиены в группе сравнения

Уровень микробосодержащего зубного налёта, согласно показателям флюоресценции, снижается в течение всего времени проведения гигиенической обработки полости рта в обеих группах.

У пациентов основной группы (рисунок 18) показатели статистически значимо снижаются в области шейки зуба с $(5361,40 \pm 6,87)$ до $(4610,58 \pm 2,81)$; в области экватора – с $(4874,85 \pm 12,51)$ до $(4123,98 \pm 11,94)$; в области режущего края – с $(4677,00 \pm 11,82)$ до $(3926,33 \pm 11,76)$. У пациентов группы сравнения (рисунок 19) показатели флюоресценции также снижаются: в области шейки зуба с $(5360,65 \pm 4,41)$ до $(4610,78 \pm 2,96)$; в области экватора – с $(4874,50 \pm 12,32)$ до $(4124,40 \pm 12,46)$; в области режущего края – с $(4675,35 \pm 12,40)$ до $(3925,48 \pm 12,31)$. Достоверных различий между группами выявлено не было. Следовательно, для максимального снижения количества микробосодержащего налёта рекомендовано проводить более длительную гигиеническую обработку полости рта.

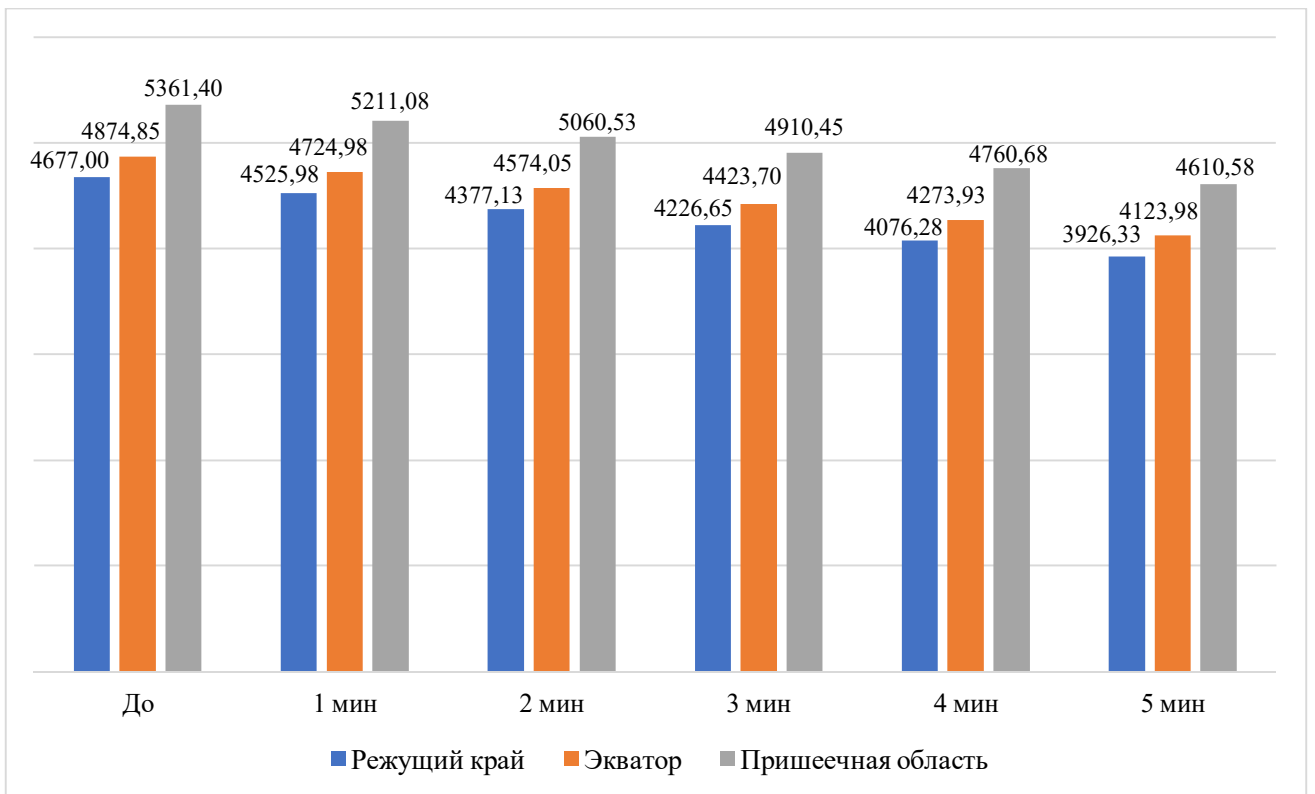


Рисунок 18 – Флюоресценция поверхности твёрдых тканей зубов в зависимости от длительности проведения гигиены в основной группе

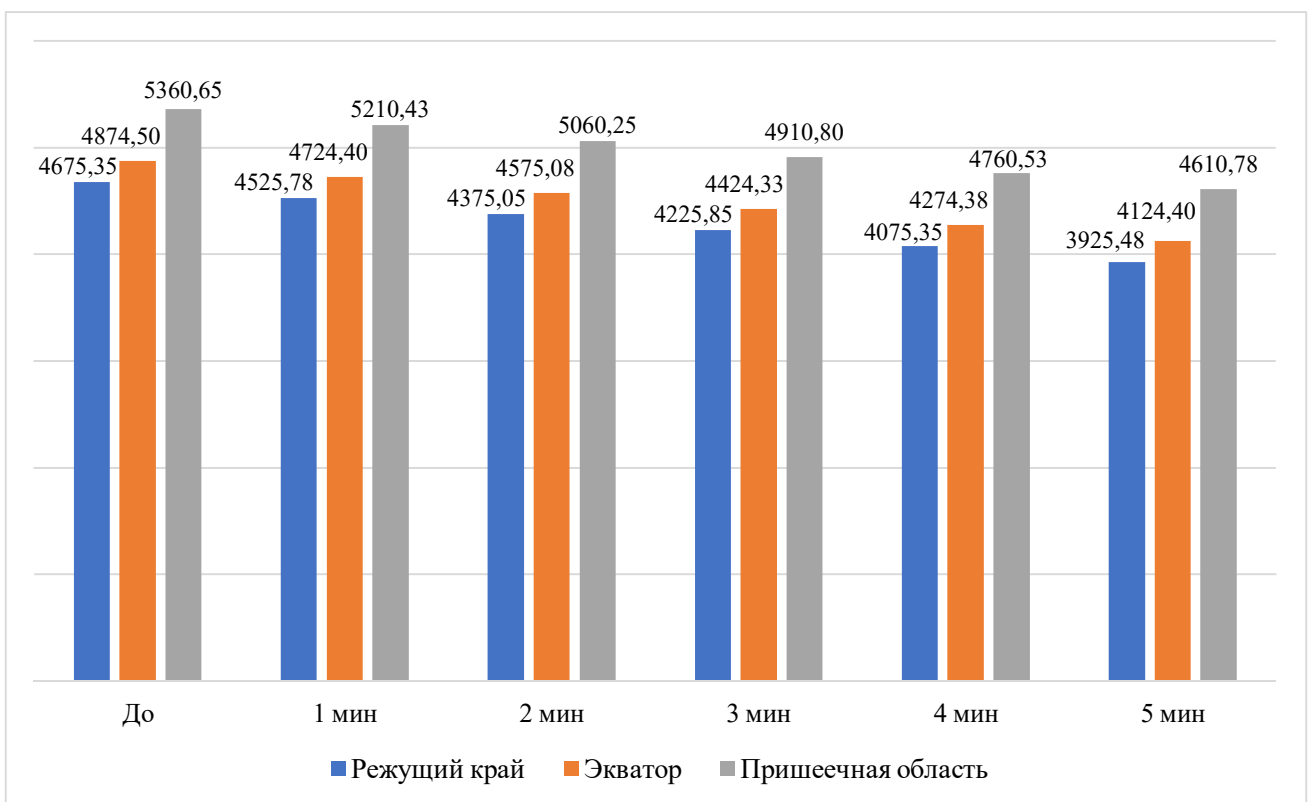


Рисунок 19 – Флюоресценция поверхности твёрдых тканей зубов в зависимости от длительности проведения гигиены в группе сравнения

Также стоит отметить, что уровень микробосодержащего зубного налёта на различных участках зуба статистически значимо ($p < 0,001$) отличался как в основной группе (рисунок 18), так и в группе сравнения (рисунок 19). Наибольшие показатели флюоресценции в пришеечной области говорят о наибольшем количестве налёта (наименьшие – в области режущего края). Сопоставляя данные о наименьшей из всех частей зуба минерализации в области шейки и, наоборот, наибольшем количестве микробосодержащего налёта в этой области, можно считать указанные факторы одними из предпосылок формирования кариеса зубов этой локализации. Согласно полученным данным, практикующим докторам следует учитывать это обстоятельство и более внимательно проводить гигиеническую обработку в пришеечной области.

Учитывая, что различий между основной группой и группой сравнения не выявлено ни в уровне минерализации, ни в уровне микробосодержащего зубного налёта, можно говорить о том, что облучение в момент его проведения напрямую не влияет на указанные параметры, а дальнейшие изменения могут быть связаны с опосредованными механизмами.

Таким образом, согласно полученным результатам этой части исследования, пациентам на этапах проведения лучевой терапии для профилактики изменений твёрдых тканей зубов рекомендовано следующее:

1. После гигиенической обработки зубов необходимо проводить реминерализацию твёрдых тканей зубов специальными препаратами.
2. Обращать пристальное внимание на гигиеническую обработку зубов в области шейки зуба как минимально минерализованного и максимально покрытого микробосодержащим налётом участка зуба.

Полученные в представленном исследовании индивидуальные оцифрованные флюоресцентные индексы гигиенического состояния полости рта существенно различаются у всех обследованных пациентов. Они уникальны и в то же время объективны и универсальны, поскольку позволяют врачу всесторонне – качественно и количественно (по каждому биотопу и интегрально) – оценить гигиенический статус полости рта пациента в норме и при патологии

(кариес, пародонтит, стоматит и т. д.) и на этой основе выработать и клинически реализовать индивидуальный подход для дальнейшей саногенетической реабилитации.

Данный метод может быть также использован и для сравнительной оценки эффективности зубных паст, средств гигиены полости рта, длительности и кратности их применения индивидуально для каждого пациента, то есть в интересах как больного, так и врача.

Представленные методики применения раман-флюоресцентных технологий удобны как для использования в клинике, так и для понимания самим пациентом. Предложенный способ не требует дополнительных материалов, кроме удобного портативного прибора и программного обеспечения. Измерения производятся быстро и точно (в цифровом формате), что облегчает профилактику нарушений гигиенического состояния полости рта в целом или же её отдельных биотопов. Гигиена полости рта в целом определяется совокупным состоянием гигиены всех биотопов полости рта. Следовательно, чтобы оценить гигиеническое состояние в целом, нужно провести комплексное исследование. Биотоп с наиболее отличающимися от остальных показателями можно рассматривать как фактор риска появления патологии полости рта.

Полученные данные свидетельствуют и подтверждают, что основным патогенетическим фактором развития «цветущего кариеса» зубов, особенно в пришеечной области, является не столько прямое действие лучевого фактора на зубы, сколько его опосредованное воздействие на ткани и органы полости рта, на фоне которого отмечается снижение функциональной активности слюнных желёз, уменьшение саливации полости рта при существенном увеличении концентрации налёта, особенно в пришеечной области и зубодесневых карманах, что приводит к возрастанию деминерализирующей кариесогенной активности, особенно в пришеечной области. Этому негативному фактору «способствует» и наименьшая топически (в области шейки практически всех функциональных групп зубов) минерализация зубов, что, по-видимому, в итоге приводит

к преимущественному развитию кариеса именно в области шеек зубов (кариесогенность зубного налёта здесь наивысшая).

Применение экспрессных цифровых раман-флюоресцентных технологий позволило количественно, в цифровом виде, объективно и наглядно показать основные звенья исследуемой патологии у пациентов с ЗНО ЧЛО на фоне лучевой терапии.

Таким образом, клинически показана высокая чувствительность метода раман-флюоресценции. Благодаря использованию данной технологии появляется возможность быстро и одновременно оценить изменение уровня минерализации твёрдых тканей зуба и гигиены полости рта. Перспективным считается поиск возможных методов оценки уровня гигиены ротовой полости, методов гигиены полости рта и оценки их использования у пациентов после лучевой терапии по причине ЗНО ЧЛО. Их особенностью является снижение уровня выделяемой ротовой жидкости (слюны) и, как следствие, ухудшение уровня гигиены ротовой полости с понижением уровня минерализации твёрдых тканей зубов, что приводит к повышенному риску развития кариеса, особенно в самой низкоминерализованной части зуба – пришеечной области.

4.2. Исследование состояния минерализации/деминерализации твёрдых тканей зубов у пациентов с новообразованиями челюстно-лицевой области на этапах лечения и его коррекция (саногенетическое применение реминерализирующей терапии)

У пациентов с ЗНО ЧЛО на фоне лучевой терапии наиболее выраженные патогенетические изменения отмечены преимущественно в области шейки зубов как наименее минерализованной части (на фоне существенного уменьшения саливации и увеличения её микробной обсеменённости), что свидетельствует о достоверности результатов исследования, позволивших установить основные

этиологические факторы и обусловленные ими механизмы патогенеза нарушения минерализации зубов, особенно в области шейки, что ведёт к преимущественному развитию пришеечного кариеса у пациентов на фоне лучевой терапии. В связи с неудовлетворительным состоянием полости рта обследуемых пациентов на фоне ЛТ: снижением саливации, ухудшением гигиенического состояния полости рта и снижением показателей минерализации твёрдых тканей зуба – был предложен алгоритм саногенетической реабилитации полости рта, который включал в себя:

1. Гигиеническую обработку зубов, которую проводили только под контролем АПК «ИнСпектр» с демонстрацией результатов (на этапе обучения) пациентам на дисплее компьютера (наглядность представления результатов и побудительный мотив).

2. Обучение индивидуальной гигиене полости рта, включающее использование зубной щётки (Sensitive Soft), пасты (Bio Repair Fast Sensitive Repair), ирригатора, зубной нити (Oral-b).

3. Применение реминерализующих средств (гель Rocs medical minerals) сразу после чистки зубов два раза в день.

4. Применение эффективных средств стимуляции саливации (преимущественно пищевых: соленья, квашеная капуста, лимонный сок и др. в умеренном количестве – перед и/или во время еды).

5. Применение антисептических средств, преимущественно растительного происхождения, гидромассаж дёсен и зубодесневых карманов перед и после еды, санацию полости рта, поливитамины антиоксидантной группы и минералы (кальцийсодержащие препараты), щадящую высококалорийную диету.

6. В рамках междисциплинарного подхода к лечению пациентов радиологам рекомендовано применять схемы лечения, исключаящие облучение слюнных желёз (или применять щадящий режим для полей облучения, включающих околоушную слюнную железу).

Представленный методологический подход логически вытекает из полученных нами данных и обзора литературы и был предложен врачам-

стоматологам, онкологам, радиологам, диетологам (в рамках междисциплинарного подхода) и пациентам. Двадцать пациентов основной группы выразили согласие пройти предлагаемое лечение в составе комплексной терапии.

На 1-й день исследования у пациентов основной группы с применением профилактических мер и без них статистически значимых отличий раман-флюоресцентных характеристик поверхности твёрдых тканей зубов не выявлено во всех трёх локализациях (экватор, пришеечная область, режущий край). В то же время у всех пациентов после проведения лучевой терапии на 15-й и 30-й дни исследования выявлено статистически значимое снижение уровня минерализации поверхности твёрдых тканей зуба (по интенсивности Рамана) и повышение уровня флюоресценции во всех трёх локализациях. Кроме того, на 15-й и 30-й дни исследования были выявлены статистически значимые различия в уровне флюоресценции между группами с применением профилактических мер и без них во всех трёх областях (таблица 30). Это свидетельствует об эффективности предложенного нами способа профилактики.

Для анализа динамики состояния гигиены полости рта у всех пациентов на 1, 15 и 30-й день после лучевой терапии был определён интегрально выраженный индекс гигиенического состояния полости рта на основе применения раман-флюоресцентной технологии (таблица 31).

Таблица 30 – Усреднённые интегральные показатели спектральных характеристик минерализации твёрдых тканей зубов и их флюоресценции у пациентов основной группы с применением предложенного метода профилактики (20 пациентов) и без (20 пациентов) по дням исследования

Локализация измерения	День	Интенсивность Рамана, относительные единицы, Мср.		p, критерий Манна – Уитни	Интенсивность флюоресценции в максимуме, относительные единицы		p, критерий Манна – Уитни
		С профилактикой	Без профилактики		С профилактикой	Без профилактики	
Режущий край	1-й	y = 408,25 ± 22,75	y = 414,70 ± 8,02	0,336	y = 4677,20 ± 11,96	y = 4676,80 ± 11,99	0,922
		x = 963 см ⁻¹					
	15-й	y = 288,70 ± 20,77	y = 288,70 ± 12,34	0,350	y = 4773,45 ± 13,05	y = 4792,50 ± 12,03	< 0,001
		x = 963 см ⁻¹					
	30-й	y = 274,55 ± 21,02	y = 271,20 ± 13,07	0,155	y = 5163,35 ± 13,39	y = 5246,10 ± 20,02	< 0,001
		x = 963 см ⁻¹					
p, критерий Фридмана		< 0,001	< 0,001	–	< 0,001	< 0,001	–
Экватор	1-й	y = 460,65 ± 23,39	y = 460,70 ± 10,76	0,314	y = 4875,05 ± 13,02	y = 4874,65 ± 12,32	0,935
		x = 963 см ⁻¹					
	15-й	y = 339,70 ± 20,91	y = 336,35 ± 12,44	0,623	y = 4970,60 ± 11,44	y = 4990,20 ± 13,39	< 0,001
		x = 963 см ⁻¹					
	30-й	y = 318,30 ± 22,14	y = 312,90 ± 12,77	0,187	y = 5066,95 ± 11,60	y = 5117,55 ± 16,66	< 0,001
		x = 963 см ⁻¹					
p, критерий Фридмана		< 0,001	< 0,001	–	< 0,001	< 0,001	–
Пришеечная область	1-й	y = 270,05 ± 10,81	y = 270,55 ± 7,94	0,302	y = 5362,70 ± 8,56	y = 5360,10 ± 4,47	0,348
		x = 963 см ⁻¹					
	15-й	y = 256,65 ± 10,53	y = 253,20 ± 7,70	0,892	y = 5457,45 ± 6,42	y = 5476,05 ± 5,07	< 0,001
		x = 963 см ⁻¹					
	30-й	y = 242,40 ± 11,24	y = 235,70 ± 8,37	0,208	y = 5553,55 ± 10,39	y = 5604,35 ± 9,21	< 0,001
		x = 963 см ⁻¹					
p, критерий Фридмана		< 0,001	< 0,001	–	< 0,001	< 0,001	–

Таблица 31 – Усреднённые показатели интегрально выраженного индекса гигиенического состояния полости рта у основной группы с применением предложенного метода профилактики (20 пациентов) и без (20 пациентов) по дням исследования

День	Интегрально выраженный индекс гигиенического состояния полости рта		p, критерий Манна – Уитни
	С профилактикой	Без профилактики	
1-й	33,94 ± 7,29	36,07 ± 1,02	0,705
15-й	45,29 ± 6,04	54,12 ± 0,73	<0,001
30-й	54,70 ± 5,00	67,08 ± 0,52	<0,001
p, критерий Фридмана	<0,001	<0,001	—

На 1-й день исследования интегрально выраженный индекс гигиенического состояния полости рта в группах пациентов с применением профилактических мер и без них статистически значимо не отличался. На 15-й и 30-й дни исследования у всех пациентов выявлено статистически значимое повышение интегрально выраженного индекса гигиенического состояния полости рта. В группе пациентов, где проводилась профилактика, рост менее выражен, чем в группе без профилактики, различия статистически значимы. На 1-й день исследования гигиеническое состояние полости рта было удовлетворительным в обеих группах; на 15-й день в группе с проведением профилактики уровень остался удовлетворительным, тогда как у пациентов без профилактики снизился до неудовлетворительного. На 30-й день уже в обеих группах уровень был неудовлетворительным. Таким образом, после проведения лучевой терапии у пациентов, которым применялся предложенный нами метод профилактики, отмечено статистически значимо меньшее ухудшение интегрально выраженного индекса гигиенического состояния полости рта.

Из представленных результатов объективно и наглядно следует саногенетическая направленность предложенного нами алгоритма профилактики процессов деминерализации твёрдых тканей зуба и повышения уровня гигиены ротовой полости у пациентов с ЗНО ЧЛО на этапах лучевой терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, осложнения, связанные с воздействием ионизирующего излучения, являются нежелательной, но в то же время неотъемлемой частью комбинированного лечения злокачественных новообразований челюстно-лицевой области. Одними из наиболее часто встречающихся осложнений облучения считаются: ксеростомия (с понижением секреторной функции слюнных желёз и снижением количества слюны), ухудшение уровня гигиены ротовой полости, появление чувствительности зубов в ответ на раздражители, быстрое разрушение зубов.

В то же время, учитывая современные аспекты стоматологического статуса пациентов, стоит отметить, что наиболее встречаемым у жителей России стоматологическим заболеванием считается кариес. Основную роль в возникновении процесса играет неудовлетворительное качество самостоятельного ухода пациентов за полостью рта, что приводит к ухудшению уровня гигиены [123]. Наиболее перспективным методом профилактики кариеса до сих пор считается качественная домашняя и профессиональная гигиена полости рта.

Имеющиеся научные исследования показывают возможность применения средств индивидуальной гигиены полости рта для профилактики развития кариеса, поддержания уровня минерализации твёрдых тканей зубов и проницаемости эмали. Вещества в растворённом виде могут преодолевать осмотическое давление, которое считается основой поддержания равенства процессов деминерализации и реминерализации твёрдых тканей зуба. На эти процессы большое влияние оказывает ротовая жидкость (слюна) как среда, содержащая вещества, пригодные для дальнейшего поступления в твёрдые ткани зуба [52, 74]. В то же время имеется запрос на неинвазивную единовременную диагностику изменения уровня минерализации, гигиены полости рта и влияния на эти процессы средств гигиены.

Таким образом, считается актуальным исследование факторов, оказывающих влияние на минерализацию твёрдых тканей зубов: ротовой жидкости (слюны), препаратов для реминерализации твёрдых тканей и индивидуальной гигиены полости рта. Подобные аспекты всё ещё недостаточно полно освещены в литературе. При этом, по данным научных исследований, одной из основных профилактических мер считается грамотная ежедневная индивидуальная гигиена полости рта [60, 62] и реминерализирующая терапия [127]. Этот вопрос с позиций представленной научной работы приобретает особую актуальность, так как без его решения крайне трудно оценивать роль и патогенетическое воздействие лучевого фактора на стоматологический статус пациентов с ЗНО ЧЛО. В качестве инновационного подхода к решению указанной проблемы как в норме, так и при патологии (лучевое воздействие на ткани ЧЛО у пациентов со злокачественными новообразованиями данной локализации) мы использовали современные отечественные технологии – раман-флюоресцентную диагностику.

В настоящее время раман-флюоресцентная спектроскопия реализована в аппаратно-программном комплексе «ИнСпектр», благодаря которому имеется возможность проведения анализа экспресс-методом субстанций различной природы (органических и неорганических). В ходе работы без специальной подготовки происходит запись спектров, рамановских и люминесцентных линий, которые считаются уникальными для каждой субстанции, что позволяет в дальнейшем сравнивать их между собой.

Суть метода заключается в регистрации фотонов, испускаемых атомами при переходе из электронно-возбуждённого в основное состояние. Возбуждение атомов, как правило, происходит при поглощении ими квантов лазерного излучения. Затем атомы переходят в основное состояние, при этом испускаются кванты светового излучения. Данный процесс получил название флюоресценции (позволяет определять пролиферативную активность клеток, микробов, тип их метаболизма, концентрацию) [114]. Колебательные движения атомов и молекул в кристаллической решётке – рамановские показатели спектральных характеристик исследуемых объектов. Эти рамановские показатели строго

специфично и однозначно характеризуют исследуемый объект (например, гидроксипатит эмали зуба – рамановские пики на спектре люминесценции). То есть интегрально исследуемый раман-флюоресцентный спектр отражает как гигиеническое состояние биотопа полости рта (интенсивность флюоресценции линейна концентрации микробного фактора), так и состояние минерализации (рамановские пики линейны концентрации гидроксипатита) при одномоментной их регистрации.

С помощью описанного выше АПК «ИнСпектр» были произведены измерения минерализации поверхности твёрдых тканей зуба, оценено гигиеническое состояние биотопов полости рта (при одномоментной экспресс-регистрации). Для осуществления более разностороннего анализа уровня гигиенического состояния было произведено деление полости рта на сектора – биотопы. Отличительной особенностью нашей работы является исследование не только поверхности зубов, как в большинстве применяемых индексов гигиены полости рта, но и всех остальных биотопов полости рта. До сих пор не предложено метода, позволяющего быстро, а главное – точно и объективно, в цифровом виде, «по месту» произвести оценку гигиенического состояния ротовой полости. Это связано с тем, что методы гигиенической экспресс-оценки, используемые в стоматологии, основываются в основном на наличии зубного налёта (содержит в основном элиминированные, а не вегетирующие микробные клетки, являющиеся основной причиной возникновения кариеса). Как известно, гигиеническое состояние полости рта определяется в основном по наличию микрофлоры, а у различных биотопов рта микрофлора различна (биотоп слюны, твёрдого нёба, мягкого нёба, языка, зубов, щёк, дёсен и губ) [5]. Именно поэтому для того, чтобы интегрально и объективно оценить гигиеническое состояние полости рта, необходимо учитывать гигиеническое состояние всех перечисленных выше биотопов, особенно у пациентов с ЗНО ЧЛО, имеющих полиморфную картину поражения слизистой оболочки полости рта, особенно на этапах лучевой терапии. На основе полученных показателей интенсивности флюоресценции (которая линейно зависит от концентрации микробных аэробно-

анаэробных ассоциаций) с использованием специального программного продукта для расчёта мы экспрессно определяли интегральный индекс гигиенического состояния полости рта. В то же время ценна возможность определения отдельных индексов по каждому биотопу, благодаря чему можно выявить наиболее уязвимый к действию микрофлоры биотоп, который требует дальнейшего лечения с целью профилактики осложнений.

Объективно доказано, что предложенная методика является клинически пригодной, полученные результаты могут быть использованы для диагностики и/или выбора оптимального пути лечения. Полученные индексы универсальны: это означает, что их можно сравнивать между собой, проводить скрининг и мониторинг – это позволяет врачу проследить путь саногенетической реабилитации полости рта (нормализации гигиенического состояния полости рта), оценивать эффективность средств гигиенического ухода за ртом, минерализацию поверхности зубов и другие параметры, пользуясь полученными данными. Данный метод мы и использовали для оценки гигиенического состояния полости рта и минерализации поверхности твёрдых тканей зуба у пациентов со злокачественными новообразованиями ЧЛО.

На основе применения лазерных технологий (раман-флюоресцентная составляющая) предложены новые экспресс-методики одномоментной и/или последовательной объективной оценки гигиенического состояния полости рта и минерализации поверхности твёрдых тканей зуба у пациентов с ЗНО ЧЛО. Предложенные медицинские технологии подтвердили свою эффективность и объективность как в условиях моделирования *in vitro*, так и непосредственно в клинике. Объективно, с помощью количественных цифровых спектральных технологий, выявлены и исследованы закономерности гигиенического состояния полости рта, негативного воздействия средств гигиенической чистки зубов на минерализацию поверхности твёрдых тканей зуба у указанной группы пациентов (существенное снижение); продемонстрировано эффективное применение раман-флюоресцентных технологий для оценки саногенетического воздействия минерализирующей терапии как в условиях *in vitro*, так

и непосредственно в клинике у пациентов со злокачественными новообразованиями полости рта на фоне лучевой терапии. Именно проведённые модельные исследования *in vitro* позволили сформулировать алгоритм диагностики и лечения патогенетических проявлений указанных факторов у пациентов, получающих лучевую терапию.

Показано, что у данной категории пациентов: имеющих злокачественные новообразования ЧЛО и получающих лучевую терапию – гигиеническая чистка зубов (для профилактики их разрушения) должна, по-видимому, проводиться в комплексе с реминерализирующей терапией, с применением антисептических средств, активаторов функции слюноотделения и применением щадящей лучевой терапии, минимизирующей воздействие на слюнную железу. Это связано с тем, что на фоне лучевой терапии показатели слюноотделения существенно и статистически значимо уменьшаются, а показатели микробной составляющей слюны (по данным флюоресцентной диагностики), наоборот, увеличиваются. Всё это свидетельствует, что основным фактором, приводящим к нарушению минерализации твёрдых тканей зуба (дисбалансу), у пациентов с ЗНО ЧЛО на фоне лучевой терапии является количественное снижение реминерализирующей компоненты полости рта, увеличение микробной составляющей (биотоп слюны, зубов, языка, твёрдого нёба) в дополнение к негативному деминерализирующему действию средств гигиены (зубных щёток) при недостаточном реминерализирующем действии зубных паст. Именно поэтому, как объективно показано в исследовании, у пациентов данной группы после чистки зубов саногенетически необходимо применять реминерализирующие препараты.

Представленный методологический подход представляется наиболее целесообразным и имеющим профилактическую направленность для пациентов с ЗНО ЧЛО, особенно на этапах лучевой терапии. Для визуализации и объективизации указанных реабилитационных мероприятий необходимо (что объективно показано в представленной научно-клинической работе) использовать раман-флюоресцентные технологии. Реализация непосредственно

в условиях клиники разработанных методик позволит повысить качество жизни пациентов и существенно снизить негативные последствия лучевой терапии.

Данный метод может быть использован также при исследовании и применении зубных паст, поскольку позволяет регистрировать изменение гигиенического состояния полости рта до и после чистки, при этом мы получаем абсолютные значения, что позволяет их сравнивать и саногенетически корректировать.

Считаем необходимым ещё раз подчеркнуть важное значение следующих положений проведённого исследования: минерализирующий потенциал слюны является, по-видимому, важнейшей саногенетической реабилитационной системой. При этом преимущественное развитие кариеса в пришеечной области патогенетически определяется значительно сниженной минерализацией зубов различных функциональных групп в этой области и существенной её бактериальной обсеменённостью (при прочих равных условиях). В то же время в ходе работы была показана высокая эффективность средств для реминерализирующей терапии.

Таким образом, полученные в ходе работы данные демонстрируют возможность применения раман-флюоресцентной спектроскопии для оценки уровня гигиены полости рта и минерализации поверхности твёрдых тканей зубов у пациентов на фоне проведения лучевой терапии.

Была показана необходимость усовершенствования существующих методов гигиенической обработки зубов путём дополнения средствами реминерализации твёрдых тканей зубов.

Раман-флюоресцентные технологии, работающие в режиме онлайн по принципу обратной связи, позволяют, по-видимому, своевременно выявлять указанные изменения; их можно так же своевременно купировать под контролем указанных технологий с помощью минерализирующих и антимикробных препаратов (антисептиков и др.).

Продemonстрировано, что на фоне лучевой терапии в наибольшей степени неудовлетворительные результаты показывали биотоп зубов, биотоп дёсен

и биотоп слюны; это свидетельствует, что данные биотопы являются факторами риска возникновения и развития заболеваний и процессов микробной природы, особенно в условиях лучевой терапии пациентов с ослабленным иммунитетом (местным и общим, специфическим и неспецифическим). Помимо своей уязвимости, эти биотопы зачастую являются основными источниками микробной активности полости рта в целом у пациентов с ЗНО ЧЛО в условиях лучевой терапии.

Полученные раман-флюоресцентные оцифрованные индексы объективны, удобны и наглядны как для дальнейшего использования в клинике, так и для понимания самим пациентом.

Предложенный способ не требует дополнительных материалов, кроме удобного портативного переносного программно-аппаратного комплекса.

Полученные в ходе работы результаты позволили нам прийти к следующему заключению: технологии, основанные на раман-флюоресцентной спектроскопии, позволяют одновременно в цифровом виде оценивать уровень минерализации поверхности твёрдых тканей зубов, уровень гигиены ротовой полости, в том числе отдельно в каждом из биотопов, в норме и в результате воздействия методов лучевой терапии у пациентов с ЗНО ЧЛО.

Таким образом, считается перспективным применение исследуемой раман-флюоресцентной медицинской технологии для анализа уровня минерализации поверхности твёрдых тканей зубов у пациентов со злокачественными новообразованиями челюстно-лицевой области на фоне проведения лучевой терапии. Следовательно, необходимо дальнейшее исследование раман-флюоресцентных технологий.

Подводя итоги, отметим, что комбинация применения рамановского и флюоресцентного излучения, позволяя исследовать характеристики твёрдых тканей зубов и имеющихся зубных отложений, является пригодной для создания новых методов оценки уровня гигиенического состояния полости рта, методов гигиенической обработки зубов, особенно у пациентов после лучевой терапии по причине злокачественных новообразований челюстно-лицевой области.

Их особенностью является снижение уровня выделяемой ротовой жидкости (слюны) и, как следствие, ухудшение уровня гигиены ротовой полости с повышением риска развития кариеса (пришеечного).

Перспективность полученных результатов состоит в использовании аппаратно-программного комплекса «ИнСпектр», разработке новых подходов к профилактике изменений эмали зубов, обусловленных облучением, у пациентов, имеющих злокачественные новообразования челюстно-лицевой области, на этапах лечения и реабилитации.

ВЫВОДЫ

1. Разработана новая методика применения раман-флюоресцентной спектроскопии для исследования минерализации поверхности твёрдых тканей зубов в норме и под воздействием химических и физических факторов.

2. Разработан, экспериментально обоснован и клинически подтверждён новый основанный на раман-флюоресцентной спектроскопии клинический метод анализа изменения уровня минерализации поверхности твёрдых тканей зубов под лучевым воздействием.

3. Показано, что лучевая терапия существенно ухудшает гигиеническое состояние полости рта, способствует снижению минерализации поверхности твёрдых тканей зубов (в зависимости от их анатомо-топографических особенностей: в меньшей степени в области экватора и режущего края зуба, в большей – шейки зуба, особенно у пациентов, подвергающихся лучевой терапии). Выявлена прямая взаимосвязь между уровнем гигиены и уровнем минерализации поверхности твёрдых тканей зубов у пациентов, получающих лучевую терапию.

4. Разработан и клинически апробирован комплексный метод саногенетической реабилитации и профилактики нарушений гигиенического состояния полости рта и минерализации поверхности твёрдых тканей зуба для пациентов со злокачественными новообразованиями челюстно-лицевой области, позволяющий существенно сдерживать развитие негативных проявлений дисбиоза полости рта и деминерализации поверхности твёрдых тканей зуба.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

В связи с неудовлетворительным состоянием полости рта у обследуемых пациентов на фоне лучевой терапии: снижением саливации, ухудшением гигиенического состояния полости рта и снижением уровня минерализации поверхности твёрдых тканей зуба – предложен алгоритм саногенетической реабилитации, который включает в себя следующие пункты:

1. В качестве побудительного мотива на этапе обучения гигиеническую чистку зубов рекомендуется проводить только под контролем аппаратно-программного комплекса «ИнСпектр» с демонстрацией результатов пациентам на дисплее компьютера не менее 1 раза в день.

2. Для стабилизации процессов и снижения негативных эффектов рекомендовано применение реминерализирующих средств сразу после чистки зубов 2 раза в день (для мотивации пациентов также возможно под объективным контролем рамановской спектроскопии на этапе обучения).

3. Необходимо ввести в состав комплексной терапии эффективные средства стимуляции саливации (преимущественно пищевые: соленья, квашеную капусту, лимонный сок и др. в умеренном количестве перед и/или во время еды) и в обязательном порядке – реминерализирующие средства (аппликационно кальцийсодержащие пластинки 2–3 раза в день).

4. При проведении лучевой терапии применять щадящие, исключаящие слюнную железу поля облучения или щадящие дозы её вынужденного облучения.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АПК – аппаратно-программный комплекс

ЗНО – злокачественные новообразования

КДРТ – короткодистанционная рентгенотерапия

ЛТ – лучевая терапия

РЕМ – реминерализирующий (препарат)

СОД – суммарная общая доза

СОПР – слизистая оболочка полости рта

ЧЛО – челюстно-лицевая область

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аванесов, А. М. Оценка эффективности конусно-лучевой компьютерной томографии в диагностике осложнений лучевой терапии опухолей челюстно-лицевой области / А. М. Аванесов, Ю. Г. Седов // Фундаментальные исследования. – 2015. – Т. 1. – № 1. – С. 13–16.
2. Александров, М. Т. Обоснование применения эффекта гигантского рамановского рассеяния для идентификации основных возбудителей гнойно-воспалительных процессов челюстно-лицевой области / М. Т. Александров, Э. Г. Маргарян // Стоматология. – 2018. – Т. 97. – № 1. – С. 27–32.
3. Анисимова, И. В. Онкологическая настороженность в практике врача-стоматолога / И. В. Анисимова // Институт стоматологии. – 2009. – № 4. – С. 52–53.
4. Арутюнов, А. С. Комплексный подход к реабилитации пациентов с челюстно-лицевыми дефектами / А. С. Арутюнов, И. С. Кицул, И. Ю. Лебедев // Вопросы челюстно-лицевой, пластической хирургии, имплантологии и клинической стоматологии. – 2011. – № 5–6. – С. 36–41.
5. Атлас по медицинской микробиологии, вирусологии и иммунологии : учебное пособие для студентов медицинских вузов / под ред. А. А. Воробьева, А. С. Быкова. – Москва : Медицинское информационное агентство, 2003. – 236 с. : ил. – ISBN 5-89481-136-8.
6. Ахметьянов, А. Ш. Лучевые осложнения у больных злокачественными новообразованиями челюстно-лицевой области на фоне дисплазии соединительной ткани (стоматологические аспекты, профилактика и лечение) : специальность 14.01.14 «Стоматология» : автореферат диссертации на соискание учёной степени кандидата медицинских наук / Ахметьянов Артур Шамильевич ; Омская государственная медицинская академия. – Омск, 2009. – 22 с.
7. Бадиков, В. Д. Микробиологические основы антимикробной терапии инфекционных заболеваний / В. Д. Бадиков. – Санкт-Петербург, 2005. – 183 с.

8. Беляков, Г. И. Изучение влияния лучевой терапии на минерализацию твёрдых тканей зубов, саливацию и уровень гигиены полости рта методом раман-флюоресценции / Г. И. Беляков, Н. С. Нуриева, Д. А. Тезиков // Проблемы стоматологии. – 2024. – Т. 20. – № 2. – С. 55–60.

9. Беляков, Г. И. Применение метода раман-флюоресценции для изучения воздействия химических, физических и лучевых факторов на минерализацию твёрдых тканей зубов / Г. И. Беляков, Н. С. Нуриева, Д. А. Тезиков // Пермский медицинский журнал. – 2024. – Т. 41. – № 4. – С. 111–121.

10. Беляков, Г. И. Применение раман-флюоресцентной спектроскопии для выявления факторов, влияющих на минерализацию поверхности твёрдых тканей зубов на этапах лучевой терапии / Г. И. Беляков, Н. С. Нуриева // Проблемы стоматологии. – 2025. – Т. 21. – № 1. – С. 71–79.

11. Беляков, Г. И. Раман-флюоресцентная характеристика поверхности твёрдых тканей зубов в зависимости от длительности проведения гигиены полости рта у пациентов, получающих лучевую терапию / Г. И. Беляков, Н. С. Нуриева // Проблемы стоматологии. – 2024. – Т. 20. – № 4. – С. 72–77.

12. Борисова, Э. Г. Особенности микроциркуляции в слизистой оболочке полости рта при хроническом рецидивирующем афтозном стоматите и при сочетании хронического афтозного стоматита с гальванозом / Э. Г. Борисова, А. А. Комова, Е. А. Никитина // Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке». – 2018. – Т. 20. – № 6. – С. 38–42.

13. Боровикова, А. Д. Стоматологический статус пациента с онкопатологией полости рта в контексте развития постлучевых осложнений / А. Д. Боровикова. – Текст : непосредственный // Актуальные проблемы современной медицины и фармации – 2017: сборник материалов LXXI Международной научно-практической конференции студентов и молодых учёных, Минск, 17–19 апреля 2017 г. / под ред. А. В. Сикорского, О. К. Дорониной. – Минск : БГМУ, 2017. – С. 1274–1276.

14. Буляков, Р. Т. Клиническая оценка состояния тканей пародонта после консервативного лечения хронического генерализованного пародонтита тяжёлой

степени с применением методов разрушения биоплёнки / Р. Т. Буляков, Р. И. Сабитова, О. А. Гуляева // Пародонтология. – 2015. – Т. 20. – № 1 (74). – С. 68–77.

15. Вагнер, В. Д. Онкологическая настороженность в практике врача-стоматолога / В. Д. Вагнер, П. И. Ивасенко, И. В. Анисимова. – Москва : Медицинская книга, 2010. – 141 с. – ISBN 978-5-86093-411-5.

16. Важенин, А. В. Наиболее часто встречающиеся сочетания полинеоплазий после химиолучевого лечения / А. В. Важенин, Н. А. Шаназаров, Е. Л. Шунько // Паллиативная медицина и реабилитация. – 2016. – № 3. – С. 35–38.

17. Важенин, А. В. Эпидемиологические особенности онкологической ситуации и показатели состояния онкологической помощи населению в Челябинской области в 2017 году / А. В. Важенин, А. С. Доможирова, И. А. Аксенова. – Челябинск : Типография «Фотохудожник», 2018. – 90 с.

18. Васильев, А. Ю. Лучевая диагностика в стоматологии / А. Ю. Васильев, Ю. И. Воробьев, В. П. Трутень. – Москва : Медика, 2007. – 496 с. – ISBN 978-5-98495-007-3.

19. Возможности и перспективы применения раман-флюоресцентной диагностики в стоматологии / М. Т. Александров, В. И. Кукушкин, Э. Г. Маргарян [и др.] // Российский стоматологический журнал. – 2018. – Т. 22. – № 1. – С. 4–11.

20. Галстян, И. А. Местные лучевые поражения и их отдалённые последствия / И. А. Галстян, Н. М. Надежина // Медицина труда и промышленная экология. – 2017. – № 9. – С. 42–43.

21. Галченко, Л. И. Ведение больных при лучевой терапии / Л. И. Галченко, Н. А. Москвина // Альманах сестринского дела. – 2014. – Т. 7. – № 1. – С. 23–29.

22. Герасимова, Л. П. Особенности стоматологического статуса у пациентов с кератозами слизистой оболочки рта / Л. П. Герасимова, Т. С. Чемикосова, М. Н. Вильданов // Медицинский вестник Башкортостана. – 2014. – Т. 9. – № 6. – С. 47–50.

23. Гетьман, А. Д. Клинико-лабораторная характеристика состояния слюнных желёз и органов полости рта у больных, получавших лучевое лечение

по поводу злокачественных опухолей головы и шеи : специальность 14.00.21 «Стоматология» : автореферат диссертации на соискание учёной степени кандидата медицинских наук / Гетьман Алексей Дмитриевич ; Уральская государственная медицинская академия. – Екатеринбург, 2006. – 32 с.

24. Глобальное бремя онкологических заболеваний растёт параллельно с ростом потребности в услугах. – Текст: электронный // Всемирная организация здравоохранения [сайт]. – Дата публикации: 01.02.2024. – URL: <https://www.who.int/ru/news/item/01-02-2024-global-cancer-burden-growing--amidst-mounting-need-for-services> (дата обращения: 01.03.2024).

25. Гудь, В. Н. Электрофизические свойства радиационно-облучённых плёнок аморфных полимеров / В. Н. Гудь, Б. С. Колупаев, Е. В. Малиновский // Электронная обработка материалов. – 2012. – Т. 48. – № 2. – С. 67–71.

26. Джумаев, М. Г. Гиперфракционированная лучевая терапия больных местнораспространённым плоскоклеточным раком слизистой оболочки органов полости рта / М. Г. Джумаев // Опухоли головы и шеи. – 2011. – № 2. – С. 27–31.

27. Дмитриева, Е. Ф. Лучевой кариес: клиническая картина, вопросы лечения / Е. Ф. Дмитриева, Н. С. Нуриева // Проблемы стоматологии. – 2014. – № 2. – С. 9–12.

28. Екшембеева, А. Р. Результаты лечения пациентов, страдающих местнораспространённым орофарингеальным раком, с использованием лучевой терапии с модулированной интенсивностью дозы излучения / А. Р. Екшембеева // Онкологический журнал. – 2015. – Т. 9. – № 1 (33). – С. 69–76.

29. Жарков, О. А. Хирургическое лечение больных раком слизистой оболочки полости рта после ранее проведённой лучевой терапии / О. А. Жарков, С. П. Федотенко, С. Б. Алиева // Сибирский онкологический журнал. – 2010. – № 3. – С. 64–65.

30. Жидовинов, А. В. Исследование локальных адаптационных реакций при лучевой терапии пациентов с дефектами челюстно-лицевой области со съёмными ортопедическими конструкциями / А. В. Жидовинов // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 6. – С. 60.

31. Жукова, Н. А. Профилактика развития остеонекрозов челюстей при проведении хирургических стоматологических вмешательств у пациентов со злокачественными новообразованиями в анамнезе / Н. А. Жукова, А. Ю. Дробышев, А. Г. Волков // Голова и шея. – 2015. – № 4. – С. 61–62.

32. Заболевания полости рта у пациентов, проживающих в зонах радиоактивного загрязнения / А. В. Севбитов, Н. А. Яблокова, М. Ю. Кузнецова [и др.] // Dental Forum. – 2014. – № 4. – С. 87–88.

33. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. – Москва : МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. – 250 с. : ил. – ISBN 978-5-85502-243-8.

34. Зурначян, А. А. Лучевые поражения слизистой оболочки полости рта после радиотерапии: подходы к профилактике и лечению / А. А. Зурначян // Казанский медицинский журнал. – 2015. – Т. 96. – № 3. – С. 397–400.

35. Иванкова, В. С. Проблемы резистентности опухолей в радиационной онкологии (клинические и радиобиологические аспекты) / В. С. Иванкова, Э. А. Дёмина. – Киев : Здоровья, 2012. – 192 с.

36. Иванова, О. В. Клиническое значение лактоферрина слюны в индивидуальном прогнозировании осложнений при санации полости рта больных с местнораспространённым раком слизистой полости рта / О. В. Иванова, В. М. Иванов, М. В. Шейкин // Вестник новых медицинских технологий. – 2014. – Т. 21. – № 3. – С. 82–84.

37. Инновационные лазерные флуоресцентные биотехнологии и их применение для анализа жизнедеятельности микрофлоры полости рта / Г. Л. Геворков, М. Т. Александров, В. Ф. Прикулс [и др.] // Стоматология для всех. – 2008. – № 4. – С. 22–24.

38. Интенсивность и эффективность химиолучевой терапии местнораспространённого плоскоклеточного рака глотки и полости рта / С. Б. Алиева, И. А. Задеренко, Т. Н. Борисова [и др.] // Опухоли головы и шеи. – 2021. – Т. 11. – № 2. – С. 25–30.

39. Инфракрасная спектроскопия ротовой жидкости как метод ранней диагностики воспалительных заболеваний пародонта у детей / О. А. Сметанина, Л. Н. Казарина, А. С. Гордцов [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 6. – С. 207.

40. Ипполитов, Ю. А. Оценка поведения нелинейной динамической системы микроциркуляторного русла тканей пародонта в фазовом пространстве при диагностике методом лазерной доплеровской флоуметрии / Ю. А. Ипполитов, В. В. Коровкин, А. Н. Коровкина // Вестник новых медицинских технологий. – 2015. – № 2. – С. 23.

41. Караков, К. Г. Эффект клинических и медико-организационных аспектов при лечении постлучевых стоматитов препаратами серебра / К. Г. Караков, С. Н. Каракова, Э. Э. Хачатурян // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 6. – С. 180.

42. Клинико-лабораторная оценка эффективности комплексного лечения пациентов с дефектами зубных рядов / Т. Ф. Данилина, В. Е. Сафронов, А. В. Жидовинов [и др.] // Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке». – 2008. – Т. 10. – № 4. – С. 607–609.

43. Клиническая оценка результатов антиоксидантной терапии пациентов, подвергнувшихся лучевой и химиотерапии по поводу онкологических заболеваний полости рта / Э. Г. Борисова, А. М. Ковалевский, Л. П. Полевая [и др.] // Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке». – 2017. – Т. 19. – № 9. – С. 29–33.

44. Комбинированное лечение злокачественных новообразований головы и шеи с реконструктивно-пластическими оперативными вмешательствами / Е. Л. Чойнзонов, В. А. Новиков, М. Р. Мухамедов [и др.] // Вопросы онкологии. – 2015. – Т. 61. – № 4. – С. 602–606.

45. Комплексное лечение опухолей орофарингеальной зоны / Д. Ю. Семин, В. С. Медведев, Ю. С. Мардынский [и др.] // Радиация и риск (Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра). – 2010. – Т. 19. – № 4. – С. 72–79.

46. Короленкова, М. В. Особенности стоматологического лечения детей, получавших противоопухолевую химио- и лучевую терапию: анализ серии клинических случаев / М. В. Короленкова, Г. А. Надточий // Клиническая стоматология. – 2016. – № 2 (78). – С. 10–13.

47. Короленкова, М. В. Пороки развития зубов у детей после химиолучевого лечения / М. В. Короленкова // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. – 2015. – Т. 26. – № 1. – С. 63–68.

48. Кочурова, Е. В. Местные осложнения при лучевом и химиотерапевтическом лечении пациентов с плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта / Е. В. Кочурова, А. А. Муханов // Вопросы онкологии. – 2018. – Т. 64. – № 2. – С. 166–170.

49. Кулаков, А. А. Ортопедическое лечение онкологических больных с дефектами в области ротоглотки / А. А. Кулаков, В. М. Чучков, А. М. Мудунов // Сибирский онкологический журнал. – 2016. – Т. 15. – № 1. – С. 90–91.

50. Курпешев, О. К. Комбинированное лечение больных раком полости рта с использованием «условно-динамического» режима фракционирования лучевой терапии и локо-регионарной гипертермии / О. К. Курпешев, Ю. С. Мардынский, С. А. Максимов // Сибирское медицинское обозрение. – 2011. – № 1 (67). – С. 80–84.

51. Лазерные раман-флуоресцентные медицинские технологии в стоматологии – от эксперимента к клинике / М. Т. Александров, А. С. Утюж, В. Н. Олесова [и др.] ; под ред. М. Т. Александрова. – Москва : КнигИздат, 2020. – 160 с.

52. Леонтьев, В. К. Профилактика стоматологических заболеваний / В. К. Леонтьев, Г. Н. Пахомов. – Москва : КМК-ИНВЕСТ, 2006. – 416 с. : ил. – ISBN 5-9900267-2-2.

53. Медведева, Е. А. Мероприятия по профилактике заболеваний твёрдых тканей зубов у лиц, проживающих в районах радиоактивного загрязнения / Е. А. Медведева, Ю. М. Федотова, А. В. Жидовинов // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2015. – № 12-1. – С. 79–82.

54. Местные лучевые повреждения после лучевого и комбинированного лечения злокачественных новообразований области головы и шеи / П. А. Исаев, В. С. Медведев, В. В. Пасов [и др.] // Радиация и риск. – 2010. – Т. 19. – № 4. – С. 30–44.

55. Методические рекомендации по микробиологической диагностике раневых инфекций в лечебно-диагностических учреждениях армии и флота / В. М. Добрынин, И. А. Добрынина, В. В. Кацалуха [и др.]. – Санкт-Петербург, 1999. – 75 с.

56. Микробиологическая оценка эффективности применения гигиенических средств после ортопедического лечения / О. С. Тарико, С. Е. Жолудев, З. С. Науменко [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2010. – № 8 (73). – С. 29–32.

57. Микробиологические и клинические характеристики дисбиотического состояния полости рта / Т. Л. Рединова, Л. А. Иванова, О. В. Мартюшева [и др.] // Стоматология. – 2009. – № 6. – С. 12–18.

58. Микробиоценоз основных биотопов полости рта у пациентов с карциномой языка на этапах комплексного лечения / С. Н. Лебедев, В. В. Богатов, В. М. Червинец [и др.] // Стоматология. – 2015. – Т. 94. – № 1. – С. 30–34.

59. Михайлова, В. В. Динамика изменений микроциркуляции слизистой оболочки полости рта у пациентов с парестезией в процессе ортопедического стоматологического лечения / В. В. Михайлова, Д. А. Либих // Пародонтология. – 2014. – № 3 (72). – С. 51–53.

60. Михейкина, Н. И. Анализ показателей состояния органов и тканей полости рта кариесрезистентных и кариесподверженных лиц в динамике профилактических мероприятий / Н. И. Михейкина // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2015. – № 1 (101). – С. 29–33.

61. Моделирование фотоиндуцированной диффузии антимикробных препаратов в ткани десны и кожи лица / В. Ф. Прикулс, М. Т. Александров, Е. Н. Васильев [и др.] // Стоматология. – 2009. – Т. 88. – № 1. – С. 28–31.

62. Нагайцева, Е. А. Гигиена полости рта как профилактика стоматологических заболеваний / Е. А. Нагайцева // Международный студенческий научный вестник. – 2016. – № 2. – С. 41–47.

63. Непосредственные и отдалённые результаты одновременной химиолучевой терапии в режиме нетрадиционного фракционирования при лечении больных плоскоклеточным раком орофарингеальной области / Д. Ю. Семин, Ю. С. Мардынский, В. С. Медведев [и др.] // Вопросы онкологии. – 2013. – Т. 59. – № 6. – С. 725–730.

64. Нуриева, Н. С. Изменения твёрдых тканей зубов при лучевой терапии опухолей головы и шеи / Н. С. Нуриева // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2011. – № 3 (35). – С. 133–136.

65. Нуриева, Н. С. Изучение влияния различных доз лучевого воздействия на уровень минерализации в разных участках твёрдых тканей зубов методом раман-флюоресценции / Н. С. Нуриева, Г. И. Беляков, Д. А. Тезиков // Проблемы стоматологии. – 2024. – Т. 20. – № 1. – С. 74–79.

66. Нуриева, Н. С. Исследование минерализации твёрдых тканей зубов, поражённых лучевым кариесом, с помощью метода раман-флюоресцентной диагностики / Н. С. Нуриева, Г. И. Беляков // Проблемы стоматологии. – 2022. – Т. 18. – № 4. – С. 30–34.

67. Нуриева, Н. С. Исследование реминерализации твёрдых тканей зубов у пациентов после лучевой терапии по поводу новообразований челюстно-лицевой области методом раман-флюоресценции / Н. С. Нуриева, Г. И. Беляков // Проблемы стоматологии. – 2023. – Т. 19. – № 4. – С. 58–62.

68. Нуриева, Н. С. Лучевые поражения зубов. Тактика врача-стоматолога / Н. С. Нуриева, О. И. Филимонова // Медицинская наука и образование Урала. – 2011. – Т. 12. – № 1 (65). – С. 184–185.

69. Нуриева, Н. С. Применение раман-флюоресцентной технологии для оценки минерализации твёрдых тканей зуба при изменениях эмали зуба, обусловленных лучевой терапией / Н. С. Нуриева, Г. И. Беляков // Современная

наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия «Естественные и технические науки». – 2023. – № 2. – С. 240–243.

70. Нуриева, Н. С. Стоматологическая помощь пациентам при лучевом и хирургическом лечении злокачественных новообразований головы и шеи / Н. С. Нуриева, А. В. Важенин // Сибирский онкологический журнал. – 2009. – № 2. – С. 75–78.

71. Обоснование применения цифровых методов для оценки стоматологического статуса полости рта в норме и при патологии / М. Т. Александров, М. Н. Подойникова, Д. Г. Еганян [и др.] // Российский стоматологический журнал. – 2023. – Т. 27. – № 4. – С. 301–310.

72. Обухов, Ю. А. Проблематика диагностики и коррекции патологического состояния твёрдых тканей зубов у детей и подростков, излеченных от злокачественных новообразований / Ю. А. Обухов, Е. В. Жуковская, А. Ф. Карелин // Онкопедиатрия. – 2015. – Т. 2. – № 4. – С. 420–423.

73. Одновременная химиолучевая терапия рака слизистой оболочки полости рта и ротоглотки / Д. Ю. Семин, В. С. Медведев, Ю. С. Мардынский [и др.] // Вопросы онкологии. – 2010. – Т. 56. – № 5. – С. 544–547.

74. Окушко, В. Р. Аспекты физиологии зуба / В. Р. Окушко. – Москва, 2018. – 130 с. – ISBN 978-9975-3196-2-1.

75. Органосохранная химиолучевая терапия рака слизистой оболочки полости рта и ротоглотки / Д. Ю. Семин, В. С. Медведев, Ю. С. Мардынский [и др.] // Опухоли головы и шеи. – 2011. – № 4. – С. 15–19.

76. Основные принципы ведения пациентов с мукозитом и дерматитом при лучевом лечении с лекарственной модификацией больных плоскоклеточным раком оротфарингеальной области / А. Р. Геворков, А. В. Бойко, Л. В. Болотина [и др.] // Опухоли головы и шеи. – 2016. – Т. 6. – № 3. – С. 12–21.

77. Особенности диагностики кератозов слизистой оболочки рта в поликлинических условиях / Л. П. Герасимова, Т. С. Чемикосова, М. Н. Вильданов [и др.] // Практическая медицина. – 2013. – № 4 (72). – С. 42–43.

78. Оценка вирусного компонента с целью диагностики и лечения воспалительных заболеваний ротовой полости / Е. А. Шевченко, О. А. Успенская, И. М. Кондюров [и др.] // Современные технологии в медицине. – 2012. – № 3. – С. 96–99.

79. Оценка гигиенического состояния полости рта при стоматите зубных рядов с помощью цитологического метода / Э. А. Дягтарь, А. Г. Сирак, И. М. Быков [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2014. – № 2 (144). – С. 48–54.

80. Оценка изменения клинико-биохимических показателей ротовой жидкости при кариесе по данным мониторинга / Ю. Н. Альбицкая, Н. В. Булкина, Н. А. Вулах [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2013. – Т. 9. – № 3. – С. 361–363.

81. Пархоменко, Л. Б. Обоснованное планирование химиолучевого лечения пациентов с местнораспространённым раком полости рта, языка, глотки и гортани / Л. Б. Пархоменко, Н. И. Крутилина // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2016. – № 2 (54). – С. 59–63.

82. Паслер, Ф. А. Рентгендиагностика в практике стоматолога / Ф. А. Паслер, Х. Виссер ; под общ. ред. Н. А. Рабухиной ; пер. с нем. [М. И. Секачева]. – Москва : МЕДпресс-информ, 2007. – 352 с. : ил. – ISBN 5-98322-252-X.

83. Патент № RU 2 121 143 C1 Российская Федерация, МПК G 01 N 33/48, C 12 Q 1/04. Способ для обнаружения и оценки концентраций анаэробных бактерий в биологическом субстрате : № 97100364/13 : заявл. 14.01.1997 : опубл. 27.10.1998 / Александров М. Т., Козьма С. Ю., Таубинский И. М. [и др.] // Patents.Google : официальный сайт. – URL: <https://patents.google.com/patent/RU2121143C1/ru>.

84. Патофизиологические основы эффективности глутоксима как средства сопровождения лучевой терапии рака ротоглотки / А. А. Антушевич, В. Г. Антонов, А. Н. Гребенюк [и др.] // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2013. – № 3 (43). – С. 32–37.

85. Подготовка больных к лучевому лечению злокачественных новообразований полости рта / В. В. Дворниченко, Л. И. Галченко, Н. А. Москвина

[и др.]. – Текст: непосредственный // Теория и практика современной стоматологии : сборник материалов VI научно-практической конференции. – Иркутск, 2014. – С. 11–17.

86. Поздние лучевые повреждения при разнофракционной химиотерапии рака орофарингеальной области / М. У. Раджапова, Ю. С. Мардынский, И. А. Гулидов [и др.] // Российский онкологический журнал. – 2012. – № 3. – С. 19–22.

87. Поляков, П. Ю. Возможности управления тканевой радиочувствительностью в клинической онкологии : специальность 14.00.19 «Лучевая диагностика, лучевая терапия» : автореферат диссертации на соискание учёной степени доктора медицинских наук / Поляков Павел Юрьевич ; Медицинский радиологический научный центр РАМН. – Обнинск, 2009. – 33 с.

88. Применение препарата глутоксима при сочетанной лучевой терапии местнораспространённого рака шейки матки / Г. М. Манихас, Е. И. Филатова, Е. Н. Былинская [и др.] // Российский онкологический журнал. – 2008. – № 1. – С. 23–28.

89. Применение препаратов «Колетекс-гель-ДНК» и «Колетекс-гель-ДНК-Л» у больных со злокачественными новообразованиями орофарингеальной зоны для профилактики и лечения острых лучевых реакций / Л. З. Вельшер, А. В. Бойко, Н. П. Шипилина [и др.] // Российский онкологический журнал. – 2012. – № 3. – С. 15–19.

90. Принципы ортопедического лечения пациентов с новообразованиями орофарингеальной зоны / Е. В. Кочурова, Н. В. Лапина, Е. В. Ижнина [и др.] // Клиническая стоматология. – 2018. – № 2 (86). – С. 70–73.

91. Проблемные вопросы оценки гигиенического состояния полости рта и их клиническое решение / М. Т. Александров, В. Н. Олесова, Е. Ф. Дмитриева [и др.] // Стоматология. – 2020. – Т. 99. – № 4. – С. 21–26.

92. Проблемы диагностики и лечения пациентов с ксеростомией. Современный взгляд / Е. В. Волосова, А. М. Панин, А. М. Цициашвили [и др.] // Медицинский алфавит. – 2020. – № 35. – С. 44–47.

93. Программа расчета индекса гигиены полости рта с применением раман-флюоресцентных технологий : свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2025617483 Российская Федерация : № 2025613242 : заявл. 24.02.2025 : опубл. 26.03.2025 / Г. И. Беляков, Н. С. Нуриева ; правообладатель ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России.

94. Профилактика и лечение лучевого мукозита полости рта гидрогелевыми препаратами у больных раком оротарингеальной зоны / С. И. Ткачев, О. П. Трофимова, Н. П. Костина [и др.] // Вопросы онкологии. – 2016. – Т. 62. – № 3. – С. 531–535.

95. Профилактика и лечение лучевых реакций слизистых оболочек полости рта у больных со злокачественными новообразованиями / В. В. Дворниченко, Л. И. Галченко, Н. А. Москвина [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2015. – Т. 137. – № 6. – С. 138–140.

96. Профилактика и лечение постлучевых мукозитов у пациентов с онкологическими заболеваниями слизистой оболочки рта / О. Ф. Рабинович, И. М. Рабинович, Е. С. Абрамова [и др.] // Клиническая стоматология. – 2016. – № 4 (80). – С. 18–21.

97. Профилактика и лечение ранних лучевых реакций слизистой оболочки полости рта и глотки препаратами «Колетекс-гель-ДНК» и «Колетекс-гель-ДНК-Л» у больных со злокачественными новообразованиями оротарингеальной зоны / Л. З. Вельшер, А. В. Бойко, Н. П. Шипилина [и др.] // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2012. – Т. 57. – № 1. – С. 39–45.

98. Профилактика осложнений лучевой терапии в стоматологической практике у пациентов со злокачественными новообразованиями челюстно-лицевой области / Е. В. Кочурова, Е. В. Ижнина, В. Н. Николенко [и др.] // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2018. – Т. 8. – № 1. – С. 167–173.

99. Профилактика стоматологических осложнений при лечении местнораспространённого рака слизистой полости рта / Г. Г. Матякин,

В. М. Иванов, О. В. Иванова [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2013. – Т. 9. – № 3. – С. 438–441.

100. Радиоиндуцированные изменения слюноотделения у пациентов со злокачественными новообразованиями челюстно-лицевой области / И. М. Быков, Е. В. Ижнина, Е. В. Кочурова [и др.] // Стоматология. – 2018. – Т. 97. – № 1. – С. 67–70.

101. Радиоэпителииты слизистой оболочки полости рта при лучевой терапии злокачественных новообразований челюстно-лицевой области / В. Г. Галонский, А. А. Радкевич, Т. В. Казанцева [и др.] // Сибирское медицинское обозрение. – 2012. – № 4 (76). – С. 80–84.

102. Распространённость и интенсивность поражения твёрдых тканей зубов после комбинированного и лучевого лечения злокачественных новообразований челюстно-лицевой области / В. Г. Галонский, А. А. Радкевич, Т. В. Казанцева [и др.] // Сибирское медицинское обозрение. – 2012. – № 3 (75). – С. 70–75.

103. Реставрация лучевого кариеса зубов, клинический пример / Е. В. Боровский, И. М. Макеева, Е. А. Скатова [и др.] // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2012. – Т. 11. – № 2 (41). – С. 11–19.

104. Рогацкин, Д. В. Конусно-лучевая компьютерная томография. Основы визуализации / Д. В. Рогацкин. – Львов : ГалДент, 2010. – 148 с. : ил. – ISBN 978-966-7337-38-4.

105. Роль ротовой жидкости в процессах де- и реминерализации твёрдых тканей зуба у пациентов с лучевой терапией челюстно-лицевой области в анамнезе / Е. В. Бузова, Г. И. Ронь, В. А. Осягина [и др.] // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2011. – № 3 (36). – С. 41–43.

106. Сабуров, С. К. Результаты клинико-микробиологической оценки гигиенического состояния полости рта у больных с сопутствующей патологией после протезирования дефектов зубного ряда несъёмными протезами / С. К. Сабуров, С. М. Каримов, У. Т. Таиров // Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения. – 2016. – № 3. – С. 51–54.

107. Смирнова, Ю. В. Изучение распространённости предраковых заболеваний слизистой оболочки рта на основании использования скрининговых методов диагностики / Ю. В. Смирнова // Кафедра. – 2013. – № 46. – С. 37–38.

108. Совершенствование терапевтического комплекса мероприятий при лечении орального мукозита на фоне лучевой терапии при «заинтересованности» тканей полости рта / К. Г. Караков, Т. Н. Власова, А. В. Оганян [и др.] // Медицинский алфавит. – 2015. – Т. 4. – № 22. – С. 34–35.

109. Современные подходы к лучевому лечению опухолей полости рта / В. А. Титова, Г. П. Снигирева, В. Ю. Петровский [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2016. – Т. 15. – № 5. – С. 47–54.

110. Соколовская, М. В. Эффективность радиосенсибилизации опухоли малыми дозами ионизирующего облучения при лучевом лечении рака слизистой оболочки ротовой полости II–III стадий / М. В. Соколовская // Український радіологічний журнал. – 2015. – Т. 23. – № 2. – С. 151–153.

111. Сокуренок, В. П. Обоснование выбора лучевой и химиолучевой терапии больных местнораспространённым раком ротоглотки и полости рта III–IV стадии : специальность 14.01.13 «Лучевая диагностика, лучевая терапия» : автореферат диссертации на соискание учёной степени доктора медицинских наук / Сокуренок Валентина Петровна ; Российский научный центр радиологии и хирургических технологий. – Санкт-Петербург, 2010. – 45 с.

112. Сокуренок, В. П. Опыт конформной лучевой терапии больных с опухолями орофарингеальной зоны / В. П. Сокуренок, Л. И. Корытова, Т. Н. Бочкарева // Медицинская физика. – 2009. – Т. 41. – № 1. – С. 39.

113. Способ диагностики непереносимости ортопедических конструкций в полости рта / Т. Ф. Данилина, Д. В. Михальченко, А. В. Жидовинов [и др.] // Современные наукоёмкие технологии. – 2013. – № 1. – С. 46–48.

114. Способ идентификации микроорганизмов с помощью эффекта гигантского рамановского рассеивания / М. Т. Александров, Е. В. Буданова, Г. Э. Баграмова [и др.] // Международный научно-исследовательский журнал. – 2017. – № 6-2 (60). – С. 50–55.

115. Сравнительная оценка разнофракционной химиолучевой и лучевой терапии больных раком слизистой оболочки полости рта и ротоглотки по критерию «эффективность – токсичность» / М. У. Раджапова, И. А. Гулидов, Ю. С. Мардынский [и др.] // Российский онкологический журнал. – 2012. – № 1. – С. 4–7.

116. Сравнительная оценка реакций слизистой оболочки при разнофракционной химиолучевой терапии рака полости рта и ротоглотки / М. У. Раджапова, Ю. С. Мардынский, И. А. Гулидов [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2011. – № 1. – С. 11–15.

117. Стоматологические аспекты осложнений лечения местнораспространённого рака слизистой оболочки полости рта / Г. Г. Матякин, О. В. Иванова, В. М. Иванов [и др.] // Опухоли головы и шеи. – 2013. – № 1. – С. 25–28.

118. Стоматологические аспекты сопроводительной терапии при лечении местнораспространённого рака слизистой полости рта / О. В. Иванова, Г. Г. Матякин, В. М. Иванов [и др.] // Астраханский медицинский журнал. – 2013. – Т. 8. – № 1. – С. 92–98.

119. Стоматологический статус пациентов с новообразованиями челюстно-лицевой области / Е. В. Кочурова, С. В. Козлов, Ю. А. Медведев [и др.] // Российский стоматологический журнал. – 2014. – Т. 18. – № 6. – С. 20–23.

120. Стоматологическое обследование: основные методы. 5-е изд. / Всемирная организация здравоохранения; ГБОУ ВПО МГМСУ им. А. И. Евдокимова. – Москва, 2016. – 136 с.

121. Суханова, Г. А. Гидролитические ферменты слюны в оценке состояния онкологических больных / Г. А. Суханова, Л. И. Мусабаева, Н. Н. Кувшинов // Вестник науки Сибири. – 2014. – № 4 (14). – С. 282–285.

122. Сухина, И. С. Анализ влияния сопроводительной терапии на стоматологический статус пациенток при проведении противоопухолевой химиотерапии рака молочной железы / И. С. Сухина // Онкологический журнал. – 2014. – Т. 8. – № 4 (32). – С. 44–48.

123. Терапевтическая стоматология. Болезни зубов. В 3 ч. Ч. 1 : учебник / под ред. Е. А. Волкова, О. О. Янушевича. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 168 с. – ISBN 978-5-9704-2629-6.

124. Терехова, Т. Н. Профилактика кариеса в ямках и фиссурах зубов : учебно-методическое пособие / Т. Н. Терехова, Т. В. Попруженко, М. И. Кленовская. – Москва : МЕДпресс-информ, 2010. – 88 с. – ISBN 5-98322-595-2.

125. Терновой, С. К. Методы лучевой диагностики аномалий зубов / С. К. Терновой, Н. С. Серова, Д. В. Иванова // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2012. – № 6. – С. 4–7.

126. Ускоренное гиперфракционирование дневной дозы облучения в схеме химиолучевого лечения больных раком ротоглотки и полости рта / М. У. Раджапова, И. А. Гулидов, Ю. С. Мардынский [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2015. – № 4. – С. 19–26.

127. Фатталь, Р. К. Эффективность современных микроинвазивных методов лечения начального кариеса зубов в зависимости от уровня гигиены полости рта пациента / Р. К. Фатталь, М. Г. Аммаев, С. В. Мелехов // Dental forum. – 2015. – № 1 (56). – С. 5–8.

128. Федурин, С. С. Гигиеническая оценка состояния полости рта у лиц с грибковым стоматитом, пользующихся несъёмными зубными протезами / С. С. Федурин, А. А. Стафеев // Уральский медицинский журнал. – 2012. – № 8 (100). – С. 70–74.

129. Филиппова, Е. В. Лечение радиомукозитов у людей старших возрастных групп / Е. В. Филиппова // Пародонтология. – 2013. – Т. 18. – № 1 (66). – С. 60–63.

130. Холмогорова, О. П. Стоматологический статус пациентов с хроническим лейкозом / О. П. Холмогорова, И. Л. Гуляева, Н. Б. Асташина // Международный студенческий научный вестник. – 2017. – № 4-9. – С. 1304–1307.

131. Чуксина, Т. Ю. Иммунологические эффекты циклоферона в комплексной терапии сопровождения местнораспространённого рака слизистой

полости рта / Т. Ю. Чуксина // Аллергология и иммунология. – 2008. – Т. 9. – № 1. – С. 101–102.

132. Щелконогова, М. Г. Клиническая, цитоморфологическая, микробиологическая характеристика и лечение поражений слизистой оболочки полости рта у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции : специальность 14.00.21 «Стоматология» : автореферат диссертации на соискание учёной степени кандидата медицинских наук / Щелконогова Мария Геннадьевна ; Пермская государственная медицинская академия. – Пермь, 2001. – 26 с.

133. Эпидемиология злокачественных новообразований органов и тканей рта в Московской области за период 2011–2015 гг. / И. А. Кряжинова, А. А. Никитин, В. В. Садовский [и др.] // Российский стоматологический журнал. – 2016. – Т. 20. – № 6. – С. 332–337.

134. Эпидемиология рака полости рта у мужчин и женщин в Сибирском федеральном округе / Л. Д. Жуйкова, Г. А. Кононова, О. А. Ананина [и др.] // Профилактическая медицина. – 2024. – Т. 27. – № 11. – С. 46–53.

135. Эффективность моликсана как средства коррекции негативных проявлений химиолучевой терапии у больных раком орофарингеальной области / А. А. Ярцева, Б. Т. Мороз, А. Н. Гребенюк [и др.] // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2014. – Т. 54. – № 3. – С. 265–272.

136. Эффективность низкоинтенсивного лазерного излучения для профилактики и лечения радиационно-индуцированного мукозита полости рта и глотки / Е. С. Седова, В. И. Юсупов, Н. Н. Воробьева [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2018. – Т. 17. – № 2. – С. 11–17.

137. Ярулина, З. И. Интерпретация и описание панорамных зонограмм и КЛКТ-исследований челюстно-лицевой области / З. И. Ярулина, Ю. Г. Седов, Е. В. Сердобинцев. – Москва : РУДН, 2014. – 87 с.

138. A systematic review of dental disease in patients undergoing cancer therapy / C. H. Hong, J. J. Napeñas, B. D. Hodgson [et al.] // Supportive care in cancer : official

journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer. – 2010. – Vol. 18. – № 8. – P. 1007–1021.

139. Abstracts of the 2010 International MASCC/ISOO (Multiple Association of Supportive Care in Cancer/International Society for Oral Oncology) Symposium. June 24–26, 2010. Vancouver, Canada // Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer. – 2010. – Vol. 18. – Suppl. 3. – P. S77–S220.

140. Almstahl, A. Microflora in oral ecosystems in subjects with radiationinduced hyposalivation / A. Almstahl, M. Wikstrom, B. Fagerberg-Mohlin // Oral diseases. – 2008. – Vol. 14. – № 6. – P. 541–549.

141. Bhide, S. A. Advances in radiotherapy for head and neck cancer / S. A. Bhide, C. M. Nutting // Oral oncology. – 2010. – Vol. 46. – № 6. – P. 439–441.

142. Clinical evaluation of the intraoral fluoride releasing system in radiation-induced xerostomic subjects. Part 2: Phase I study / M. S. Chambers, T. J. Fleming, B. B. Toth [et al.] // Oral oncology. – 2007. – Vol. 43. – № 1. – P. 98–105.

143. Correlation between Dental Caries and Salivary Albumin in Adult Indian Population – An in vivo study / N. H. Mithra, R. Bhat, A. Punja [et al.] // British journal of medicine and medical research. – 2014. – Vol. 25. – № 4. – P. 423–424.

144. Cox, J. D. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) / J. D. Cox, J. Stetz, T. F. Pajak // International journal of radiation oncology, biology, physics. – 1995. – Vol. 31. – № 5. – P. 1341–1346.

145. Craddock, H. L. Treatment and maintenance of a dentate patient with 'radiation caries' / H. L. Craddock // Dental update. – 2006. – Vol. 33. – № 8. – P. 462–464, 467–468.

146. Cubukcu, C. E. Disturbed dental development of permanent teeth in children with solid tumors and lymphomas / C. E. Cubukcu, B. Sevinir, I. Ercan // Pediatric blood & cancer. – 2012. – Vol. 58. – № 1. – P. 80–84.

147. Dental caries and head and neck cancers / M. Tezal, F. A. Scannapieco, J. Wactawski-Wende [et al.] // JAMA otolaryngology – head & neck surgery. – 2013. – Vol. 139. – № 10. – P. 1054–1060.

148. Dental demineralization and caries in patients with head and neck cancer / J. Deng, L. Jackson, J. B. Epstein [et al.] // Oral oncology. – 2015. – Vol. 51. – № 9. – P. 824–831.

149. Dental needs in Brazilian patients subjected to head and neck radiotherapy / A. C. Rosales, S. C. Esteves, J. Jorge [et al.] // Brazilian dental journal. – 2009. – Vol. 20. – № 1. – P. 74–77.

150. Docetaxel, carboplatin and concomitant radiotherapy for unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck: pharmacokinetic and clinical data of a phase I–II study / M. Airoidi, L. Cattel, G. Cortesina [et al.] // American journal of clinical oncology. – 2004. – Vol. 27. – № 2. – P. 155–163.

151. Elad, S. A systematic review of viral infections associated with oral involvement in cancer patients: a spotlight on Herpes viridea / S. Elad, Y. Zadik, I. Hewson // Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer. – 2010. – Vol. 18. – № 8. – P. 993–1006.

152. Emerging evidence on the pathobiology of mucositis / N. Al-Dasooqi, S. T. Sonis, J. M. Bowen [et al.] // Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer. – 2013. – Vol. 21, № 7. – P. 2075–2083.

153. Epstein, J. B. Oropharyngeal mucositis in cancer therapy. Review of pathogenesis, diagnosis, and management / J. B. Epstein, M. M. Schubert // Oncology. – 2003. – Vol. 17. – № 12. – P. 1767–1779.

154. Evaluation of Radiation-induced Class V Dental Caries in Patients with Head and Neck Cancers Undergoing Radiotherapy / N. Mohammadi, F. Seyednejad, P. A. Oskoei [et al.] // Journal of dental research, dental clinics, dental prospects. – 2008. – Vol. 2. – № 3. – P. 82–84.

155. Evaluation of the use of freehand SPECT for sentinel node biopsy in early stage oral carcinoma / D. A. Hauveling, S. van Weert, K. H. Karagozoglu [et al.] // *Oral oncology*. – 2015. – Vol. 51. – № 3. – P. 287–290.

156. Farivar, S. Biological effects of low level laser therapy / S. Farivar, T. Malekshahabi, R. Shiari // *Journal of lasers in medical sciences*. – 2014. – Vol. 5. – № 2. – P. 58–62.

157. Filoche, S. Oral biofilms: emerging concepts in microbial ecology / S. Filoche, L. Wong, C. H. Sissons // *Journal of dental research*. – 2010. – Vol. 89. – № 1. – P. 8–18.

158. Galvao-Moreira, L. V. A closer look at strategies for preserving salivary gland function after radiotherapy in the head and neck region / L. V. Galvao-Moreira, T. Santana, M. C. da Cruz // *Oral oncology*. – 2016. – Vol. 60. – P. 137–141.

159. Hashim, D. The role of oral hygiene in head and neck cancer: results from International Head and Neck Cancer Epidemiology (INHANCE) consortium / D. Hashim, S. Sartori, P. Brennan // *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. – 2016. – Vol. 27. – № 8. – P. 1619–1625.

160. Impact of radiation and chemotherapy on risk of dental abnormalities: A report from the childhood cancer survivor study / S. C. Kaste, P. Goodman, W. Leisenring [et al.] // *Cancer*. – 2009. – Vol. 115. – № 24. – P. 5817–5827.

161. Increased risk for radiation-related caries in cancer patients using topical honey for the prevention of oral mucositis / A. R. Santos-Silva, G. B. Rosa, C. P. Eduardo [et al.] // *International journal of oral and maxillofacial surgery*. – 2011. – Vol. 40. – № 11. – P. 1335–1336.

162. Investigation of salivary function and oral microbiota of radiation caries-free people with nasopharyngeal carcinoma / J. Zhang, H. Liu, X. Liang [et al.] // *PloS one*. – 2015. – Vol. 10. – № 4. – P. e0123137.

163. Ipsilateral irradiation for well lateralized carcinomas of the oral cavity and oropharynx: results on tumor control and xerostomia / L. Cerezo, M. Martin, M. Lopez [et al.] // *Radiation oncology*. – 2009. – Vol. 4. – P. 33.

164. Joshi, V. K. Dental treatment planning and management for the mouth cancer patient / V. K. Joshi // *Oral oncology*. – 2010. – Vol. 46. – № 6. – P. 475–479.

165. Kielbassa, A. M. Effect of demineralization and mineralization on microhardness of irradiated dentin / A. M. Kielbassa, I. Munz, G. Bruggmoser // *The Journal of clinical dentistry*. – 2002. – Vol. 13. – № 3. – P. 104–110.

166. Laser Raman-fluorescent medical technologies in dentistry – from an experiment to clinic : textbook / M. T. Alexandrov, A. S. Utyuzh, S. N. Razumova, E. P. Pashkov, N. S. Nurieva, S. O. Chikunov, E. V. Kochurova, M. V. Mikhailova, E. A. Matveeva, A. L. Zolkin, D. A. Nikolenko, V. O. Samusenkov, I. V. Nefedova, G. I. Belyakov, K. A. Konnova, A. N. O. Ahmedov, S. V. Konnov. – Moscow : KnigIzdat, 2022. – 240 p.

167. Lauritano, D. Decayed, missing and filled teeth index and dental anomalies in long-term survivors leukaemic children: a prospective controlled study / D. Lauritano, M. Petruzzi // *Medicina oral, patología oral y cirugía bucal*. – 2012. – Vol. 17. – № 6. – P. 977–980.

168. Mallick, S. Radiation induced oral mucositis: a review of current literature on prevention and management / S. Mallick, R. Benson, G. K. Rath // *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology – Head and Neck Surgery*. – 2016. – Vol. 273. – № 9. – P. 2285–2293.

169. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy / R. V. Lalla, J. Bowen, A. Barasch [et al.] // *Cancer*. – 2014. – Vol. 120. – № 10. – P. 1453–1461.

170. Meurman, J. H. Infectious and dietary risk factors of oral cancer / J. H. Meurman // *Oral oncology*. – 2010. – Vol. 46. – № 6. – P. 411–413.

171. Microdontia and hypodontia of premolars and permanent molars in childhood cancer survivors after chemotherapy / L. B. Pedersen, N. Clausen, H. Schroder [et al.] // *International journal of paediatric dentistry / the British Paedodontic Society [and] the International Association of Dentistry for Children*. – 2012. – Vol. 22. – № 4. – P. 239–243.

172. Micromorphology of the dental pulp is highly preserved in cancer patients who underwent head and neck radiotherapy / K. M. Faria, T. B. Brandao, A. C. Ribeiro [et al.] // *Journal of endodontics*. – 2014. – Vol. 40. – № 10. – P. 1553–1559.

173. Mohamed, A. S. Dose-Volume Correlates of Osteoradionecrosis of the Mandible in Oropharynx Patients Receiving Intensity Modulated Radiation Therapy / A. S. Mohamed, S. Y. Lai, M. Murri // *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. – 2016. – Vol. 96. – № 2. – P. 220–221.

174. New thoughts on the pathology of regimen-related mucosal injury / L. Anthony, J. Bowen, A. Garden [et al.] // *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. – 2006. – Vol. 14. – № 6. – P. 516–518.

175. Oral health and dental late adverse effects in children in remission from malignant disease. A pilot case-control study in Italian children / S. Bagattoni, G. D'Alessandro, A. Prete [et al.] // *European journal of paediatric dentistry*. – 2014. – Vol. 15. – № 1. – P. 45–50.

176. Oral mucositis in cancer treatment: Natural history, prevention and treatment / M. I. Campos, C. N. Campos, F. M. Aarestrup [et al.] // *Molecular and clinical oncology*. – 2014. – Vol. 2. – № 3. – P. 337–340.

177. Oral sequelae of head and neck radiotherapy / A. Vissink, J. Jansma, F. K. Spijkervet [et al.] // *Critical reviews in oral biology and medicine : an official publication of the American Association of Oral Biologists*. – 2003. – Vol. 14. – № 3. – P. 199–212.

178. Oral toxicity management in head and neck cancer patients treated with chemotherapy and radiation: Dental pathologies and osteoradionecrosis (Part 1) literature review and consensus statement / M. Buglione, R. Cavagnini, F. Di Rosario [et al.] // *Critical reviews in oncology/hematology*. – 2016. – Vol. 97. – P. 131–142.

179. Oral toxicity management in head and neck cancer patients treated with chemotherapy and radiation: Xerostomia and trismus (Part 2). Literature review

and consensus statement / M. Buglione, R. Cavagnini, F. Di Rosario [et al.] // Critical reviews in oncology/hematology. – 2016. – Vol. 102. – P. 47–54.

180. Orodental status before radiation therapy of the head and neck area: A prospective analysis on 48 patients / M. Rouers, S. Dubourg, F. Bornert [et al.] // Cancer radiothérapie : journal de la Société française de radiothérapie oncologique. – 2016. – Vol. 20. – № 3. – P. 199–204.

181. Patterns of demineralization and dentin reactions in radiation-related caries / A. R. Silva, F. A. Alves, A. Antunes [et al.] // Caries research. – 2009. – Vol. 43. – № 1. – P. 43–49.

182. Peretz, B. Chemotherapy induced dental changes in a child with medulloblastoma: a case report / B. Peretz, H. Sarnat, J. Kharouba // The Journal of clinical pediatric dentistry. – 2014. – Vol. 38. – № 3. – P. 251–254.

183. Postradiation Matrix Metalloproteinase-20 Expression and Its Impact on Dental Micromorphology and Radiation-Related Caries / W. Gomes-Silva, A. C. Prado-Ribeiro, T. B. Brandão [et al.] // Caries research. – 2017. – Vol. 51. – № 3. – P. 216–224.

184. Preoperative oral health care reduces postoperative inflammation and complications in oral cancer patients / H. Shigeishi, K. Ohta, S. Fujimoto [et al.] // Experimental and therapeutic medicine. – 2016. – Vol. 12. – № 3. – P. 1922–1928.

185. Preventing Complications from High-Dose Rate Brachytherapy when Treating Mobile Tongue Cancer via the Application of a Modular Lead-Lined Spacer / S. Murakami, R. G. Verdonschot, N. Kakimoto [et al.] // PloS one. – 2016. – Vol. 11. – № 4. – P. e0154226.

186. Radiation induced oral mucositis / S. K. Ps, A. Balan, A. Sankar [et al.] // Indian journal of palliative care. – 2009. – Vol. 15. – № 2. – P. 95–102.

187. Radiation-induced dental caries, prevention and treatment – A systematic review / N. Gupta, M. Pal, S. Rawat [et al.] // National journal of maxillofacial surgery. – 2015. – Vol. 6. – № 2. – P. 160–166.

188. Radiation-related caries and early restoration failure in head and neck cancer patients. A polarized light microscopy and scanning electron microscopy study /

A. R. Silva, F. A. Alves, S. B. Berger [et al.] // Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer. – 2010. – Vol. 18. – № 1. – P. 83–87.

189. Radiation-related caries assessment through the International Caries Detection and Assessment System and the Post-Radiation Dental Index / N. R. Palmier, A. C. P. Ribeiro, J. M. Fonsêca [et al.] // Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology. – 2017. – Vol. 124. – № 6. – P. 542–547.

190. Radiation-related caries: etiology and possible preventive strategies. What should the radiotherapist know? / R. Schweyen, J. Hey, W. Fränzel [et al.] // Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Röntgengesellschaft ... [et al]. – 2012. – Vol. 188. – № 1. – P. 21–28.

191. Recurrence, patterns of locally advanced head and neck squamous cell carcinoma after 3D conformal (chemo)-radiotherapy / D. C. Oksuz, R. J. Prestwich, B. Carey [et al.] // Radiation oncology. – 2011. – Vol. 6. – P. 54.

192. Redman, R. S. On approaches to the functional restoration of salivary glands damaged by radiation therapy for head and neck cancer, with a review of related aspects of salivary gland morphology and development / R. S. Redman // Biotechnic & histochemistry : official publication of the Biological Stain Commission. – 2008. – Vol. 83. – № 3. – P. 103–130.

193. Reducing shield thickness and backscattered radiation using a multilayered shield for 6–10 MeV electron beams / M. Butson, T. Chen, S. Rattanavong [et al.] // Australasian physical & engineering sciences in medicine / supported by the Australasian College of Physical Scientists in Medicine and the Australasian Association of Physical Sciences in Medicine. – 2015. – Vol. 38. – № 4. – P. 619–626.

194. Regezi, J. A. Oral pathology: clinical pathologic correlations / J. A. Regezi, J. J. Sciubba, R. C. K. Jordan. – 7th ed. – St. Louis : Elsevier, 2016. – 496 p. – ISBN 9780323297684.

195. Roopashri, G. Radiotherapy and chemotherapy induced oral mucositis – prevention and current therapeutic modalities / G. Roopashri // Indian Journal of Dental Advancements. – 2010. – Vol. 2. – № 2. – P. 174–179.

196. Salivary proteins as a biomarker for dental caries: a systematic review / C. Martins, A. K. Buczynski, L. C. Maia [et al.] // *Journal of dentistry*. – 2013. – Vol. 41. – № 1. – P. 2–8.

197. Scully, C. Oral mucositis: a challenging complication of radiotherapy, chemotherapy and radiochemotherapy. Part 2: Diagnosis and management of mucositis / C. Scully, J. Epstein, S. Sonis // *Head & neck*. – 2004. – Vol. 26. – № 1. – P. 77–84.

198. Sentinel lymph node biopsy in clinically N0 T1–T2 staged oral cancer: the Dutch multicenter trial / G. B. Flach, E. Bloemena, W. M. Klop [et al.] // *Oral oncology*. – 2014. – Vol. 50. – № 10. – P. 1020–1024.

199. Sentinel node biopsy for squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx: a diagnostic meta-analysis / T. M. Covers, G. Hannink, M. A. Merks [et al.] // *Oral oncology*. – 2013. – Vol. 49. – № 8. – P. 726–732.

200. Sentinel node biopsy in head and neck squamous cell cancer: 5-year follow-up of a European multicenter trial / L. W. Alkureishi, G. L. Ross, T. Shoaib [et al.] // *Annals of surgical oncology*. – 2010. – Vol. 17. – № 9. – P. 2459–2464.

201. Sonis, S. T. New thoughts on the initiation of mucositis / S. T. Sonis // *Oral diseases*. – 2010. – Vol. 16. – № 7. – P. 597–600.

202. The Effects of Ionizing Radiation on the Oral Cavity / S. R. de Barros da Cunha, P. A. Ramos, A. C. Nesrallah [et al.] // *The journal of contemporary dental practice*. – 2015. – Vol. 16. – № 8. – P. 679–687.

203. The oral health needs of children after treatment for a solid tumour or lymphoma / A. Hutton, M. Bradwell, M. English [et al.] // *International journal of paediatric dentistry / the British Paedodontic Society [and] the International Association of Dentistry for Children*. – 2010. – Vol. 20. – № 1. – P. 15–23.

204. The role of parotid gland irradiation in the development of severe hyposalivation (xerostomia) after intensity-modulated radiation therapy for head and neck cancer: Temporal patterns, risk factors, and testing the QUANTEC guidelines / A. A. Owosho, M. Thor, J. H. Oh [et al.] // *Journal of cranio-maxillo-facial surgery : official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery*. – 2017. – Vol. 45. – № 4. – P. 595–600.

205. Turner, L. Review of the complications associated with treatment of oropharyngeal cancer: a guide for the dental practitioner / L. Turner, M. Mupparapu, S. O. Akintoye // Quintessence international. – 2013. – Vol. 44. – № 3. – P. 267–279.

206. Watters, A. L. Oral complications of targeted cancer therapies: a narrative literature review / A. L. Watters, J. B. Epstein, M. Agulnik // Oral oncology. – 2011. – Vol. 47. – № 6. – P. 441–448.

Приложение А

Приложение к амбулаторной карте пациента

Карта стоматологического обследования пациента

Ф. И. О. _____

Пол: М Ж Возраст: _____ Местность: город / сельская местность _____

Наличие профессиональных вредностей: нет / контакт с солями тяжёлых металлов / древесной и текстильной пылью / с химическими веществами, применяемыми при производстве мебели / химическими реагентами, применяемыми при обработке кожи / радиация (если есть, какой 1 наиболее выражен)

Длительность воздействия проф. вредностей: до 5 лет / более 5 лет

Курение: да/нет; кол-во в день _____; **после диагн. онко заб-я:** да/нет

Алкоголь: да/нет; **после диагн. онко заб-я:** да/нет

Регулярность чистки зубов: каждый день: не чистит / 1 раз в день / 2 раза в день

Профилактические визиты стоматолога: нет / иногда / каждые 6 месяцев

Наличие онкологического заболевания ЧЛО: да/нет

Если да: _____

Локализация очага: 1 – язык; 2 – слизистая полости рта; 3 – дно полости рта; 4 – ретромолярная область; 5 – носоглотка; 6 – ротоглотка; 7 – губа

Стадия: 1 – первая, $T_1N_0M_0$; 2 – вторая, $T_2N_0M_0$; 3 – третья, $T_3N_1M_0$ или $T_3N_{2a}M_0$; 4 – четвёртая, $T_{4a}N_0M_0$, или $T_{4a}N_1M_0$, или $T_{4a}N_{2a}M_0$

Метод лучевой терапии: 1 – сочетанная; 2 – конформная; 3 – СПЛИТ; 4 – КДРТ; 5 – непрерывный курс; 9 – нет

СОД _____ Гр; **СОД на ЛУ** _____ Гр

Состояние по ECOG _____ баллов (1, 2, 3, 4)

Жалобы

Жалобы	Да	Нет
Неприятный запах	Да	Нет
Сухость	Да	Нет
Нарушение речи	Да	Нет
Нарушение сна	Да	Нет
Снижение вкусового восприятия	Да	Нет
Нарушение формирования пищевого комка	Да	Нет
Жжение и боль в области СОПР и языка	Да	Нет
Невозможность принимать пищу	Да	Нет
Выпадение пломб	Да	Нет
Сколы зубов	Да	Нет
Кровоточивость дёсен	Да	Нет

Зубная формула

8	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7	8

Индекс КПУ _____, **распространённость кариеса** _____,

скорость слюноотделения _____ мл/мин

Мукозит: 1 – первая степень; 2 – вторая степень; 3 – третья степень, 4 – четвёртая степень тяжести

Ксеростомия: 1 – первая степень; 2 – вторая степень; 3 – третья степень тяжести

Нуждаемость в санации: 1 – да, 0 – нет

Индекс гигиены полости рта (по Green – Vermillion): _____

Дата явки на контрольный осмотр: _____