

Лучевой кариес у пациентов, получающих терапию по поводу новообразований: обзор литературы и собственные клинические наблюдения

Ю.А. Обухов, Е.В. Жуковская, А.Ф. Карелин

Лечебно-реабилитационный научный центр «Русское поле» ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 142321, Московская область, Чеховский район, СП Стрелиловское, д. Гришенки

Контактные данные: Юрий Алексеевич Обухов 5016547@mail.ru

Введение. Настоящее исследование посвящено актуальным вопросам этиопатогенеза, клинике и лечению лучевых поражений твердых тканей зубов у пациентов, завершивших противоопухолевую терапию.

Обзор данных литературы. В ходе обзора как отечественных, так и зарубежных источников литературы, освещающих отдельные аспекты проблемы, авторы формулируют принципы дифференциального диагноза лучевого кариеса, профилактики и специфики лечения.

Результаты. Исследования выполнены в ЛРНЦ «Русское поле» с января 2017 г. по август 2018 г. (медиана — 20 месяцев). Выделена группа из 2005 пациентов, получавших лучевую терапию по поводу лечения гемобластозов, солидных опухолей, в том числе в целях консолидации перед проведением трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Наиболее тяжелые поражения зубочелюстной системы выявлены у 74 (3,2 %) больных в периоде реабилитации, преимущественно с опухолями центральной нервной системы: лучевой кариес, тризм, адентия. Лучевой кариес является распространенным осложнением лучевой терапии при лечении злокачественных новообразований у детей и подростков.

Заключение. Тяжесть лучевого кариеса определяется локальной дозой и возрастом пациентов на момент проведения облучения.

Ключевые слова: дети, злокачественные новообразования, лучевая терапия, стоматологический статус, реабилитация

Для цитирования: Обухов Ю.А., Жуковская Е.В., Карелин А.Ф. Лучевой кариес у пациентов, получающих терапию по поводу новообразований: обзор литературы и собственные клинические наблюдения. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2018;5(4):40–50.

Radiation caries in patients receiving cancer therapy: a review of the literature and their own clinical observations

Yu.A. Obukhov, E.V. Zhukovskaya, A.F. Karelin

TRSC “Russkoe Pole” at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; v. Grishenki, SP Stremilovskoe, Chekhov district, Moscow region, 142321, Russia

Introduction. This study focuses on topical issues of etiopathogenesis, clinic and treatment of radiation injuries of hard dental tissues in patients who completed antitumor therapy.

Review of literature data. In the course of reviewing both domestic and foreign sources of literature covering certain aspects of the problem, the authors formulate the principles of the differential diagnosis of radiation caries, prevention and treatment specificity.

Results. The studies were performed at the TRSC “Russkoe Pole” from January 2017 to August 2018 (the median is 20 months). A group of 2005 patients who received radiation therapy for the treatment of hemoblastosis, solid tumors, including for the purpose of consolidation before the hematopoietic stem cell transplantation, was selected. The most severe lesions of the dentition were detected in 74 (3.2 %) patients during the rehabilitation period, mainly with tumors of the central nervous system: radiation caries, trismus, adentia. Radiation caries is a common complication of radiation therapy in the treatment of malignant neoplasms in children and adolescents.

Conclusion. The severity of radiation caries is determined by the local dose and age of the patients at the time of exposure.

Key words: children, malignant neoplasms, radiation therapy, dental status, rehabilitation

For citation: Obukhov Yu.A., Zhukovskaya E.V., Karelin A.F. Radiation caries in patients receiving cancer therapy: a review of the literature and their own clinical observations. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2018;5(4):40–50.

Информация об авторах

Ю.А. Обухов: врач-детский стоматолог ЛРНЦ «Русское поле» ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, e-mail: 5016547@mail.ru

Е.В. Жуковская: д.м.н., профессор, заведующая отделом изучения поздних эффектов противоопухолевой терапии ЛРНЦ «Русское поле» ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, e-mail: elena_zhukovskaya@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6899-7105>

А.Ф. Карелин: к.м.н., заместитель генерального директора ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, директор ЛРНЦ «Русское поле» ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, e-mail: alexandr.karelin@gmail.com

Information about the authors

Yu.A. Obukhov: pediatric dentist TRSC “Russkoe Pole” at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: 5016547@mail.ru

E.V. Zhukovskaya: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department for the Study of the Late Effects of Antitumor Therapy TRSC “Russkoe Pole” at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: elena_zhukovskaya@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6899-7105>

A.F. Karelin: Cand. of Sci. (Med.), Deputy General Director Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, General Director TRSC “Russkoe Pole” at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: alexandr.karelin@gmail.com

Вклад авторов

Ю.А. Обухов: анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста рукописи, составление резюме

Е.В. Жуковская: разработка дизайна статьи, научная редакция статьи, анализ научного материала, подготовка списка литературы, написание текста рукописи, составление резюме

А.Ф. Карелин: научная редакция статьи, анализ научного материала

Authors' contributions

Yu.A. Obukhov: developing the research design, article writing, analysis of the obtained data, editing of the article, reviewing of publications of the article's theme

E.V. Zhukovskaya: scientific editing of the article, analysis of research material, article writing, editing of the article, reviewing of publications of the article's theme

A.F. Karelin: scientific editing of the article, analysis of research material

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

Введение

В отличие от взрослой онкологии, где при запущенных формах речь идет лишь о продлении жизни пациента, злокачественные новообразования (ЗНО) у детей излечиваются полностью в 70–75 % случаев [1]. Все стоматологические клиники, включая педиатрические и ортодонтические практики, наблюдают больных, которые перенесли или переносят ЗНО в данное время.

Врач-стоматолог должен тесно сотрудничать с лечащим врачом, так как стоматологическая патология у пациентов с онкогематологическими заболеваниями может осложнить проведение противоопухолевой терапии (ПОТ). Не всегда возможно установить причинно-следственные отношения между поражением твердых тканей зубов и лучевым/ионизирующим воздействием с учетом комплексного характера лечения и наличия коморбидной патологии. Однако в литературе используются такие термины, как “radiation induce caries” [2, 3], “radiation caries” [3] и «лучевой кариес» [4].

Предупреждение стоматологических заболеваний у детей, перенесших лечение ЗНО, чрезвычайно важно. Поражения зубочелюстной системы быстротечны и нуждаются в ранней профилактике и выборе препаратов, влияющих как на общий обмен веществ, так и способствующих снижению поражений твердых тканей зубов [5]. В свою очередь локальные факторы, общесоматические заболевания (сердечно-сосудистые, болезни почек, желудочно-кишечного тракта) самым непосредственным образом влияют на клинику поражений органов и тканей полости рта у детей [6–10].

При оценке качества жизни детей, излеченных от ЗНО, неудовлетворительное состояние полости рта рассматривают как один из факторов риска возникновения хронической соматической патологии [11–13]. Такие пациенты в отдаленном периоде подвержены

рisku развития патологических изменений со стороны сердечно-сосудистой системы, респираторного тракта, органов ротовой полости, пищеварительной и эндокринной систем и др. Поэтому при их наблюдении в периоде ремиссии необходим мультидисциплинарный подход (рис. 1).

Стоматолог играет ключевую роль в раннем выявлении патологии полости рта у реконвалесцентов ЗНО и формировании рекомендаций по индивидуальной гигиене, профилактике, коррекции стоматологических заболеваний. Характер оказания помощи врачом-стоматологом пациентам с онкологическими заболеваниями базируется на знании механизмов развития возможных осложнений цитостатической терапии, влияющих на развитие зубов, функции слюнных желез и височно-нижнечелюстных суставов.

Обзор литературы

Этиотропные, патогенетические и клинические аспекты лучевого поражения зубочелюстной системы

ПОТ с использованием цитостатических препаратов, облучение у пациентов в детском возрасте влияет на развитие зубов либо путем прямого токсического воздействия на одонтогенные клетки, либо на пути нарушения сигнальных взаимодействий между эктодермой и мезенхимой. Пролиферирующие преодонтобласты и их предшественники, как правило, обладают более высокой чувствительностью к неблагоприятным факторам, нежели зрелые, функционирующие клетки [14].

Сложное взаимодействие между поверхностным эпителием и мезенхимой прослеживается на всех стадиях развития зубов от начала морфогенеза до появления специфических клеток при дифференциации зубов, минерализации и формирования корней [15]. Точные молекулярные механизмы влияния ПОТ, которые приводят к стоматологическим абберациям, изучаются.

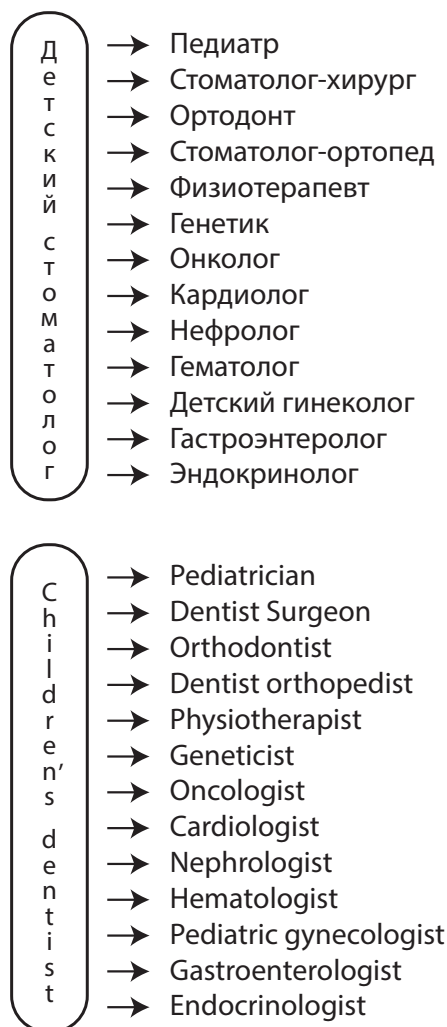


Рис. 1. Схема мультидисциплинарного наблюдения пациентов, завершивших терапию по поводу ЗНО

Fig. 1. Scheme of multidisciplinary observation of patients who completed therapy for malignant neoplasms

По данным Всемирной организации здравоохранения, 70–75 % онкологических больных нуждаются в проведении лучевой терапии (ЛТ). Облучение может использоваться в комбинации с оперативным лечением и/или полихимиотерапией (ПХТ). К преимуществам ЛТ следует отнести ее хорошую переносимость, возможность достижения стойкого излечения с сохранением функции пораженного органа при некоторых опухолях на ранних стадиях. Однако проблемой при этом остается довольно высокая частота тяжелых постлучевых осложнений, существенно снижающих возможности этого метода лечения (табл. 1).

При проведении ЛТ поражение зубов развивается вследствие локального воздействия ионизирующего излучения на область голова-шея при солидных опухолях и гемобластозах, тотального облучения тела перед трансплантацией костного мозга (ТКМ) [17–20]. Поражение твердых тканей зубов связывают как с непосредственным действием на них облучения, так и с последующим иммунодефицитным состоянием, нарушением минерального и белкового обмена, количества и состава слюны, функциональ-

ного состояния важнейших физиологических систем организма [21–24].

Мультисистемное воздействие ПОТ реализуется в снижении кариесрезистентности, изменении гомеостаза ротовой жидкости, увеличении риска развития стоматологических аномалий, таких как недоразвитие корней, микроденития, нарушение формирования эмали, повышенном риске формирования кариозных полостей и др. [25]. Комплекс патофизиологических изменений в тканях зуба при этих поражениях во многом напоминает кариес зубов, что дало основание ввести термин «лучевой кариес» (рис. 2) [26].



Рис. 2. Мальчик, 4 года. Лучевой кариес. Диагноз: светлоклеточная эпендимома на уровне Th1–Th12. Мх-стадия. С72. Состояние после оперативного лечения: удаление рецидива интрамедуллярной опухоли спинного мозга на уровне Th7–Th1 (от 09.02.2015); 6 курсов ПХТ по протоколу HIT-2000-SKK для эпендимомы. Курс 3D-конформной ЛТ (12.07.2016–18.08.2016) резидуальной опухоли спинного мозга на уровне Th5–Th8, разовая очаговая доза (РОД) – 1,8 Гр, суммарная очаговая доза (СОД) – 50,4 Гр; на фоне одновременной ПХТ винкристином ежедневно (6 введений по 0,8 мг внутривенно капельно)

Fig. 2. Boy, 4 years. Radiation caries. Diagnosis: clear cell ependymoma at the level of Th1–Th12. Mx-stage. C72. Condition after surgical treatment: the removal of a recurrent intramedullary spinal cord tumor at the level of Th7–Th1 (from 09.02.2015); 6 courses of polychemotherapy according to the HIT-2000-SKK protocol for ependymoma. The course of 3D conformal radiotherapy (12.07.2016–18.08.2016) of a residual spinal cord tumor at the level of Th5–Th8, single focal dose – 1.8 Gy, total focal dose – 50.4 Gy; on the background of simultaneous polychemotherapy vincristine weekly (6 injections of 0.8 mg intravenous drip)

Лучевой кариес (*c. dentis radialis*) – генерализованный кариес зуба, развивающийся как осложнение рентгено- или радиотерапии челюстно-лицевой области. Протекает с пигментацией и размягчением поверхностных слоев и образованием глубоких пришеечных полостей. В полости рта на фоне проведения ЛТ челюстно-лицевой области создается кариесогенная ситуация за счет развития радиоиндуцированной ксеростомии, нарушения микрофлоры полости рта, затруднения гигиены полости рта, снижения самоочищения ротовой полости и общего снижения иммунитета.

Лучевые поражения твердых тканей зубов зависят от суммарной дозы облучения, интенсивности облучения и времени экспозиции [27]. Изменения в тканях зуба проявляются в виде меловых пятен, пигментации, размягчения и некроза эмали и дентина (рис. 3).

Таблица 1. Факторы риска развития поражения органов и тканей ротовой полости под воздействием ПОТ [16]

Table 1. Risk factors for the development of damage to organs and tissues of the oral cavity under the influence of antitumor therapy [16]

№	Поздние проявления <i>Late manifestations</i>	ПОТ <i>Antitumor therapy</i>	Факторы риска <i>Risk factors</i>
1	Кариес <i>Caries</i> Кариес осложненный, пульпит, периодонтит <i>Caries complicated, pulpitis, periodontitis</i> Гипоплазия эмали <i>Enamel hypoplasia</i> Изменение развития зубов (микроденция, укорочение корней) <i>Change development teeth (microdentia, shortening of the roots of teeth)</i>	Любая ПХТ, ЛТ области голова-шея, ТГСК <i>Any polychemotherapy, head-neck radiotherapy, HSCT</i>	Отсутствие постоянных зубов во время прохождения терапии <i>Lack of permanent teeth during treatment</i> Возраст на момент лечения < 5 лет <i>Age at the time of treatment < 5 years</i> Алкилирующие агенты <i>Alkylating agents</i>
		ЛТ <i>Radiotherapy</i>	ЛТ с захватом области полости рта и слюнных желез <i>Radiation therapy with the capture of the mouth and salivary glands</i> Доза на слюнные железы ≥ 10 Гр <i>Dose for salivary glands ≥ 10 Gy</i>
2	Сухость во рту/дисфункция слюнных желез, ксеростомия, изменение вкуса <i>Dry mouth/salivary gland dysfunction, dry mouth, taste change</i>	Облучение области голова-шея, надключичной зоны, позвоночника (шейный отдел), позвоночника (целиком) <i>Irradiation of the head-neck, supraclavicular zone, spine (cervical region), spine (wholly)</i> Субтотальное облучение лимфоидной ткани при ТГСК <i>Subtotal lymphoid irradiation with HSCT</i>	Захват околоушной слюнной железы <i>Capture of the parotid gland</i> Хроническая реакция «трансплантат против хозяина» <i>Chronic graft versus host disease</i> Доза на слюнные железы ≥ 30 Гр <i>Dose for salivary glands ≥ 30 Gy</i>
3	Черепно-лицевые аномалии <i>Craniofacial anomalies</i>	Облучение области голова-шея, надключичной зоны, позвоночника (шейный отдел), позвоночника (целиком) <i>Irradiation of the head-neck, supraclavicular zone, spine (cervical region), spine (wholly)</i> Субтотальное облучение лимфоидной ткани при ТГСК <i>Subtotal lymphoid irradiation with HSCT</i>	Возраст на момент лечения < 5 лет <i>Age at the time of treatment < 5 years</i> Доза на слюнные железы ≥ 30 Гр <i>Dose for salivary glands ≥ 30 Gy</i>
4	Тризм/дисфункция височно-нижнечелюстного сустава <i>Lockjaw/temporomandibular dysfunction</i>		
5	Остеорадионекроз <i>Osteoradionecrosis</i>	Облучение области голова-шея, тотальное облучение лимфоидной ткани <i>Irradiation of the head-neck, total lymphoid irradiation</i>	Доза облучения на кости ≥ 45 Гр <i>Bone dose ≥ 45 Gy</i>
6	Ксеростомия <i>Xerostomia</i> Очаговая деминерализация <i>Focal demineralization</i> Кариес и осложненный кариес <i>Caries and complicated caries</i> Аномалии развития зубов <i>Anomalies of tooth development</i> Рак полости рта (плоскоклеточная карцинома) <i>Oral cancer (squamous carcinoma)</i>	Терапевтические факторы <i>Therapeutic factors</i> Облучение области голова-шея, включая околоушные железы <i>Irradiation of the head-neck area, including the parotid glands</i> Повышенные дозы облучения <i>Increased radiation doses</i> Радиомиметическая ПХТ (используется препарат, который имитирует воздействие радиации, например доксорубин, дактиномицин) <i>Radiomimetic polychemotherapy (used drug that mimics the effects of radiation, such as doxorubicin, dactinomycin)</i>	Факторы лечения <i>Treatment factors</i> Доза на слюнные железы ≥ 30 Гр <i>Dose for salivary glands ≥ 30 Gy</i> Применение азатиоприна для лечения реакции «трансплантат против хозяина» <i>Use of azathioprine to treat graft versus host disease</i>

До настоящего времени не сложилось единого мнения о характере лучевого повреждения зубов. Одни авторы рассматривают такие поражения как некариозные [28], другие — как остро протекающий кариозный процесс [29]. Эмаль зубов после лучевого воздействия утрачивает характерный блеск, становится тусклой, серовато-белого цвета, ломкой. Отмечается стираемость жевательной и вестибулярной поверхности зубов. На этом фоне появляются участки некроза, вначале локальные, а затем по типу циркулярного поражения зубов. Болевой симптом отсутствует — характерная особенность радиационного поражения [30], свидетельствующая о подавлении функции одонтобластов (рис. 4).

Особенностью лучевого кариеса является наличие на неизмененных участках дентина хрящеподобной структуры. Лучевой кариес заканчивается безболезненным отломом коронки, чаще во время еды. Подобные явления описаны многими авторами [31, 32]. Стоматологи обнаружили, что после ЛТ происходило не только интенсивное разрушение интактных зубов, но и резкое сокращение числа полноценных пломб [33, 34].

Патогенез лучевого поражения зубов до сих пор окончательно не выяснен. Обсуждают данные о сосудистых, морфологических и дегенеративных нарушениях в пульпе. Предполагают влияние на зубы ксеростомии, развивающейся после лучевого воздействия [35].



Рис. 3. Мальчик, 8 лет. Лучевое изменение эмали в виде белых пятен по всем зубам, эрозия эмали, тризм. Диагноз: медуллобластома (классический вариант) червя мозжечка и 4-го желудочка. М3-стадия. С71.6. Состояние после удаления опухоли и постановки резервуара Оммаи; после 2 циклов ПХТ по протоколу SKK. Положительная динамика, частичный эффект. Состояние после ЛТ с параллельной ПХТ и 4 циклов ПХТ. СОД — 89 Гр. Полный эффект. Динамическое наблюдение

Fig. 3. Boy, 8 years old. Radiation change of enamel in the form of white spots on all teeth, erosion of enamel, lockjaw. Diagnosis: medulloblastoma (classic version) of the cerebellar worm and the 4th ventricle. M3-stage. C71.6. Condition after tumor removal and staging of the Ommaya reservoir; after 2 cycles of polychemotherapy according to the SKK protocol. Positive dynamics, partial effect. Condition after radiotherapy with parallel polychemotherapy and 4 cycles of polychemotherapy. Total focal dose — 89 Gy. The full effect. Dynamic observation

Не исключают иммунодепрессивного действия ионизирующего излучения. Некоторые исследователи полагают, что в облученном организме происходит специфическое подавление металлосодержащих ферментных систем (в первую очередь железосодержащих), участвующих в процессе тканевого дыхания в аэробной фазе. Нарушение аэробной фазы тканевого дыхания влечет за собой накопление в тканях организма, в том числе в пульпе зуба, недоокисленных продуктов метаболизма, а также стойкое нарушение их дальнейшего окисления [29, 36].

В основе изменений твердых тканей зубов лежат повреждения белковой матрицы и нарушение химической связи между минеральной и белковой фракциями слюны. Уже в процессе облучения авторы наблюдали в дентине и цементе зубов экспериментальных животных деминерализацию и деструктивные изменения, что можно объяснить особенностями гистологического строения твердых тканей, чрезвычайно низким обменом веществ в них, неспособностью тканей к восстановлению [37, 38]. Развитие изменений дентина, возникших во время облучения, характеризуется продолжающейся деминерализацией, увеличением очагов деструкции, разрушением эмалево-дентинного соединения, появлением лакунарного рассасывания дентина на границе с пульпой, объясняется как реакцией последствия, так и влиянием поврежденной пульпы, восстановление которой после облучения является неполным. В разрушении эмалево-дентинного соединения имеет значение различие в интенсивности деминерализации эмали и дентина. Насыщенность минеральными веществами дентина снижается в значительно большей степени, чем эмали, что приводит к дезинтеграции этих тканей [39].



Рис. 4. Мальчик, 15 лет. 11 12 13 14 15 16 17 21 22 23 24 25 26 27 37 36 35 34 33 32 31 41 42 43 44 45 47 47 — лучевое поражение зубов, отдаленные токсические последствия после ПХТ и ЛТ. Диагноз: альвеолярная рабдомиосаркома носоглотки с распространением в крылонебную ямку с обеих сторон, с метастазами в шейных лимфатических узлах, легких. Стадия T2bN1M1. C49.0. Группа пациентов с отдаленными метастазами. Состояние после оперативного вмешательства от 09.07.2013; после ПХТ (3 блока по протоколу CWS-2009, терапия 1-й линии; 6 блоков 2-й линии); после ЛТ на ложе первичной опухоли и регионарных лимфатических узлов в СОД 50,4 Гр (с 16.10.2013 по 26.11.2013); после мобилизации височно-нижнечелюстного сустава от 16.12.2013; после полного курса поддерживающей терапии

Fig. 4. Boy, 15 years old. 11 12 13 14 15 16 17 21 22 23 24 25 26 27 37 36 35 34 33 32 31 41 42 43 44 45 47 47 — radiation damage to the teeth, long-term toxic effects after polychemotherapy and radiotherapy. Diagnosis: nasopharyngeal alveolar rhabdomyosarcoma with spread to the pterygopal fossa on both sides, with metastases in the cervical lymph nodes, lungs. Stage T2bN1M1. C49.0. A group of patients with distant metastases. Condition after surgery from 09.07.2013; after polychemotherapy (3 blocks according to CWS-2009 protocol, 1st line therapy; 6 blocks of 2nd line); after radiotherapy on the bed of the primary tumor and regional lymph nodes in total focal dose 50.4 Gy (from 16.10.2013 to 26.11.2013); after mobilization of the temporomandibular joint of 16.12.2013; after a full course of maintenance therapy

Профилактика и лечение лучевого кариеса

Патологический процесс возникает одновременно во многих зубах, распространяется вокруг шеек и по поверхностям коронок, заканчиваясь, как правило, отломом зуба на уровне десневого края. Авторами обращается внимание на неэффективность пломбирования из-за появления вокруг пломб, а также в ранее неповрежденных участках новых дефектов [40, 41]. Для минимизации отдаленных последствий ЛТ на твердые ткани зубов у детей и подростков необходима санация полости рта перед лечением и профилактика осложнений. Подготовка полости рта к ЛТ необходима для смягчения лучевой реакции во время лечения и для профилактики ее осложнений [42, 43]. Лечебные мероприятия в полости рта рекомендуется проводить в следующей последовательности:

1. Удаление под анестезией всех корней и зубов с периодонтитом, а также резко подвижных зубов не позднее чем за 3–5 дней до начала ЛТ. Удаление должно быть малотравматичным, рану после него зашивают для более быстрого заживления.
2. Удаление над- и поддесневого зубного камня, кюретаж патологических зубодесневых карманов.
3. Лечение кариозных зубов, снятие металлических протезов и пломб из амальгамы для устранения вторичного излучения. Этой цели можно достичь путем наложения на зубные ряды во время облучения

резиновых или пластмассовых капп толщиной 2–3 мм (глубина пробега электронов при вторичном излучении в момент проведения ЛТ не превышает 1–2 мм). Вместо капп можно использовать марлевые или ватные тампоны, смоченные вазелиновым маслом или новокаином [44].

Перед облучением для уменьшения реакции со стороны слизистой оболочки рекомендуются частые орошения полости рта раствором адреналина в изотоническом растворе хлорида натрия (2:100) или введение адреналина под кожу, обработка слизистой оболочки преднизолоном.

В процессе ЛТ запрещаются прием раздражающей пищи, ношение съемных зубных протезов. Пища должна быть размельченной, не раздражающей, высококалорийной и витаминизированной. Во время облучения специалисты рекомендуют чистить зубы тщательно, но очень осторожно, чтобы уменьшить количество бактерий в полости рта, несмотря на возможно поврежденную слизистую оболочку. При начальных проявлениях лучевой реакции рекомендуется полоскать рот теплой кипяченой водой, раствором перманганата калия (1:5000). Полость рта, особенно зубы и десневые сосочки, обрабатывают 4–5 раз в день тампонами со слабыми растворами антисептиков (2 % раствор перекиси водорода, фурацилин 1:5000, этакридин 1:1000, 2 % борная кислота).

В разгар лучевой реакции полость рта и зубодесневые карманы из шприца промывают растворами слабых антисептиков, слизистую оболочку смазывают 1 % цитралем на персиковом или любом другом растительном масле. Для местного обезболивания применяют 1–2 % растворы тримекаина или новокаина, 0,5–1 % дикаина, 10 % анестезин на масле. Оперативные вмешательства, в том числе удаление зубов, кюретаж патологических зубодесневых карманов, в это время противопоказаны. Относительная нормализация слизистой оболочки происходит через 1–2,5 мес после окончания ЛТ.

При поражении твердых тканей коронки зуба лечение проводят в несколько этапов. Вначале осторожно удаляют некротические массы из дефектов зубов вручную экскаватором, чтобы не внедриться в полость зуба, а затем вводят кальцифицирующую пасту, состоящую из равных частей порошка глицерофосфата кальция, оксида цинка и глицерина. Пасту накладывают тонким слоем на дно и стенки образовавшейся полости и закрывают временным пломбировочным материалом. Следующий этап отсроченного лечения зубов проводят через 1–1,5 мес. Он состоит в удалении нежизнеспособных, некротизированных тканей зуба при помощи бора до минерализованного участка дентина или эмали, после чего вновь накладывают кальцифицирующую пасту и пломбируют зубы стеклоиономерными цементами [45].

При более глубоких поражениях устраняют имеющиеся некротические дефекты стеклоиономерными цементами и через 3–4 мес, если этого требует косме-

тическая реставрация передних зубов, часть стеклоиономеров удаляют, а сверху накладывают композитный пломбировочный материал [28].

После сеансов ЛТ следует проводить общую и местную реминерализующую терапию с комплексом антиоксидантов. Этим больным назначают глицерофосфат кальция 1,5 г в сутки – 1 мес, 2–3 таблетки кламина или 30 капель фитолон 2–3 раза в день в течение периода облучения, поливитамины и т. д. Все эти препараты являются радиопротекторами [23, 46, 47].

Выполнение эффективного хирургического лечения, в том числе эндоскопических методик, в комбинации с другими компонентами ПОТ позволяет уменьшить зону облучения в области головы-шеи [48–50].

Принципы профилактики и лечения лучевого повреждения органов и тканей полости рта отражены также в протоколе International Society of Oral Oncology (ISOO) (2010) [51]:

1. Применение фторидсодержащих препаратов. Реминерализующая терапия значительно снижает риск развития патологии твердых тканей зубов (Level of Evidence: II, Grade of Recommendation: B).

2. Применение полосканий для полости рта с хлоргексидином. Использование этих препаратов улучшает гигиеническое состояние полости рта, а также способствует снижению числа *Streptococcus mutans*. При назначении хлоргексидинсодержащих полосканий необходимо принимать к сведению возможность возникновения таких побочных эффектов, как окрашивание зубного камня и изменение вкусовой чувствительности (Level of Evidence: II, Grade of Recommendation: B).

3. Восстановление дефектов твердых тканей зубов. Для восстановления дефектов твердых тканей зубов рекомендуется использовать композитные материалы, гибридные стеклоиономерные цементы и амальгаму. Применение традиционных стеклоиономерных цементах менее предпочтительно (Level of Evidence: II, Grade of Recommendation: B) [52].

Собственные клинические наблюдения

В ЛРНЦ «Русское поле» ежегодно проходят курс реабилитации дети и подростки, завершившие лечение ЗНО, практически со всей территории России. Около 75 % пациентов осматриваются стоматологом. Функциональные обязанности врача-стоматолога предусматривают полный спектр консультативных услуг, выявление поздних токсических эффектов ПОТ. Учитывая сложность интерпретации клинических проявлений радиационно-индуцированной патологии органов ротовой полости, а также необходимость разработки программ профилактики и лечения зубочелюстной системы у больных, завершивших терапию ЗНО, настоящее исследование инициировано в рамках НИР «Состояние твердых тканей зубов у детей и подростков, перенесших лечение ЗНО».

Целью исследования было изучение поражения твердых тканей зубов у пациентов, получивших ЛТ и находящихся в длительной ремиссии ЗНО.

Для реализации поставленной цели были определены следующие задачи: провести сравнительный анализ частоты поражения твердых тканей зубов у пациентов, излеченных от различных ЗНО, и сиблингов; оценить клинические особенности изучаемой патологии.

Материалы и методы

За период с января 2017 г. по август 2018 г. в ЛРНЦ «Русское поле» был выполнен профилактический осмотр 3200 пациентов, перенесших лечение ЗНО и находящихся в состоянии ремиссии 2 года и более. Продолжительность ремиссии — $4,9 \pm 1,95$. Медиана возраста пациентов на момент обследования составила от 3 до 17 лет.

В обследованной группе 2005 пациентов получили ЛТ в комплексе с ПХТ и/или хирургическим вмешательством: острый лимфобластный лейкоз — 12 Гр; опухоли центральной нервной системы (ЦНС) и мягкотканые опухоли головы-шеи — 35–90 Гр; тотальное облучение перед ТКМ — 12 Гр на участок. При лечении рецидивов опухоли кумулятивная доза облучения может превышать указанные средние значения в 2 раза и более.

Все пациенты старше 15 лет или сопровождающие лица больных младшего возраста опрашивались о частоте посещения стоматолога по месту жительства, характеру оказания стоматологической помощи, кратности индивидуальной гигиены полости рта.

Выполнен ретроспективный анализ базы данных ЛРНЦ «Русское поле».

Результаты

В ходе профилактического осмотра врачом-стоматологом ЛРНЦ «Русское поле» у детей с солидными опухолями и гемобластомами выявлены значительные изменения твердых тканей зубов кариозного и некариозного происхождения как в период временного, смешанного, так и постоянного прикусов.

Статистически значимые различия встречаемости кариозного поражения зубов отмечены у пациентов с острым лимфобластным лейкозом и опухолями ЦНС и сиблингов, $p < 0,05$ (рис. 5).

Обнаружена зависимость тяжести патологии от возраста: чем младше ребенок (до 5 лет) на момент получения ЛТ, тем более выражены у него изменения стоматологического статуса, что совпадает с данными Long-Term Follow-Up Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancers [16]. Возможным объяснением этого являются сроки формирования, прорезывания и минерализации как молочных, так и постоянных зубов (табл. 2, 3).

У 76 % пациентов нами выявлены симптомы нарушения строения эмали в виде очагов деминерализации (белые пятна), бороздок и ямочек на резцах, локаль-

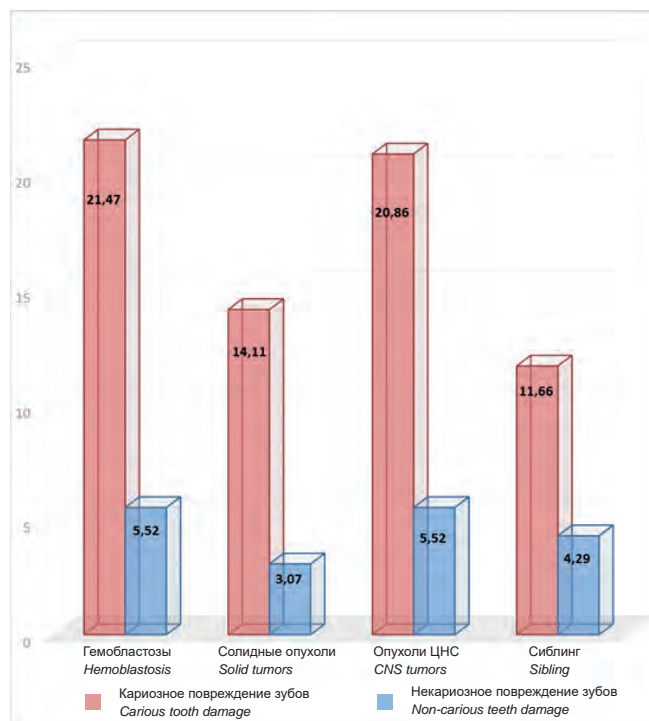


Рис. 5. Проявление кариозного и некариозного поражения зубов у пациентов с онкогематологическими заболеваниями в реабилитационном периоде

Fig. 5. Manifestation of carious and non-carious teeth lesions in patients with hematological malignancies during the rehabilitation period

ная гипоплазия, эрозии зубов; кариозные повреждения, пульпиты, пульпарные полипы, периодонтиты; иногда повышенная стираемость зубов. В большинстве моляров имеются либо кариозные полости, либо пломбы. Упрощенный индекс ОНІ-S имел значения больше 1,6, что соответствует неудовлетворительной и плохой гигиене полости рта у 2/3 пациентов. У сиблингов стоматологический статус был иногда хуже, чем у его родственника со ЗНО.

Наиболее тяжелые лучевые поражения зубочелюстной системы выявлены у 74 (3,2 %) больных в периоде реабилитации преимущественно с опухолями ЦНС. Широко распространенные осложнения ПОТ, возникающие при ионизированном облучении слюнных желез, ксеростомия и тризм во время лечения практически не встречались у детей и подростков в реабилитационном периоде. Однако в каждой группе независимо от дозы облучения и комбинации с ПХТ были пациенты с безупречным состоянием зубочелюстной системы.

Результаты опроса больных об объеме стоматологической помощи показали, что профилактические посещения стоматологического кабинета в большинстве случаев отсутствуют. Неудовлетворительное гигиеническое состояние полости рта пациенты объясняют сдержанным отношением лечащих врачей к объему и виду гигиенических мероприятий.

Дискуссия

Проблема идентификации лучевого поражения твердых тканей зубов с некариозными и кариозными

Таблица 2. Сроки закладки и прорезывания молочных зубов [6]

Table 2. The timing of the laying and eruption of milk teeth [6]

Формула зуба Dental formula	Начало минерализации эмали Onset of enamel mineralization	Степень минерализации к моменту рождения Degree of mineralization at the time of birth	Сроки прорезывания Teething time	Окончание формирования корней Ends of root formation of teeth	Начало рассасывания корней Beginning of the resorption of the roots
I	4–6 месяцев внутриутробного развития 4–6 months of intrauterine development	Эмаль всей коронки зуба Enamel whole tooth crown	6–8 месяцев 6–8 months	К 2 годам By 2 years	С 5 лет Since 5 years
II			7–9 месяцев 7–9 months		
III		1/2 коронки 1/2 crown	16–20 месяцев 16–20 months	К 5 годам By 5 years	С 8 лет Since 8 years
IV		Только эмаль жевательной поверхности Only enamel chewing surface	12–16 месяцев 12–16 months	К 4 годам By 4 years	С 7 лет Since 7 years
V			20–30 месяцев 20–30 months		

Таблица 3. Сроки закладки и прорезывания постоянных зубов [6]

Table 3. The timing of the laying and eruption of permanent teeth [6]

Формула зуба Dental formula	Начало минерализации эмали Onset of enamel mineralization	Окончание минерализации End of mineralization	Сроки прорезывания Teething time	Окончание формирования корней Ends of root formation of teeth
6	Первый месяц после рождения First month after birth	2–3 года 2–3 years	6–7 лет 6–7 years old	К 10 годам By 10 years
1	С 3–5 месяцев после рождения 3–5 months after birth	4–5 лет 4–5 years old	7–8 лет 7–8 years old	
32, 42		4–5 лет 4–5 years old	8–9 лет 8–9 years old	
3		6–7 лет 6–7 years old	10–13 лет 10–13 years old	К 13 годам By 13 years
12, 22	Первый год после рождения First year after birth	4–5 лет 4–5 years old	8–9 лет 8–9 years old	К 10 годам By 10 years
4	От 1,5 до 3 лет From 1.5 to 3 years	5–6 лет 5–6 years old	9–10 лет 9–10 years old	К 12 годам By 12 years
5		6–7 лет 6–7 years old	11–12 лет 11–12 years old	К 12 годам By 12 years
7		7–8 лет 7–8 years old	12–13 лет 12–13 years old	К 15 годам By 15 years
8	С 8 лет Since 8 years		После 17 лет After 17 years	После 18 лет After 18 years

поражениями, особенно у детей, получавших лечение в раннем возрасте, является значимой проблемой как с позиции определения причинно-следственных отношений, так и учета необходимости выбора оптимальной лечебной тактики [53–55].

Средняя кумулятивная доза облучения зоны голова-шея составила у наших пациентов 30 Гр, а по данным специалистов из Детского исследовательского госпиталя Святого Иуды уже 10 Гр [2, 16] являются достаточными для развития лучевых поражений зубов. Лучевая природа кариеса является закономерным осложнением ПОТ у пациентов со ЗНО. Поэтому стоматологу-терапевту приходится сталкиваться с трудностями дифференциальной диагностики поражений эмали, которое проявляется в виде пигменти-

рованных (белых, коричневых) пятен и собственно кариозного процесса, что существенно затрудняет выбор тактики и методов лечения (табл. 4).

Самая высокая средняя суммарная доза облучения области голова-шея применяется у пациентов нейро-онкологического профиля, и именно у них отмечены наиболее тяжелые проявления патологии твердых тканей зубов. Несмотря на то, что в представленном исследовании не выполнено моделирование рисков токсичности ПОТ, полученные данные подтверждают ведущую роль дозозависимого эффекта облучения в индукции лучевого кариеса. Отсутствие отклонений в стоматологическом статусе у пациентов, несмотря на проведенную ПОТ, свидетельствует о сложных механизмах реакции организма на ЛТ.

Таблица 4. Дифференциальная диагностика поражения эмали зубов [6]

Table 4. Differential diagnosis of teeth enamel damage [6]

Признаки Signs	Флюороз Fluorosis	Кариес в стадии пятна Caries in the stain stage	Гипоплазия эмали Enamel hypoplasia
Время возникновения Time of occurrence	До прорезывания зуба Before teething	После прорезывания зуба After teething	До прорезывания зуба Before teething
Зубы Teeth	Преимущественно постоянные Predominantly permanent	Временные и постоянные Temporary and permanent	Преимущественно постоянные Predominantly permanent
Локализация Localization	Вестибулярная, язычная поверхности Vestibular, lingual surface	Трещины и естественные анатомические углубления, пришеечная область, контактные поверхности Cracks and natural anatomical grooves, cervical area, contact surfaces	Вестибулярная, язычная поверхности Vestibular, lingual surface
Количество пятен Number of spots	Множественные Multiple	Чаще единичные More often single	Чаще единичные More often single
Проницаемость для красителя Permeability for dye	Не увеличена Not increased	Увеличена значительно Increased significantly	Не увеличена Not increased
Изменения пятна с возрастом Spot changes with age	С возрастом может исчезнуть. Чаще остаются на всю жизнь With age it may disappear. More often remain for life	Не исчезает Does not disappear	
Содержание фтора в воде Fluorine content in water	Содержание фтора выше нормы Fluorine content above normal	Содержание фтора ниже нормы Fluorine content below normal	Не имеет значения No object

Заключение

Проведенный анализ клинических и анамнестических данных пациентов ЛРНЦ «Русское поле» демонстрирует практически отсутствие у стоматологов в Москве и регионах необходимой настороженности в отношении лучевых поражений, в вопросах профилактики и лечения лучевого кариеса. Вместе с тем медленное развитие зубов, отсроченный характер токсичности ПОТ, недостаточно настороженное отношение врачей-детских стоматологов общей сети к указанному контингенту пациентов, не позволяют своевременно диагностировать и предотвращать прогрессирующие изменения в ротовой полости в отдаленном периоде после окончания ПОТ [3, 56].

Российскими стоматологами проводится недостаточная профилактика лучевых поражений у детей, несмотря на то, что в мире наработаны соответствующие программы с использованием амифостина, фторидов, установки стеклоиономерных пломб и др. [57–59].

На сегодняшний день нет единого мнения о клинической картине лучевого кариеса, особенностях течения заболевания и тактике лечения. Нет данных о зависимости между режимами фракционирования облучения и лучевыми повреждениями твердых тканей зубов. Поэтому необходимо проведение более детального исследования в периоде диспансерного наблюдения и реабилитации пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Детская онкология: 75 % детей выздоравливают. [Электронный ресурс]: <http://www.rakpobedim.ru/forum/blog/38/entry-19> (дата обращения 20.08.2018). [Pediatric oncology: 75 % of children recover. [Electronic resource]: <http://www.rakpobedim.ru/forum/blog/38/entry-19> (appeal date 20.08.2018). (In Russ.)].
2. Effinger K.E., Miglierati C.F., Hudson M.M., McMullen K.P., Kaste S.C., Ruble K., Guilcher G.M., Shah A.J., Castellino S.M. Oral and dental late effects in survivors of childhood cancer. Support Care Cancer 2014;22(7):2009–19. doi: 10.1007/s00520-014-2260-x.
3. Gupta N., Pal M., Rawat S., Grewal M.S., Garg H., Chauhan D., Ahlawat P., Tandon S., Khurana R., Pahuja A.K., Mayank M., Devnani B. Radiation-induced dental caries, prevention and treatment - A systematic review. Natl J Maxillofac Surg 2015;6(2):160–6. doi: 10.4103/0975-5950.183870.
4. Peterson D.E., Doerr W., Hovan A., Pinto A., Saunders D., Elting L.S., Spijkervet F.K., Brennan M.T. Osteoradionecrosis in cancer patients: The evidence base for treatment-dependent frequency, current management strategies and future studies. Support Care Cancer 2010;18(8):1081–7. doi: 10.1007/s00520-010-0898-6.
5. Галонский В.Г., Радкевич А.Л., Казанцева Т.В., Казанцев М.Е., Шушакова А.А. Распространенность и интенсивность поражения твердых тканей зубов после комбинированного и лучевого лечения злокачественных новообразований челюстно-лицевой области. Сибирское медицинское обозрение 2012;3:70–4. [Galonsky V.G., Radkevich A.L., Kazantseva T.V., Kazantsev M.E., Shushakova A.A. The prevalence and intensity of damage to the hard tissues of teeth after the combined and radiation treatment of malignant tumors of the maxillofacial area. Sibirskoye meditsinskoye obozreniye = Siberian Medical Review 2012;3:70–4. (In Russ.)].
6. Детская терапевтическая стоматология [Электронный ресурс]. Национальное руководство. Под ред. В.К. Леонтьева, Л.П. Кисельниковой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016 (серия «Национальные руководства»): <http://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970440193.html>. [Children's therapeutic dentistry [Electronic resource]. National leadership. Ed. V.C. Leontyev, L.P. Kiselnikova. M.: GEOTAR-Media,

- 2016 ("National Guidelines" series): <http://www.studentlibrary.ru/book/ISBN97859704440193.html>. (In Russ.).
7. Tafere Y., Chanie S., Dessie T., Gedamu H. Assessment of prevalence of dental caries and the associated factors among patients attending dental clinic in Debre Tabor general hospital: a hospital-based cross-sectional study. *BMC Oral Health* 2018;18(1):119. doi: 10.1186/s12903-018-0581-8.
 8. Watanabe M., Wang D.-H., Ijichi A., Shirai C., Zou Y., Kubo M., Takemoto K., Masatomi C., Ogino K. The Influence of Lifestyle on the Incidence of Dental Caries among 3-Year-Old Japanese Children. *Int J Environ Res Public Health* 2014;11(12):12611–22. doi: 10.3390/ijerph111212611.
 9. Haworth S., Shungin D., van der Tas J.T., Vucic S., Medina-Gomez C., Yakimov V., Feenstra B., Shaffer J.R., Lee M.K., Standl M., Thiering E., Wang C., Bonnelykke K., Waage J., Jessen L.E., Norrisgaard P.E., Joro R., Seppälä I., Raitakari O., Dudding T., Grgic O., Ongkosuwo E., Vierola A., Eloranta A.M., West N.X., Thomas S.J., McNeil D.W., Levy S.M., Slayton R., Nohr E.A., Lehtimäki T., Lakka T., Bisgaard H., Pennell C., Kühnisch J., Marazita M.L., Melbye M., Geller F., Rivadeneira F., Wolvius E.B., Franks P.W., Johansson I., Timpson N.J. Consortium-based genome-wide meta-analysis for childhood dental caries traits. *Hum Mol Genet* 2018;27(17):3113–27. doi: 10.1093/hmg/ddy237.
 10. Shaghaghian S., Abolvardi M., Akhlaghian M. Factors Affecting Dental Caries of Preschool Children in Shiraz, 2014. *J Dent (Shiraz)* 2018;19(2):100–8. PMID: 29854883.
 11. Боровский Е.В., Леонтьев В.К., Максимовская Л.Н. Нарушения процесса реминерализации твердых тканей зуба и принципы его регуляции. *Стоматология* 1984;5:19–22. [Borovskiy E.V., Leontyev V.K., Maksimovskaya L.N. Violations of the process of remineralization of tooth hard tissues and principles of its regulation. *Stomatologiya = Dentistry* 1984;5:19–22. (In Russ.).]
 12. Вавилова Т.П. Биохимия тканей и жидкостей полости рта. М.: ГЕОТАР-Мед, 2008. 215 с. [Vavilova T.P. Biochemistry of tissues and fluids of the oral cavity. M.: GEOTAR-Med, 2008. 215 p. (In Russ.).]
 13. Виноградов А.Ф. Основы формирования здоровья. Т.: РИЦ ТГМА, 2004. 122 с. [Vinogradov A.F. Basics of health formation. T.: RIC TGMA, 2004. 122 p. (In Russ.).]
 14. Thesleff I. Epithelial-mesenchymal signaling regulating tooth morphogenesis. *J Cell Sci* 2003;116(Pt 9):1647–8. PMID: 12665545.
 15. Jernvall J., Thesleff I. Reiterative signaling and patterning during mammalian tooth morphogenesis. *Mech Dev* 2000;92(1):19–29. PMID: 10704885.
 16. Long-Term Follow-Up Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancers: Version 5.0. Children Oncology Group, 2018. Available: <http://www.survivorshipguidelines.org>.
 17. Küpeli S., Varan A., Ozyar E., Atahan I.L., Yalçın B., Kutluk T., Akyüz C., Büyükpamukçu M. Treatment results of 84 patients with nasopharyngeal carcinoma in childhood. *Pediatr Blood Cancer* 2006;46(4):454–8. doi: 10.1002/pbc.20433.
 18. Алексеева С.Р. Комплексная этиотропная терапия сиаалоаденитов, осложненных пародонтиом. Российский стоматологический журнал 2014;2:22–4. [Aleksееva S.R. Complex etiotropic therapy of sialadenitis complicated by periodontitis. *Rossiyskiy stomatologicheskii zhurnal = Russian Dental Journal* 2014;2:22–4. (In Russ.).]
 19. Raney R.B., Asmar L., Vassilopoulou-Sellin R., Klein M.J., Klein M.J., Donaldson S.S., Green J., Heyn R., Wharam M., Glicksman A.S., Gehan E.A., Anderson J., Maurer H.M. Late complications of therapy in 213 children with localized, nonorbital softtissue sarcoma of the head and neck: a descriptive report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Studies (IRS)-II and -III. *Med Pediatr Oncol* 1999;33(4):362–71. PMID: 10491544.
 20. Oğuz A., Cetiner S., Karadeniz C., Alpaslan G., Alpaslan C., Pinarlı G. Long-term effects of chemotherapy on orodental structures in children with non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Oral Sci* 2004;112(1):8–11. PMID: 14871187.
 21. Апрытин С.А., Митрофанов В.И. Особенности комплекса медикаментозной и инструментальной обработки корневых каналов. *Эндодонтия Today* 2007;2:64–8. [Apryatin S.A., Mitrofanov V.I. Features of the complex drug and instrumental treatment of root canals. *Endodontiya Today = Endodontics Today* 2007;2:64–8. (In Russ.).]
 22. Арчакова М.В., Цымбал Т.Н. EndoREZ – новый лидер двойного отверждения. *Эндодонтия Today* 2007;2:84–5. [Archakova M.V., Tsybmal T.N. EndoREZ – the new double cure leader. *Endodontiya Today = Endodontics Today* 2007;2:84–5. (In Russ.).]
 23. Бардычев М.С., Цыб А.Ф. Местные лучевые повреждения. М.: Медицина, 1985. 240 с. [Bardychev M.S., Tsyb A.F. Local radiation damage. M.: Medicina, 1985. 240 p. (In Russ.).]
 24. Mladosičevićová B., Jurković R., Izakovićová H.L. Dental abnormalities after treatment for childhood cancer. *Klin Onkol* 2015;28(1):20–3. PMID: 25692751.
 25. Wolden S.L., Zelefsky M.J., Kraus D.H., Rosenzweig K.E., Chong L.M., Shaha A.R., Zhang H., Harrison L.B., Shah J.P., Pfister D.G. Accelerated concomitant boost radiotherapy and chemotherapy for advanced nasopharyngeal carcinoma. *J Clin Oncol* 2001;19(4):1105–10. doi: 10.1200/jco.2001.19.4.1105.
 26. Боровский Е.В., Сазонов Н.И. Изменение проницаемости эмали зубов после дистанционного гамма-облучения нижней челюсти. *Стоматология* 1978;6:1–5. [Borovskiy E.V., Sazonov N.I. Changes in the permeability of tooth enamel after gamma irradiation of the lower jaw. *Stomatologiya = Dentistry* 1978;6:1–5. (In Russ.).]
 27. Боровский Е.В., Сегень И.Т. Состояние твердых тканей зубов в зависимости от дозы и локализации облучения. *Стоматология* 1973;2:16–8. [Borovskiy E.V., Segen I.T. The state of hard dental tissue depending on the dose and localization of radiation. *Stomatologiya = Dentistry* 1973;2:16–8. (In Russ.).]
 28. Барер Г.М. Особенности клинических проявлений постлучевых поражений зубов. *Стоматология* 1982;4:29–31. [Barer G.M. Features of the clinical manifestations of post-radiation lesions of the teeth. *Stomatologiya = Dentistry* 1982;4:29–31. (In Russ.).]
 29. Иванова Л.А. Клиника и профилактика постлучевых поражений зубов. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1981. 25 с. [Ivanova L.A. Clinic and prevention of post-radiation lesions of teeth. Thesis abstract of ... Dr. of Sci. (Med.). M., 1981. 25 p. (In Russ.).]
 30. Леонтьев В.К., Пахомов Г.Н. Профилактика стоматологических заболеваний. М.: Медицина, 2006. 416 с. [Leontyev V.K., Pakhomov G.N. Prevention of dental diseases. M.: Medicina, 2006. 416 p. (In Russ.).]
 31. Нуриева Н.С. Особенности протезирования после хирургического лечения злокачественных опухолей орорфарингеальной зоны. *Уральский медицинский журнал* 2010;12:105–8. [Nurieva N.S. Features of prosthetics after surgical treatment of malignant tumors of the oropharyngeal zone. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal = Ural Medical Journal* 2010;12:105–8. (In Russ.).]
 32. Боровский Е.В., Хубутия Н.Г. Клинико-рентгенологическая оценка эффективности лечения зубов с осложнениями кариеса. *Клиническая стоматология* 2006;38(2):6–9. [Borovskiy E.V., Khubutiya N.G. Clinical and radiological evaluation of the effectiveness of dental treatment with complications of caries. *Klinicheskaya stomatologiya = Clinical Dentistry* 2006;38(2):6–9. (In Russ.).]
 33. Барер Г.М., Иванчикова Г.И., Назарова Л.А. Изменения ультраструктуры твердых тканей зубов после местного облучения. *Стоматология* 1977;1:4–7. [Barer G.M., Ivanchikova G.I., Nazarova L.A. Changes in the ultrastructure of hard dental tissues after local irradiation. *Stomatologiya = Dentistry* 1977;1:4–7. (In Russ.).]
 34. Обухов Ю.А., Жуковская Е.В., Карелин А.Ф. Проблематика диагностики и коррекции патологического состояния твердых тканей зубов у детей и подростков, излеченных от злокачественных новообразований. *Онкопедиатрия* 2015;2(4):420–3. doi: 10.15690/onco.v2.i4.1470. [Obukhov Yu.A., Zhukovskaya E.V., Karelin A.F. The problem of diagnosis and correction of the pathological state of hard tissues of teeth in children and adolescents cured of malignant tumors. *Onkopediatriya = Oncopediatrics* 2015;2(4):420–3. doi: 10.15690/onco.v2.i4.1470. (In Russ.).]
 35. Dahllöf G., Bågesund M., Ringdén O. Impact of conditioning regimens on salivary function, caries-associated microorganisms and dental caries in children after bone marrow transplantation. A 4-year longitudinal study. *Bone Marrow Transplant* 1997;20(6):479–83. doi: 10.1038/sj.bmt.1700919.
 36. Hong C.H., Napeñas J.J., Hodgson B.D., Stokman M.A., Mathers-Stauffer V., Elting L.S., Spijkervet F.K., Brennan M.T.; Dental Disease Section, Oral Care Study Group, Multi-national Association of Supportive Care in Cancer (MASCC)/International Society of Oral Oncology (ISOO). A systematic review of dental disease in patients undergoing cancer therapy. *Support Care Cancer* 2010;18(8):1007–21. doi: 10.1007/s00520-010-0873-2.
 37. Лучевой кариес: клиническая картина, вопросы лечения. [Электронный ресурс]: <https://stomport.ru/articles/luchevoy-karies-klinicheskaya-kartina-voprosy-lecheniya> (дата обращения 20.08.2018).

- [Radiation caries: clinical picture, treatment issues. [Electronic resource]: <https://stomport.ru/articles/luchevoy-karies-klinicheskaya-kartina-voprosy-lecheniya> (appeal date 20.08.2018). (In Russ.)].
38. Барер Г.М., Назаров Г.И. Повреждение зубов после лучевой терапии злокачественных опухолей челюстно-лицевой области. Стоматология 1965;6:23–6. [Barer G.M., Nazarov G.I. Damage to the teeth after radiation therapy of malignant tumors of the maxillofacial area. Stomatologiya = Dentistry 1965;6:23–6. (In Russ.)].
 39. Назаров Г.И. Изменение зубов и челюстей после локального гамма-облучения. Медицинская радиология 1975;8:75–6. [Nazarov G.I. Change of teeth and jaws after local gamma irradiation. Meditsinskaya radiologiya = Medical Radiology 1975;8:75–6. (In Russ.)].
 40. Cubukcu C.E., Sevinir B. Dental health indices of long-term childhood cancer survivors who had oral supervision during treatment: a case-control study. *Pediatr Hematol Oncol* 2008;25(7):638–46. doi: 10.1080/08880010802237849.
 41. Боровский Е.В., Макеева И.М., Скатова Е.А. Реставрация лучевого кариеса зубов. Клинический пример. Стоматология детского возраста и профилактика 2012;11(2):11–9. [Borovsky E.V., Makeeva I.M., Skatova E.A. Restoration of radial caries of teeth. Clinical example. Stomatologiya detskogo vozrasta i profilaktika = Pediatric Dentistry and Prevention 2012;11(2):11–9. (In Russ.)].
 42. Rothstein J.P. Radiation therapy and oral care. *Dent Today* 2005;24(3):66–8, 70–1; quiz 71, 61. PMID: 15816662.
 43. Murdoch-Kinch C.A., Zwetchkenbaum S. Dental management of the head and neck cancer patient treated with radiation therapy. *J Mich Dent Assoc* 2011;93(7):28–37. PMID: 21888251.
 44. Изменения в полости рта при лучевой терапии. [Электронный ресурс]: <http://terastom.com/izmeneniya-v-polosti-rta-pri-luchevoy-terapii.html> (дата обращения 10.10.2018). [Changes in the oral cavity during radiation therapy. [Electronic resource]: <https://stomport.ru/articles/luchevoy-karies-klinicheskaya-kartina-voprosy-lecheniya> (appeal date 10.10.2018). (In Russ.)].
 45. Hu J.Y., Li Y.Q., Smales R.J., Yip K.H. Restoration of teeth with more viscous glass ionomer cements following radiationinduced caries. *Int Dent J* 2004;52(6):445–8. PMID: 12553399.
 46. Барер Г.М. Осложнения, возникающие в несанированной полости рта при лучевой терапии новообразований. В кн.: Теория и практика стоматологии. Том 8. М.: Московский медицинский стоматологический институт, 1965. С. 140–141. [Barer G.M. Complications occurring in the unsaved oral cavity during radiation therapy of tumors. In: Theory and practice of dentistry. V. 8. М.: Moscow Medical Dental Institute, 1965. Pp. 140–141. (In Russ.)].
 47. Дмитриева Е.Ф., Нуриева Н.С. Лучевой кариес: клиническая картина, вопросы лечения. [Электронный ресурс]: <https://stomport.ru/articles/luchevoy-kariesklinicheskaya-kartina-voprosy-lecheniya> (дата обращения: 15.11.2018). [Dmitrieva E.F., Nurieva N.S. Radiation caries: clinical picture, treatment issues. [Electronic resource]: <https://stomport.ru/articles/luchevoy-karies-klinicheskaya-kartina-voprosy-lecheniya> (appeal date 15.11.2018). (In Russ.)].
 48. Brennan M.T., Elting L.S., Spijkervet F.K.L. Systematic reviews of oral complications from cancer therapies, Oral Care Study Group, MASCC/ISOO: methodology and quality of the literature. *Supportive Care in Cancer* 2010;18(8):979–84. doi:10.1007/s00520-010-0856-3.
 49. Hovan A.J., Williams P.M., Stevenson-Moore P., Wahlin Y.B., Ohrn K.E., Elting L.S., Spijkervet F.K., Brennan M.T.; Dysgeusia Section, Oral Care Study Group, Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC)/International Society of Oral Oncology (ISOO). A systematic review of dysgeusia induced by cancer therapies. *Supportive Care in Cancer* 2010;18(8):1081–7. doi:10.1007/s00520-010-0902-1.
 50. Решетов И.В., Сукорцева Н.С., Святославов А.С., Шевалгин А.А., Кудрин Г.Н., Насилевский П.А. Робот-ассистированные вмешательства в лечении злокачественных новообразований головы-шеи. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена 2018;7(2):43–50. [Reshetov I.V., Sukortseva N.S., Svyatoslavov D.S., Shevalgin A.A., Kudrin K.G., Nasilevsky P.A. Robot-assisted interventions in the treatment of malignant head and neck neoplasms. *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena = Oncology. Journal them. P.A. Herzen* 2018;7(2):43–50. doi: 10.17116/onkolog20187243-50. (In Russ.)].
 51. Evidence-Based Management Strategies for Oral Complication from Cancer Treatment. [Электронный ресурс]: https://www.mascc.org/assets/documents/Oral_Care-Summary-Oral_Complications_Systematic_Reviews.pdf (дата обращения 02.09.2018).
 52. Summary of evidence-based oral care study group, multinational association for supportive care in cancer/international society of oral oncology clinical practice guidelines for care of patients with other oral complications. [Электронный ресурс]: https://www.mascc.org/assets/documents/Oral_Care-Summary_of_Evidence_Table.pdf (дата обращения 02.09.2018).
 53. Сидоренко Л.В., Бронин Г.О., Брынза Е.В., Володин Н.Н., Жуковская Е.В., Обухов Ю.А., Панкратьева Л.Л., Скрипкин А.В., Фукс О.Ю. Организационные аспекты восстановительного лечения у пациентов с онкологическими, гематологическими заболеваниями по опыту работы лечебно-реабилитационного научного центра «Русское поле». Педиатрический вестник Южного Урала 2015;1:21–3. [Sidorenko L.V., Bronin G.O., Brynza E.V., Volodin N.N., Zhukovskaya E.V., Obukhov Yu.A., Pankratieva L.L., Skripkin A.V., Fuchs O.Yu. Organizational aspects of rehabilitation treatment in patients with cancer, hematological diseases. Experience treatment and rehabilitation research center «Russian field». *Pediatricheskii vestnik Yuzhnogo Urala = Pediatric Bulletin of the South Ural* 2015;1:21–3. (In Russ.)].
 54. Avşar A., Elli M., Darka O., Pinarli G. Long-term effects of chemotherapy on caries formation, dental development, and salivary factors in childhood cancer survivors. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007;104(6):781–9. doi: 10.1016/j.tripleo.2007.02.029
 55. Иванова Л.А. Профилактика постлучевых поражений зубов. Методические рекомендации. Пермь, 1987. 11 с. [Ivanova L.A. Prevention of postradiation of teeth. Guidelines. Perm, 1987. 11 p. (In Russ.)].
 56. Barker G.J., Epstein J.B., Williams K.B., Gorsky M., Raber-Durlacher J.E. Current practice and knowledge of oral care for cancer patients: a survey of supportive health care providers. *Support Care Cancer* 2005;13(1):32–41.
 57. Rudat V., Meyer J., Momm F., Bendel M., Henke M., Strnad V., Grötz K., Schulte A. Protective effect of amifostine on dental health after radiotherapy of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48(5):1339–43. doi: 10.1016/s0360-3016(00)00768-9.
 58. Jham B.C., Reis P.M., Miranda E.L., Lopes R.C., Carvalho A.L., Schepher M.A., Freire A.R. Oral health status of 207 head and neck cancer patients before, during and after radiotherapy. *Clin Oral Investig* 2008;12(1):19–24. doi: 10.1007/s00784-007-0149-5.
 59. Wogelius P., Dahllöf G., Gorst-Rasmussen A., Sørensen H.T., Rosthøj S., Poulsen S. A population-based observational study of dental caries among survivors of childhood cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50(6):1221–6. doi: 10.1002/pbc.21464.

Статья поступила в редакцию: 14.09.2018. Принята в печать: 10.11.2018.

Article was received by the editorial staff: 14.09.2018. Accepted for publication: 10.11.2018.