

**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
ФАКУЛТЕТ ПО ДЕНТАЛНА МЕДИЦИНА
КАТЕДРА „ДЕНТАЛНА ОРАЛНА И ЛИЦЕВО-ЧЕЛЮСТНА ХИРУРГИЯ“
Ръководител: проф. д-р Радомир Угринов, дмн**

Д-р Любика Стефчева Виденова

**ЛЪЧЕВО-ИНДУЦИРАН ОРАЛЕН МУКОЗИТ,
КСЕРОСТОМИЯ И ОСТЕОРАДИОНЕКРОЗА – КЛИНИЧНА
ИЗЯВА, ДИНАМИКА НА РАЗВИТИЕ И ЛЕЧЕНИЕ**

АВТОРЕФЕРАТ

на дисертационен труд за придобиване на
образователната и научна степен „доктор”

Докторска програма
Хирургична стоматология

Научен ръководител
Доц. д-р Павел Станимиров, дм

Рецензенти
Проф. д-р Христина Михайлова, д-р, дм
Проф. д-р Петя Печалова-Петрова, дм

София, 2019

Дисертационният труд се състои от 184 страници и е онагледен с 30 таблици, 36 фигури и 4 приложения. Библиографията включва 256 литературни източника, от които 4 на кирилица и 252 на латиница.

Публичната защита на дисертационния труд ще се проведе на 17 юни 2019 г. от 13.30 ч. в първа аудитория на Факултета по дентална медицина, София, ул. „Георги Софийски“ №1, съгласно чл. 76 и чл. 77 от Правилник за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в Медицински университет – София, и въз основа на Заповед №РК36-717 от 22.04.2019 г. на Ректора на МУ – София, пред научно жури в състав:

Председател

Доц. д-р Елица Г. Деливерска, дм – вътрешен член, Катедра по дентална, орална и лицево-челюстна хирургия на ФДМ при МУ – София

Членове

Проф. д-р Христина Д. Михайлова, д-р, дм – вътрешен член, Катедра по образна и орална диагностика на ФДМ при МУ – София

Доц. д-р Петя Ф. Печалова-Петрова, дм – външен член, Катедра по орална хирургия, ФДМ при МУ – Пловдив

Доц. д-р Боян Ст. Владимиров, дм – външен член, Катедра по лицево-челюстна хирургия, ФДМ при МУ – Пловдив

Доц. д-р Благой Д. Петров, дм – външен член, Катедра по лицево-челюстна хирургия, ФДМ при МУ – Пловдив

Резервни членове

Проф. д-р Радомир Л. Угринов, дмн – вътрешен член, Катедра по дентална, орална и лицево-челюстна хирургия на ФДМ при МУ – София

Доц. д-р Георги Й. Папанчев, дм – външен член, УС „Орална хирургия“, ФДМ при МУ – Варна

Материалите по защитата са на разположение в библиотеката на Факултета по дентална медицина, Медицински университет – София и са публикувани на интернет страницата на МУ – София.

Забележка: номерата на таблиците и графиките в автореферата не съответстват с номерата в дисертационния труд.

СЪДЪРЖАНИЕ

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ	4
ВЪВЕДЕНИЕ	5
I. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ НА ПРОУЧВАНЕТО	7
СОБСТВЕНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ	8
II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИКА	8
III. РЕЗУЛТАТИ	17
IV. ОБСЪЖДАНЕ НА РЕЗУЛТАТИТЕ	46
V. ЗАКЛЮЧЕНИЕ	61
VI. ИЗВОДИ	63
VII. ПРИНОСИ	64
VIII. ПУБЛИКАЦИИ И УЧАСТИЯ В НАУЧНИ ФОРУМИ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД	65

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

ИЛ	Ионизиращо лъчение
КЛР	Късни лъчеви реакции
КТ	Компютърна томография
ЛЛ	Лъчелечение
ЛР	Лъчеви реакции
ЛТ	Лъчетерапия
ОМ	Орален мукозит
ОРН	Остеорадионекроза
ПТФ	Пентоксифилин
РЛР	Ранни лъчеви реакции
ТГТ	Телегаматерапия
ТФ	Токоферол
ХБО	Хипербарна оксигенация
СТС	Common Toxicity Criteria (Критерии за оценка на ранни странични реакции)
СТСАЕ	Common Terminology Criteria for Adverse Events (Критерии за оценка на последиците от лечението на рак)
EORTC	European Organization of Research and Treatment of Cancer (Европейска организация за изследване и лечение на рак)
IMRT	Лъчетерапия с модулиране на интензитета (Intensity Modulated Radiation Therapy)
LENT/SOMA	The Late Effects Normal Tissue/Subjective Objective Management Analytical (Система за оценка на късните реакции и усложнения от лечението на рак)
NCI-CTC	National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (Критерии за оценка на последиците от лечението на рак на Националния онкологичен институт на САЩ)
PBRT	Протонна лъчетерапия (Proton beam radiotherapy)

ВЪВЕДЕНИЕ

Хирургичното лечение и лъчетерапията са най-често използваните методи за лечение на злокачествени тумори в лицево-челюстната област. Те намират приложение като самостоятелни терапевтични подходи или в комбинация с други модалности. Подходящи са за целите на палиативното лечение. Въпреки безспорните ползи от лъчетерапията, тя предизвиква множество реакции и усложнения, които протичат с различна степен на клинична изява. Варират от леки и бързопреходни локални реакции до тежки общосоматични състояния, които влошават значително качеството на живот на болните.

Високата заболяемост от онкологични болести определя честата проява на лъчеви реакции и усложнения. Всяка година се диагностицират около 870 000 нови случая на малигнени процеси на горните дихателни пътища и храносмилателния тракт. Нововъзникналите случаи на рак на устната кухина са около 300 000 годишно. Независимо от усилията, положени за предпазване на тъканите, лъчелечението предизвиква странични реакции и усложнения, като ксеростомия, орален мукозит и остеорадионекроза. Те са резултат от директно увреждане на тъканите и клетъчна смърт, медиирани от серия молекулни явления и каскадни реакции.

Ксеростомията и лъчево-индуцираният орален мукозит са болезнени и инвалидизиращи състояния. Прогресията им може да наложи прекъсване на лъчелечението, хоспитализация, парентерално хранене, прием на опиоидни аналгетици.

Остеорадионекрозата е едно от най-тежките усложнения след лъчелечение в областта на главата и шията. Силно влияние за развитието на некроза имат предразполагащи фактори, като остра и хронична травма в устната кухина, извършване на хирургични интервенции, включително и зъбни екстракции в предходно облъчена област. Съществено значение имат денталният статус и оралната хигиена (наличието на зъби,

източници на инфекция, пародонтално заболяване или хроничен периодонтит). В по-редки случаи тя може да възникне спонтанно, без травматични и бактериални фактори.

Ксеростомията, оралният мукозит и остеорадионекрозата имат пряко влияние върху влошаването на качеството на живот на болните. Поради дългосрочната инвалидизация, която предизвикват, лъчевите усложнения са обект на многобройни проучвания. Задълбоченото изследване на патофизиологията на лъчевите реакции и усложнения, пострадиационните промени в тъканите и клиничните изяви дават възможност за въвеждане на по-насочени методи на профилактика и лечение.

Това ни мотивира да направим настоящото научно проучване, насочено към анализиране на предразполагащите фактори и сравнително изучаване на тъканните и функционални промени след лъчелечение, защото сме убедени, че осъществяването на целите и решаването на поставените задачи в него, а именно – да анализираме лечението на болни с лъчеви реакции и усложнения и определим честотата и клиничните характеристики, имащи значение за тежестта и динамиката на тези усложнения, ще даде тласък в развитието на подходите за превенция, на ранната диагностика и на лечението. Ще подпомогне своевременното разпознаване на клиничните изяви и усложненията, давайки възможност за удачното им терапевтично повлияване, необходимо за намаляване на общата заболяемост и за създаване на най-благоприятни възможности за повишаване на качеството на живот на болните.

I. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ НА ПРОУЧВАНЕТО

Цел

Целта на настоящата работа е да се анализира лечението на болни с лъчеви реакции и усложнения, като се определи честотата и клиничните характеристики, имащи значение за тежестта и динамиката на тези усложнения.

Задачи

За постигането на поставената цел са формулирани следните задачи:

1. Да се проучат и анализират болни с лъчеви реакции и усложнения относно: пола, възрастта, придружаващите заболявания, вида, стадия и локализацията на реакциите, както и техните клинични прояви. Да се изследва времето до появата на усложненията и динамиката в тяхната изява.

2. Да се изследва количеството слюнка, рН, хигиенен индекс, наличието на патогенни микроорганизми и корелацията на тези показатели с тежестта на усложнението.

3. Да се определи корелацията между субективното чувство за сухота в устата и обективно измереното количество слюнка при контролен преглед между 1 и 3 години след облъчването.

4. Да се определи значението на туморната локализация, метода на лъчелечение, дозата и полето на облъчване върху развитието на ксеростомия, тежък мукозит и остеорадионекроза.

5. Да се определи влиянието на лъчевите реакции и усложнения върху качеството на живот на болните.

СОБСТВЕНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ
II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИКА
МАТЕРИАЛ ЗА ИЗСЛЕДВАНЕ И ЕДИНИЦИ НА
НАБЛЮДЕНИЕ

Изследването обхваща период от 27 години – от 1990 до 2017 година.

За ретроспективен анализ данните са получени от архива на Катедрата по орална и лицево-челюстна хирургия и Секцията по хистопатология към ФДМ, Клиника по ЛЧХ, УМБАЛ „Св.Анна“ и Клиника по ЛЧХ, УМБАЛ „Александровска“. Проспективно информацията е събрана от пациенти на клиниките по ЛЧХ, УМБАЛ „Св.Анна“ и „Александровска“– София.

Обект на клинично проучване и анализ са 162 болни с ранни или късни лъчеви реакции и усложнения, от които 129 са мъже и 33 – жени.

Участниците в изследването са разделени според вида на усложнението:

- 30 – с ранни лъчеви реакции и усложнения
- 30 – с орален мукозит и ранна ксеростомия
- 133 – с късни лъчеви реакции и усложнения
- 115 – с остеорадионекроза
- 8 – с мекотъканни възпалителни процеси
- 36 – с ксеростомия, при 10 е изследвана самостоятелно.

Случаите изследвани ретроспективно са 97, включващи такива със остеорадионекроза – 94, и с късни възпалителни процеси – 3.

Болните, изследвани проспективно, са 65, а случаите са 66 поради наличие на един болен с 2 вида лъчеви усложнения. Те включват орален мукозит и ранна ксеростомия – 30, самостоятелно изследвана късна ксеростомия – 10, остеорадионекроза – 21, възпалителни процеси – 5. При последните 2 групи успоредно е изследвана и късната ксеростомия.

Оперативно лечение е приложено при 24 случая на остеорадионекроза. Консервативно лечение поради орален

мукозит, ксеростомия и възпалителни процеси е проведено при 42 случая.

2. Наблюдавани показатели:

Показатели, свързани с болните

- разпределение по пол
- разпределение по възраст
- коморбидност – артериална хипертония, диабет

Показатели, свързани с усложнението

- вид на усложнението
- тежест
- локализация на усложнението
- време до поява на усложнението
- динамика на усложнението

Показатели, свързани с тумора

- локализация на тумора
- стадий

Показатели, свързани с лъчелечението

- вид на лъчелечението
- доза на облъчване

Показатели, свързани със състоянието на слюнката

- количество, рН, буферен капацитет на слюнката
- наличие на патогени
- хигиенен индекс

Лечение на усложнението

- вид лечение

Влияние върху качеството на живот

3. Източници на информация

Информацията е попълнена в анкетни карти и архивирана в изготвена от докторанта лична база данни. Проспективно изследваните болни са проследени клинично и амбулаторно. За ретроспективен анализ, както и за данни относно онкологичното заболяване и проведеното лъчелечение, източникът на информация е историята на заболяването и патохистологичните формуляри.

МЕТОДИ

1. Клинични изследвания

След формулирането на целта на изследването са определени включващи и изключващи критерии за подбор на болните.

Критерии за подбор на болните

- болни от двата пола;
- случаи с остеорадионекроза;
- случаи с орален мукозит;
- случаи с ксеростомия;
- случаи с мекотъканни възпалителни процеси след лъчелечение;
- болни, които са провели или в момента на изследването провеждат лъчелечение.

Критерии за изключване

- случаи с рецидив на първичния тумор в зоната на остеорадионекрозата;
- болни, които провеждат бисфосфонатна терапия успоредно с лъчетерапията;
- болни, които провеждат лъчетерапия извън лицево-челюстната област;
- болни с недостатъчно данни.

2. Хирургично лечение

Хирургичните методи се осъществяват при случаи на остеорадионекроза чрез:

- костен дебридман;
- секвестректомия;
- алвеолотомия с първично затваряне на раната;
- ексцизия и затваряне на орокутанна фистула;
- резекция при патологична фрактура.

Хирургични граници

При дебридман или секвестректомия подходът е максимално щадящ и възможно най-атравматичен, с минимално отслюпяване на периост. Некротичната кост е премахната с цел здрави, витални граници, чийто белег е кървящата костна повърхност. Внимателно са отстранени всички секвестри и при необходимост е извършена алвеолотомия, намаляване на височината на алвеоларния гребен и плътното, първично затваряне на оперативната рана.

При патологична фрактура е извършена частична мандибулектомия чрез интраорален достъп с минимално отслюпяване на периост и заглаждане на костните ръбове.

3. Консервативно лечение

При случаи на остеорадионекроза успоредно с хирургичното лечение е приложено антибиотично лечение и

антифибротична терапия. На 5 от проспективно изследваните болни с ОРН е проведена антифибротична терапия с пентоксифилин 2x400 мг и витамин Е 3x200 мг за минимален период от 6 месеца. При двама от болните с късна ксеростомия е предписана профилактика по същата схема поради необходимост от санация на устната кухина.

При орален мукозит, ксеростомия и случаите на мекотъканни възпалителни процеси е назначено антибиотично лечение, хигиенни, антисептични, противовъзпалителни средства, локални гелове с анестетик, хидратиращи средства и хранителен режим.

4. Изследване на демографски, клинични, терапевтични и туморни характеристики

Демографски характеристики – данни за пол, възраст

Възраст

Според възрастта болните са разпределени в следните групи:

- 1 група – от 31 до 40 години – 12 (7,4%) случая
- 2 група – от 41 до 50 години – 31 (19,1%) случая
- 3 група – от 51 до 60 години – 53 (32,7%) случая
- 4 група – от 61 до 70 години – 51 (31,5%) случая
- 5 група – от 71 до 80 години – 14 (8,6%) случая
- 6 група – от 81 до 90 години – 1 (0,6%) случая

Пол

Критерии за групиране по пол:

Група мъже – 129 (79,6%) случая

Група жени – 33 (20,4%) случая

Клинични характеристики

Те включват:

- вид на усложнението;
- локализация на усложнението;
- стадий;
- време до поява на усложнението;
- наличие на симптоматика.

Определяне на вид и локализация на лъчевата реакция

Използвани са методите на обективното изследване – оглед, палпация. Ако е засегната костна структура, е назначена

рентгенография. Според анатомичните структури определяме локализацията:

- лигавица на устната кухина;
- слюнчени жлези;
- горна челюст;
- долна челюст

Определяне на стадий

Чрез клиничен преглед е стадирана остеорадионекрозата при първи клиничен преглед по класическата скала на Marx.

За определяне на тежестта на орален мукозит са ползвани критериите за оценка по скалата на NCI-CTC (NCI-CTC, 1999) на 7-и, 14-и, 21-ви ден от началото на лъчелечението. Окончателното стадиране е определено от най-тежкия стадий за този период.

Тежестта на ксеростомията е определена чрез тестове за стимулирана и нестимулирана слюнка.

Време до поява на усложнението

При наличие на остеорадионекроза е отбелязано времето от края на лъчелечението до нейната поява. При орален мукозит и ксеростомия е отчетено времето от началото на лъчелечението до първите клинични симптоми.

Наличие на симптоматика

Отчетено е наличието на болка, нарушен вкус, сухота в устата, затруднение в храненето, преглъщане, артикулация, фетор, фистули, тризмус, патологична фрактура.

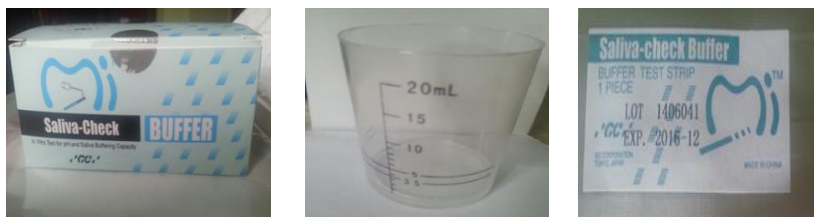
Терапевтични характеристики и туморни характеристики

– вид лъчелечение; доза на лъчелечение; туморна локализация; стадий на тумора.

5. Микробиологично изследване

6. Изследване на слюнката

Обективното изследване е извършено с помощта на сет на GC, Saliva-Chek-Buffer. Той съдържа индивидуални градуирани контейнери за събиране на стимулирана и нестимулирана слюнка, парафинови блокчета за стимулиране на слюнчения ток, лакмусни ленти за определяне на киселинността на слюнката и буферни ленти – за буферния капацитет (фигура 1).



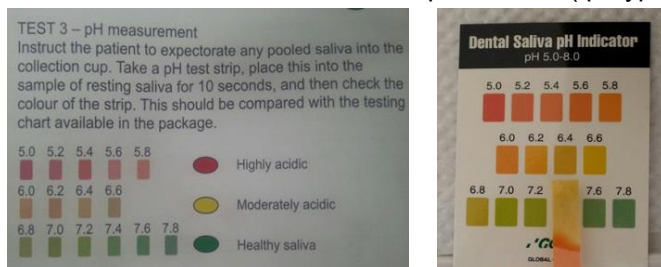
Фиг. 1. Система за измерване на количествени и качествени характеристики на слюнката GS Saliva-Check Buffer: А – измервателна система; В – контейнер за колекция на слюнка; С – лакмусни ленти за киселинност и за буферен капацитет

Тест за нестимулирана и стимулирана слюнка

Първият визуален тест за оценка на слюноотделянето е извършен след екартиране на долната устна със стерилна марля, подсушаване на лигавичната ѝ повърхност и изчакване до появата на малки капки слюнка. Ако това се случи до 60 секунди, означава, че слюнченият ток е в норма. Ако са изминали повече от 60 секунди, слюноотделянето е компрометирано.

За определяне на количеството на стимулирана слюнка е необходимо пациентът да дъвче парафиново блокче за фиксиран период от време (5 минути) без да преглъща слюнка. След този период тя се събира в индивидуален контейнер. В норма слюнката трябва да бъде над 5 мл. Количество между 3.5 и 5 мл считаме за намален слюнчен ток, а количество под 3.5 мл означава силно смущение в слюноотделянето.

За изследване на рН на слюнката е необходимо потапяне на лакмусна лента в нея и след 10 секунди е възможно определяне на киселинността по стандартна скала (фигура 2).



Фиг. 2. А – скала за измерване на киселинност, В – метод за измерване на киселинност

Определяне на буферен капацитет

Поставя се слюнка с капкомер върху три полета от тест лента.

Резултатът може да бъде отчетен след 2 минути. Промяната в цвета на полетата носи определен брой точки. Зеленото отговаря на: 4 точки, зелено/синьото – 3, синьото – 2, червено/синьо – 1, червено – на 0. Сборът на точките от трите полета трябва да бъде 10–12 при нормален буферен капацитет, 6–9 при нисък и 0–5 при екстремно нисък.

Субективно изследване на чувството за сухота в устата

Извършва се с помощта на субективна, визуална, аналогова VAS скала (Pai et al., 2001). Усещането за трудност при говор и преглъщане поради сухота, количеството слюнка, степента на сухота в устата, гърлото, устните и езика, както и нивото на жажда се отразяват собственоръчно от пациента върху градуирани, хоризонтални скали с дължина 100 мм. Левият край на скалата сочи пълна липса на симптоми и носи 0 точки, а десният отчита екстремно големи стойности на оплакванията и отговаря на 100 точки. Сумата от точките за осемте въпроса показва субективната степен на ксеростомия – под 472 точки (под 59%) без симптоми или слаба симптоматика и над 472 точки (41%) – наличие на симптоми на ксеростомия. За индивидуалните въпроси съответно под/над 54%. При контролно изследване се отчита промяна в състоянието при разлика от минимум 25 точки за всеки въпрос (Pai et al., 2001).

7. Изследване на зъбния, пародонтален, ендодонтски и хигиенен статус

След клиничен преглед са отбелязани наличието на: зъби, зъбен кариес, пародонтално заболяване и ендодонтски лезии, като са използвани различни рентгенографии – дигитална ортопантомография и сегментни рентгенографии по Dieck.

Изследване на хигиенен статус

Нивото на орална хигиена е определено с помощта на индекс на Green-Vermillion (Green, Vermillion, 1964). Зъбните повърхности се изследват, като се разделят на 6 сегмента. За всяка челюст по 3, два странични, обхващащи моларите и премоларите и един фронтален сегмент. Изследват се

вестибуларната и лингвална повърхност на един зъб от всеки сегмент. Поставя се оценка по скалата от 0 до 3. Всички стойности се събират, като се разделят на броя изследвани зъби. Плаковият и калкулус индекс се изчисляват поотделно, като сборът им отразява общия хигиенен индекс.

Критерии за оценка на плаката

0 – няма плака;

1 – наличие на плака в маргиналният ръб, до 1/3 от зъбната повърхност;

2 – плака, покриваща до 2/3 от зъбната повърхност;

3 – плака, покриваща над 2/3 от зъбната повърхност;

Критерии за оценка на калкулус

0 – няма калкулус;

1 – супрагингивален калкулус, покриващ не повече от 1/3 от зъбната повърхност;

2 – супрагингивален калкулус покриващ не повече от 2/3 от зъбната повърхност или отделни острови субгингивален калкулус;

3 – супрагингивален калкулус покриващ повече от 2/3 от зъбната повърхност или масивен субгингивален калкулус около цервикалната зона на зъба (Greene et al., 1964).

8. Оценка на качеството на живот

За определяне на влиянието върху качеството на живот на болните е използван стандартен въпросник на Европейската организация за изследване и терапия на рак (EORTC), инструментът EORTC QLQ C30 и допълнението към него, отнасящо се до болни, подложени на лечение на онкологично заболяване на глава и шия – QLQ N&H35. Той съдържа въпроси, чрез които болните сами определят степента на изява на промените в четирите направления, определящи качеството на живот – физическо, емоционално, социално и функционално състояние. Проведени са две анкети през период от 6 месеца. Отговорите от EORTC QLQ-C30 са сумирани в 3 обособени групи, които отразяват общия статус, функционалния статус и субективните симптоми. Отговорите от QLQ N&H35 формират 18 основни направления – интензивност на болката, затруднения в преглъщането, обонянето и вкуса, говора, проблеми при обществено хранене, социалните контакти, сексуалността,

проблеми със зъбите, нормалното отваряне на устата, ксеростомията, сгъстена слюнка, гадене, чувство на слабост, необходимостта от прием на аналгетици, хранителни добавки, нужда от сондово хранене, загуба или наддаване на тегло. Изчислението и групирането на отговорите в основните направления е извършено по методичното указание, публикувано от EORTC (Aaronson et al., 1993). Извършен е сравнителен анализ между двете анкети, който определя промяната в качеството на живот с времето в позитивна или негативна посока. Според резултатите е отчетена промяната в качеството на живот и са определени необходимите действия за неговото подобряване.

9. Текущ контрол и наблюдение на болните

Методиката на проследяване на болните по време на и след дефинитивното лечение е извършено чрез клиничен преглед, образни методи и проследяване на състоянието на слюнката, мукозата в устната кухина и челюстните кости.

При наличие на ранна лъчева реакция е отбелязана динамиката в развитието ѝ по време на лъчетерапията чрез контролен преглед на 7-и, 14-и, 21-ви ден, както и състоянието на оралната лигавица и слюнката между 1 и 3 месеца след края на лечението.

За оценка на късната ксеростомия е изследвана група пациенти 1–3–5 години след лъчелечението.

За случаите на остеорадионекроза са насрочени контролни прегледи през 6 месеца след хирургичната интервенция и/или антифибротичната терапия.

Критерии за оценка на динамиката на лъчевите усложнения

– Промяна в стадия на оралния мукозит на 7-и, 14-и и 21-ви ден по време на лъчелечението и оздравителния процес след 1 до 3 месеца. Отчетено е количеството, рН и буферен капацитет на слюнката за определяне нивото на ранна ксеростомия.

– Оценка на слюнката 1–3–5 години след края на лъчелечението за изява на късната ксеростомия и отчитане на субективното чувство на сухота в устата по VAS скала.

– Промяна в клиничната изява на остеорадионекрозата – липса, стационариране или прогресия.

10. Статистически анализ

Статистическите обработки са направени с програма SPSS 13.0.

Извършен е описателен анализ с помощта на групировки по един или няколко признака, обобщаващи показатели – относителен дял, средна аритметична, медиана, мода, квантили.

Диагностичен анализ чрез корелационни коефициенти на Пирсън, рангова корелация на Спирман, множествена линейна регресия и логистични регресионни модели (Multinomial Logistic Regression).

Приложени са още:

- Хи-квадрат анализ и коефициенти на Крамер.
- Проверка на нормални величини на Колмогоров–Смирнов.
- Модели за тестване на средна разлика ANOVA/t-test и непараметрични аналози с Wilcoxon/Mann–Whitney тестове.
- Преживяемостта до появата на ОРН е оценена по метода на Kaplan–Maier.

За оценка на нивото на значимост на определени емпирични характеристики са използвани базираните на предположения относно разпределението на тестваните признаци нива. Като гранична стойност за равнището на значимост се приема $p=0.05$, освен ако не е изрично отбелязана друга стойност. Съответните оценки за значимостта на определена емпирична характеристика на гореописаните тестове се сравнява с тази гранична стойност от 0.05. Ако тя е по-малка от 0.05, тестваният ефект се приема за статистически значим, ако е по-голяма от 0.05, тестваният ефект се приема за статистически незначим.

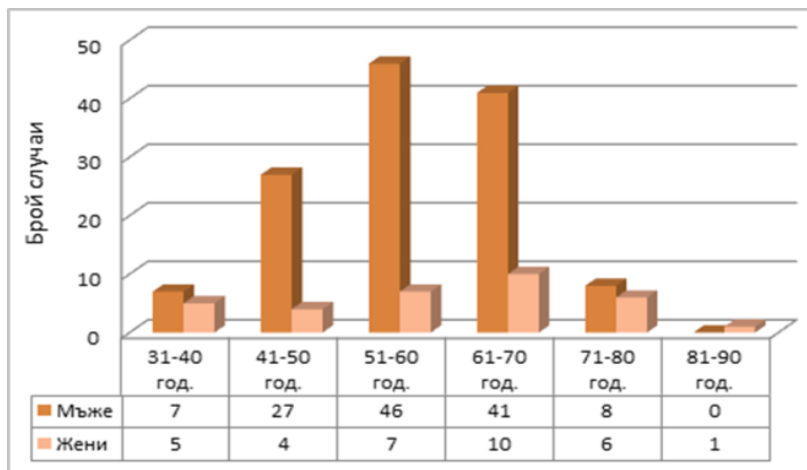
III. РЕЗУЛТАТИ

ПО ПЪРВА ЗАДАЧА

Възраст на изследвания контингент

От фигура 3 се вижда, че лъчевите реакции и усложнения се срещат най-често във възрастта между 51–60 години. В тази възрастова група са 53 (32,7%) болни. Тенденцията се запазва и във възрастта между 61–70 години – 51 (31,5%) болни. С нарастването на възрастта и при двата пола се наблюдава и

увеличаване на честотата на лъчевите реакции и усложнения. При мъжете най-висока е във възрастта 51–60 години. При жените лъчевите реакции се изявяват най-често между 61–70 години (фигура 3).

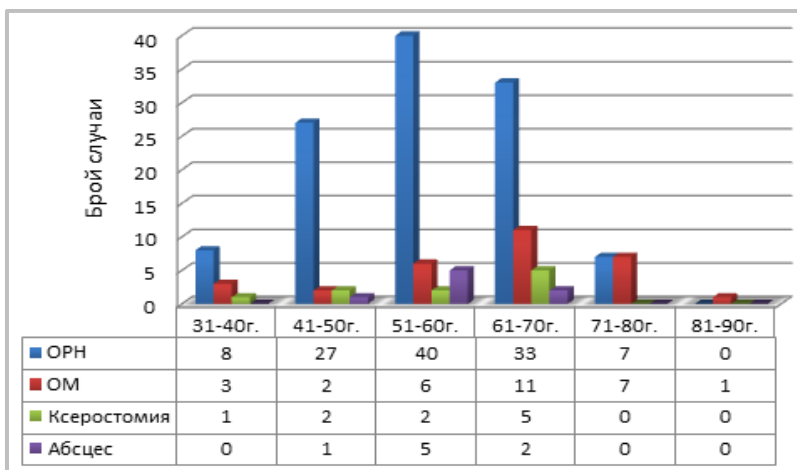


Фиг. 3. Разпределение на пациентите по пол и възраст

Възрастта на болните варира в диапазон между 34 и 84 години, като средната възраст е 57,20 години.

Установява се увеличаване на броя на случаите на ОРН с възрастта, като пик се наблюдава в групата 51–60 години. По сходен начин са разпределени случаите на възпалителни процеси, докато най-големият брой случаи на орален мукозит и ксеростомия са в групата 61–70 години.

Приложена е логистична регресия (Multinomial Logistic Regression), за да се оцени влиянието на възрастта към лъчевите реакции и усложнения. Възрастта е третирана като променлива, която евентуално влияе върху резултата, което влияние искаме да проверим за статистическа значимост. Оценката на конкретното влияние на възрастта се изчислява чрез коефициенти, които дават шансове за промяна (odds-ratio) на една променлива спрямо друга. В случая са сравнени шансовете за промяна, като се търсени връзки между изследваните лъчеви усложнения (фигура 4).



Фиг. 4. Разпределение на случаите по вида на лъчевата реакция или усложнение спрямо възрастта

Възрастта се потвърждава като статистически значим фактор за проявата на лъчеви усложнения в едно направление с емпирично ниво на статистическа значимост ($p=0,042$). Връзката се изразява в следното:

– При увеличение на възрастта с една година шансовете за проява на орален мукозит спрямо остеорадионекроза се увеличават 1,059 пъти.

Разпределение по пол

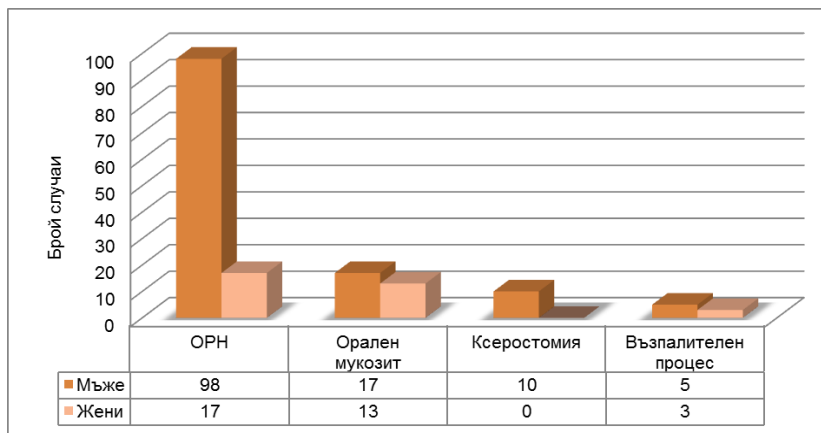
Случаите на ЛР и усложнения при мъжете са 129 (79,6%) и 33 (20,4%) при жените.

Установява се, че ЛР преобладават във всяка възрастова група при мъжете. Те доминират по брой и при всяка група от изследваните лъчеви реакции и усложнения. Мъжете с диагностицирана ОРН са 98 (85,2%) спрямо жените, които са 17 (14,8%). Представителите от мъжки пол с ОМ са 17 (56,7%), а от женски са 13 (43,3%). В групата на болните, изследвани за късна ксеростомия, всички 10 са мъже, а възпалителните заболявания са разпределени 5 (62,5%)/3 (37,5%) в полза на мъжете (фиг. 5).

Хи-квадрат анализ е приложен, за да се анализира връзката между пола и заболяемостта. Потвърдена е значима

връзка между пола и проявата на заболяемостта ($p=0,002$), която се проявява в следното:

- Мъжете значително по-често от жените страдат от остеорадионекроза.
- Жените значително по-често страдат от орален мукозит.



Фиг. 5. Разпределение на случаите по вид на усложнението спрямо пола

Разпределение по придружаващи заболявания и вредни навици

От изследването на проспективно наблюдаваните болни се установява наличие на артериална хипертония при 22 (33,8%) случая и при 6 (9,2%) – на диабет, като придружаващи заболявания.

Отчетени са вредните навици, като тютюнопушене и прием на алкохол, и се установява, че броят на пушачите е 11 (16,9%), а на употребяващите редовно алкохол е 5 (7,7%).

Не се установява статистически значима връзка на гореспоменатите фактори и тежестта на изява на остеорадионекрозата ($p=0,833$) и орален мукозит ($p=0,675$).

Няма достатъчно данни за определяне на коморбидността на ретроспективно изследваните болни.

Разпределение по вид и локализация на ЛР

Засягането на челюстните кости от ОРН е налично при 115 (70,6%) от изследваните болни. Установява се, че значително по-голяма е честотата на развитие на усложнението в долната челюст – 109 (95,6%) спрямо 5 (4,4%) случая – на горната челюст.

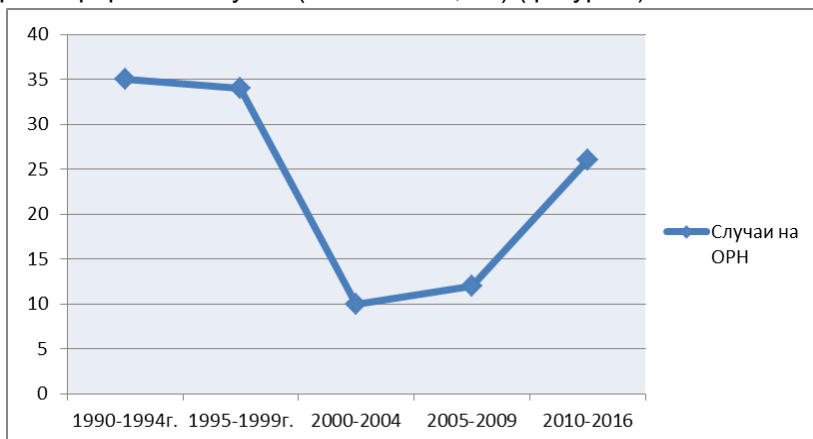
От общо 97 ретроспективно изследвани болни се установяват 94 (96,9%) случая на ОРН и 3 на възпалителни процеси.

Проспективно изследваните болни са 65, като случаите са 66 поради наличие на един пациент с проява на две лъчеви реакции и усложнения, в различен период от време. Наблюдават се 30 случая (45,4%) с РЛР. Всички са случаи на ОМ с ранна ксеростомия. Болните с късни лъчеви реакции са 36 (54,5%). ОРН се наблюдава при 21 (31,8%) от случаите, при 5 (7,6%) – късни възпалителни процеси. Секрецията на слюнчените жлези е изследвана самостоятелно при 10 (15,1%) болни с късни оплаквания от сухота в устната кухина. Освен тях при всички 65 проспективно наблюдавани болни се установява засягане на слюнчените жлези в различна степен.

Наблюдава се, че най-често срещаната лъчева реакция е ОМ, придружена с ксеростомия.

Разпределение на регистрираните случаи на ОРН по години

При изследване на регистрираните случаи на ОРН във времеви интервали през 5 години, между 1990 и 2017 г., се установява, че най-голям брой на диагностицирани болни има в периода 1990–1994 г. (35 болни/29,9%). Тази тенденция се запазва и през 1995–1999 (34 болни/29,1%). Следва период на подчертано намаляване в броя на случаите между 2000–2004 (10 болни/8,5%) и 2005–2009 г. (12 болни/10,3%). В последните години (2010–2017) отново се наблюдава възходяща градация в регистрираните случаи (26 болни/22,2%) (фигура 6).



Фиг. 6. Разпределение на случаите на ОРН според периода от време

Разпределение по тежест на лъчевите реакции

Разпределение по тежест на ранните лъчеви реакции

След стадиране по NCI-CTC се установява, че най-често е наблюдаван ОМ в трети стадий – 21 (70%). В групата на ОМ във втори стадии са 5 (16,6%) случая. Изследвани са 2 (6,6%) болни в четвърти стадий и 2 (6,6%) – в първи стадий.

Разгърнатата картина на орален мукозит се наблюдава след 7-мия ден от лъчетерапията. Пик на клиничната изява на лъчево-индуцирания мукозит е установен между 14-ти и 21-ви ден, при кумулативна доза над 30 Gy, като той се изразява с най-тежък стадий на заболяването.

При болните с развитие на трети и четвърти стадии (76,6%) е определено критично намаляване на количеството на стимулирана слюнка под 3,5 мл/5 мин, с тежка сухота в устната кухина. При пациентите в първи и втори стадии ксеростомията не е толкова силно изявена.

Изследване по тежест на късната ксеростомия

При изследване на стимулираната слюнка на група болни с късна ксеростомия между 6 месеца и 1 година след ЛТ, както и при болните с ОРН и късни възпалителни процеси се установява преобладаващ брой случаи (23/63,9%) с умерено намаляване на количеството слюнка от 3,5–5 мл/5 мин. При 3 (8,3%) от случаите слюнката е в норма над 5 мл/5 мин, а критично количество слюнка под 3,5 мл/5 мин има в 10 от случаите (27,8%).

Установено е, че 6–12 месеца след лъчелечението силно понижено слюноотделяне се запазва при 27,8%. При 72,2% от случаите се наблюдава подобрене и увеличаване на слюнчения ток в сравнение с резултатите при ранната ксеростомия по време на лъчелечението.

Изследване на ОРН по тежестта

ОРН е диагностицирана и стадирана по системата на Маркс при първия преглед на проспективно изследваните болни. Най-голяма е честотата на ОРН в първи стадий. Установяват се 14 (66,6%) случая. Налични са 7 (33,3%) случая във втори стадии на ОРН. Прогресия на заболяването с времето се установява при 14 от болните.

От всички ретроспективно и проспективно изследвани болни данни за достигане на тежка степен на ОРН и възникване

на патологични фрактури има при 18 (15,4%), а фистули са налични при 4 от пациентите (0,8%).

Разпределение според субективните оплаквания на пациентите

Прави впечатление, че най-честият симптом е ксеростомията (65/22,8%), налична при всички болни, следван от болката (55/19,3%). На трето място по честота се нарежда затрудненото хранене (51/17,9%), последвано от агеузия (37/13%), затруднено преглъщане (31/10,9%), говор (27/9,5%). На последно място остава наличието на фетор в устната кухина (19/6,7%) (таблица 1).

Табл. 1. Разпределение на пациентите според клиничните симптоми

Симптоми	Количество	Брой	%
Болка		55	19,3
Ксеростомия		65	22,8
Агеузия		37	13,0
Затруднено хранене		51	17,9
Преглъщане		31	10,9
Говор		27	9,5
Фетор		19	6,7

Разпределение според симптома болка

При изследването е установено, че има статистически значима връзка между болката и вида на лъчевото усложнение ($p=0,01$), която се изразява в следното:

При изследваните болни с ксеростомия значително по-рядко е наличен болков симптом в сравнение с орален мукозит и остеорадионекроза.

От изследването става ясно, че стадият на остеорадионекрозата не влияе върху усещането на болка. Търсената връзка няма статистическа значимост ($p=1,0$).

Открива се значима връзка при изследване на тежестта на орален мукозит и болката ($p=0,016$). Установява се, че значително по-рядко в първи стадии на ОМ има болков симптом, сравнено с останалите стадии.

Разпределение според симптома ксеростомия

При изследване на връзката на ксеростомията като симптом с вида на лъчева реакция или усложнение, както и с тяхната тежест, не може да се установи значима връзка, тъй като

всички изследвани болни имат проява на ксеростомия и тя не може да се сметне за променлива. Това означава, че видът и тежестта на лъчевите реакции нямат отношение към проявата на ксеростомия и вероятно тя се влияе от други фактори.

Разпределение според симптома агеузия

При изследване на влиянието на вида на лъчевото усложнение върху липсата на вкусово усещане – агеузия, е установена статистически значима връзка ($p=0,000$).

Агеузия се среща значително по-често при болни с орален мукозит, сравнено с ОРН и ксеростомия, и значително по-рядко при болни с ксеростомия в сравнение с ОРН и орален мукозит.

Не е установена статистически значима връзка между тежестта на ОРН и наличието на агеузия, т.е. прогресията на лъчевата некроза на костта не допринася за промяна във вкусовия усет ($p=0,613$).

Подобен е резултатът при изследване на взаимовръзката между тежестта на орален мукозит и наличието на агеузия. Не е открита статистически значима връзка ($p=0,276$).

Разпределение според симптома затруднено хранене

При изследване на връзката между симптома затруднено хранене и вида на лъчевото усложнение не се установява статистическа значимост ($p=0,188$).

При изследване на връзката между затрудненото хранене и тежестта на ОРН ($p=1,0$) и ОМ ($p=0,406$) не се открива статистическа значимост.

Разпределение според симптомите затруднено преглъщане, говор и наличие на фетор в устната кухина

При изследване на връзката между симптома затруднено преглъщане и вида на лъчевата реакция или усложнение е установено статистически значимо влияние ($p=0,000$):

– Затруднение в преглъщането се среща значително по-често при ОМ в сравнение с останалите лъчеви реакции и значително по-рядко при ОРН.

Установена е значима връзка и със затрудненията в говора ($p=0,000$):

– Затруднение при говор се среща най-често при ОМ, следван от ксеростомия и значително по-рядко при ОРН.

Открита е връзка между вида на лъчевата реакция и наличието на фетор в устната кухина ($p=0,014$). Тя се изразява в това, че този клиничен симптом се среща значително по-често при ОМ в сравнение с останалите лъчеви усложнения.

При изследване на влиянието на тежестта на ОРН върху проявата на гореспоменатите симптоми не е установена значима връзка, като коефициентът при затруднено преглъщане е $p=1,0$, при затруднен говор е $p=0,574$, а при фетор в устната кухина е $p=1,0$. Клиничната проява на тези променливи не зависи от стадия заболяването.

Различна е взаимовръзката между тези субективни оплаквания и тежестта на орален мукозит. Тук не е открита статистически значима връзка само между стадия на мукозит и наличието на фетор ($p=0,757$).

Установена е връзка между степента на изява на орален мукозит и затруднено преглъщане ($p=0,020$), както и затруднен говор ($p=0,020$):

– Значително по-често се среща затруднение в преглъщането и в говора, при орален мукозит в трети стадий в сравнение с другите нива на тежест.

Прогресията на лъчевата реакция оказва влияние върху затруднението в преглъщането и говора, като с напредване на стадия, честотата на тези оплаквания се увеличава.

Разпределение според наличието на фактори от зъбен произход, имащи връзка с тежестта на лъчевите реакции и усложнения

Изследвани са проспективно болните, като е отбелязано наличието на фактори от зъбен произход, които евентуално биха имали връзка с тежестта на лъчевите реакции поради кумулиране на лъчево натоварване или фокална инфекция.

Болните са разделени в няколко групи според това дали са частично обеззъбени, изцяло обеззъбени, болни с генерализиран лъчев кариес и болни с наличие на неснемаеми метални конструкции в устната кухина. Разпределението е следното:

При болните с ОРН има 14 случая (42,4%) на частично обеззъбени, 4 случая (12,1%) на тотално обеззъбени, 11 случая

(33,3%) с лъчев кариес и 4 случая (12,1%) с налични метални конструкции.

При болните с орален мукозит има 21 случая (70%) на частично обеззъбени, 6 случая (20%) на тотално обеззъбени, 2 случая (6,7%) с лъчев кариес и 1 случай (3,3%) с налични метални конструкции.

При изследването не е установена статистически значима връзка между стадийното развитие на остеорадионекрозата ($p=0,118$), ОМ ($p=0,310$) и наличните фактори от зъбен произход. Не може да се потвърди влиянието на тези фактори към тежестта на лъчевите реакции.

Разпределение по време до възникването на лъчевите реакции

Време до възникването на орален мукозит

Установена е начална клинична симптоматика на ОМ с прилагането на кумулативна доза 10 Gy. При първия контролен преглед от началото на лъчетерапията на 7-мия ден се наблюдават болни в първи и втори стадий на мукозит. Установена е разгърната картина на ОМ при 100% от болните при втория контролен преглед на 14-тия ден и при доза 14–28 Gy.

Време до възникването на ксеростомия

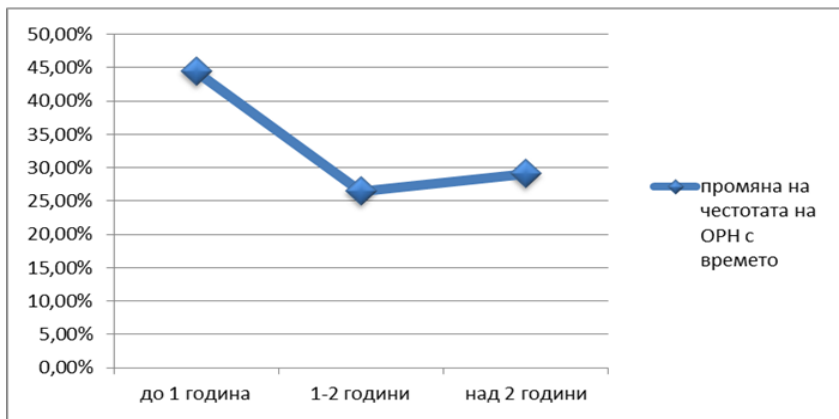
С прилагането на първите дози на ЛТ се наблюдава оплакване от чувство за сухота в устата при 100% от болните.

Време до възникването на ОРН

Времето до появата на ОРН е разделено на 3 периода – до 1 година, между 1 и 2 години, над 2 години след края на лъчелечението. Установява се, че критична за появата на ОРН е първата година след облъчването. Болните са 54 (44,4%). Остава висока честотата между 1–2 години с леко понижение – 31 (26,5%). В периода след 2 години рискът не намалява и честотата се запазва висока – 34 (29,1%) (фигура 7).

Извършено е изследване на разпределението на ОРН във времето по метода на Kaplan–Maier. То отразява преживяемостта на болните в проценти до появата на ОРН в месеци и онагледява резултатите. Според тях средната аритметична преживяемост на болните без проява на ОРН е 28,829 месеца,

като долната и горната граници са съответно 21,643 и 36,015 месеца. Прогнозата на заболяването показва, че преживяемостта на пациентите без заболяване до 30 месеца е 25%, до 12 е 50%, а до 9 месеца е 75% (таблица 2 и фигура 8).

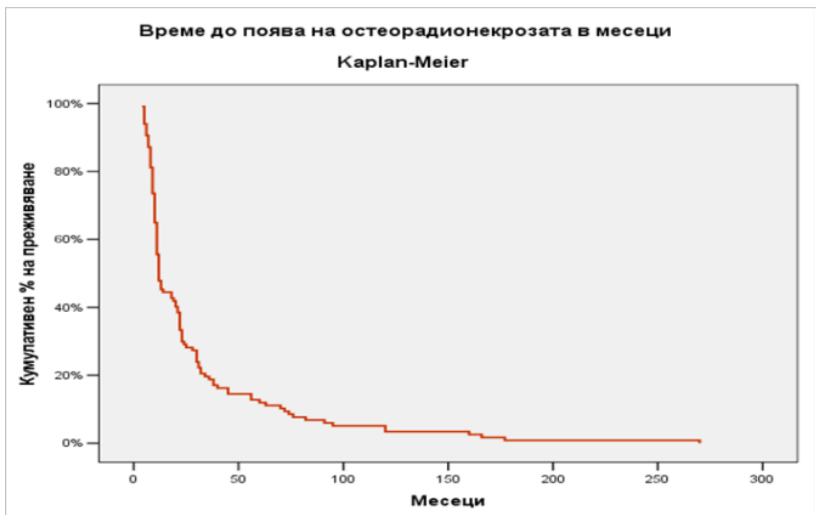


Фиг. 7. Риск от възникване на ОРН с увеличаване на периода от време след лъчелечението

Изследвана е връзката между времето до поява на ОРН и няколко групи провокиращи фактори – травма в устната кухина, извършена дентална екстракция или друга хирургична интервенция ($p=0,819$), доза на облъчването ($p=0,743$) и вид на лъчелечението. Нито една от тестваните връзки не може да се потвърди като статистически значима.

Табл. 2. Средни аритметични стойности и мода на преживяемостта до проявата на ОРН в месеци

Средна аритметична стойност на преживяемостта без проява на ОРН в месеци				Мода на преживяемостта без проява на ОРН в месеци			
Прогноза	Std. Error	95% доверителен интервал		Прогноза	Std. Error	95% доверителен интервал	
		Горна граница	Долна граница			Горна граница	Долна граница
28,829	3,666	21,643	36,015	12,000	1,247	9,556	14,444



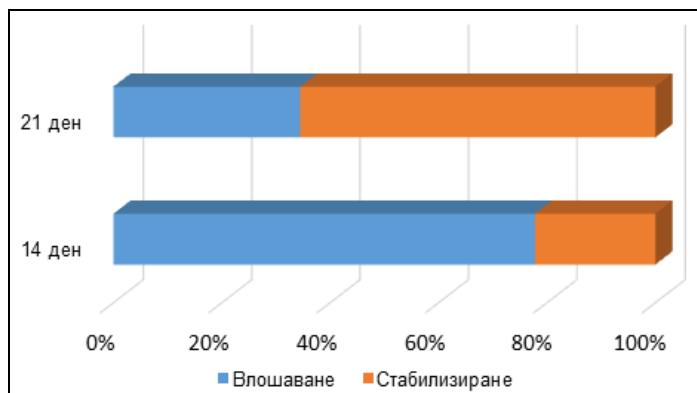
Фиг. 8. Преживяемост до появата на ОРН по Kaplan-Meier

Динамика на лъчевите реакции и усложнения **Динамика на оралния мукозит**

Динамиката на ОМ е установена при клиничен преглед на 7-мия, 14-ия и 21-вия ден по време на лъчелечението, както и между 2–4 седмици след края му. На 7-мия ден при 12 (72,7%) от болните се наблюдава ОМ в първи стадий, а при 15 във втори стадий. В 3 (27,3%) случая все още няма клинична манифестация в този период. При тях симптоматиката се изявява на 10–14-ия ден. При 100% от болните пик на заболяването се установява на 14–21-вия ден при кумулативна доза 28–35 Gy, както и ескалиращо оплакване от ксеростомия още с първите дози на ЛТ. При контрола на 14-ия ден случаите в първи стадий са 2, във втори и трети са налични равен брой случаи – 13, и 1 случай в четвърти стадий. На 21-вия ден от началото на лъчетерапията преобладават болните в трети стадий – 21, във втори стадий са 5, а в първи и четвърти стадий – по 2 случая във всяка група. При контролен преглед се установява начало на оздравителен процес на лигавицата от 2 до 3 седмици след приключване на терапията.

Резултатите от проведената проверка за разлика в изчислени дялове за проява на влошаване показват значима разлика на 21-вия ден спрямо 14-ия ден. Най-значима прогресия

на ОМ се установява от 7-мия до 14-ия ден от началото на лъчетерапията. От 14-ия до 21-вия ден има значимо намаляване на проявата на влошаване ($p=0,0019$) (фигура 9).



Фиг. 9. Динамика на ОМ до 21-вия ден от началото на ЛЛ

Динамика на ксеростомията

За изследване на динамиката на ксеростомията са включени всички проспективно наблюдавани болни, като са разделени според проявата на ранна или късна сухота в устата. Групата с проява на късна ксеростомия включва случаите с ОРН, с възпалителни процеси и самостоятелно изследваните за ксеростомия. Контролният преглед е извършен 1–3 години след края на ЛЛ.

Резултатите от изследването на късна ксеростомия са: 3 случая с нормална слюнчена секреция (8,3%), 23 (63,8%) от болните секретират слюнка 3,5–5 мл/5 мин, а при 10 (27,%) количеството остава критично ниско (под 3,5 мл/5 мин).

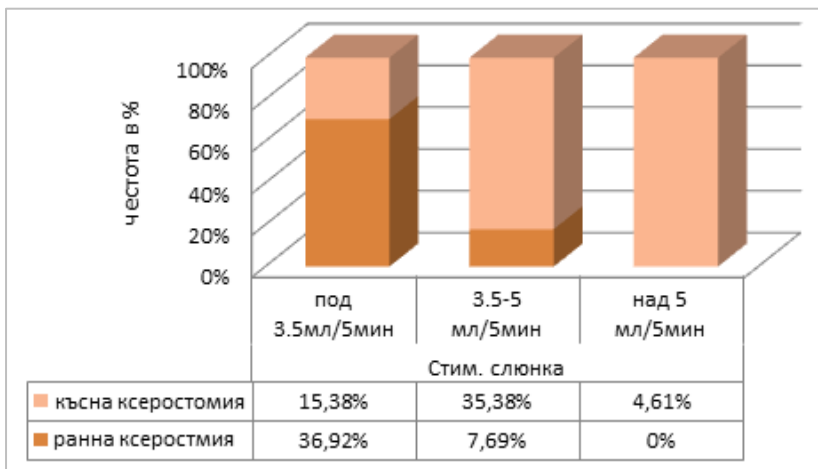
Групата на случаите с проява на ранна ксеростомия включва всички случаи на орален мукозит с налични данни за сухота в устата по време на лъчелечението (29/82,8%). Резултатът е секреция на слюнка с количество под 3,5 мл/5 мин при 24 случая и 5 (17,2%) случая със секреция 3,5–5 мл/5 мин.

Установена е статистически значима връзка между секрецията на слюнката в устната кухина и ранната и късна ксеростомия с коефициент на статистическа достоверност $p=0,000$, която се изразява в следното:

– При ранната ксеростомия значително по-често се измерва количеството на секретирана стимулирана слюнка под 3,5 мл/5 мин.

– При късната ксеростомия значително по-често се измерва количеството на стимулирана слюнка 3,5–5 мл/5 мин.

Тези резултати потвърждават, че с времето секрецията на слюнката в устната кухина се подобрява (фигура 10).



Фиг. 10. Количество стимулирана слюнка спрямо вида на ксеростомията

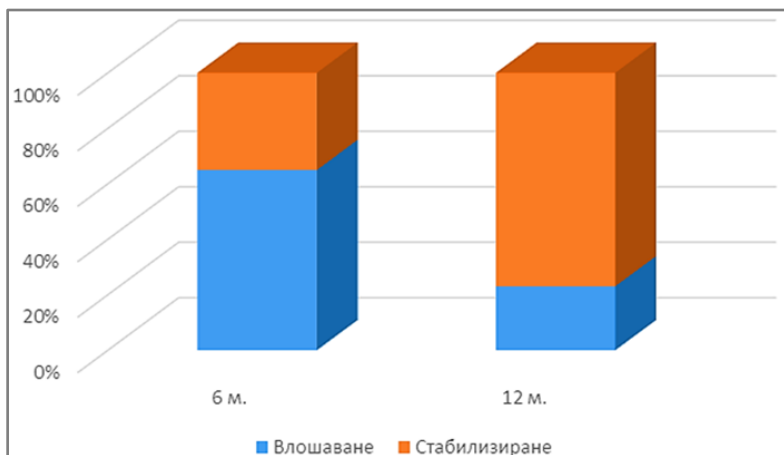
Динамика на остео радионекрозата

Динамиката в развитието на ОРН е проследена с наблюдение на проспективно изследваните случаи през период от 6 месеца. При 13 (65,0%) от 21 случая е установено влошаване на състоянието 6 месеца след диагнозата и началото на лечението на ОРН. Липса на динамика има при 7 (35%) случая. След 1 година се наблюдава прогресия при още 3 (23,1%) от случаите, а при 10 има стационаране на процеса (76,9%). След антиоксидантна терапия с ПТФ и витамин Е е установен 1 случай (5,9%) на завършен оздравителен процес на ОРН в трети стадий. След още 6 месеца следва нов пик на заболяването и възникване на патологична фрактура. На контролен преглед след 18 месеца е налична прогресия на още 3 случая на ОРН.

Прави впечатление каскадната прогресия на усложнението във времето. Периоди на ремисия и временно стационаране

на процеса се редуват с нов тласък на влошаване и загуба на кост.

Данните от резултатите от проведената проверка за разлика в изчислени дялове за проява на влошаване показват значима разлика след 12 месеца спрямо първото измерване. Установява се, че най-значима прогресия на ОРН има до 6 месеца след възникването. От 6 месеца до една година има значимо намаляване на проявата на влошаване, като преобладават случаите на стационаране на процеса след проведеното лечение ($p=0,0248$). След 1 година се наблюдава нов тласък на влошаване на ОРН. Поради недостатъчен брой случаи за потвърждение на статистическа достоверност последният период не е включен в резултатите. Прави впечатление, че не е установен нито един случай на подобрение (фигура 11).



Фиг. 11. Динамика на ОРН до 1 година след възникването

РЕЗУЛТАТИ ПО ВТОРА ЗАДАЧА

Резултати от изследване на количеството и рН на слюнката

Разпределение на случаите според нестимулиран слюнчен ток

При визуален метод за определяне на секрецията на слюнката е установено намалено слюноотделяне при 100% от

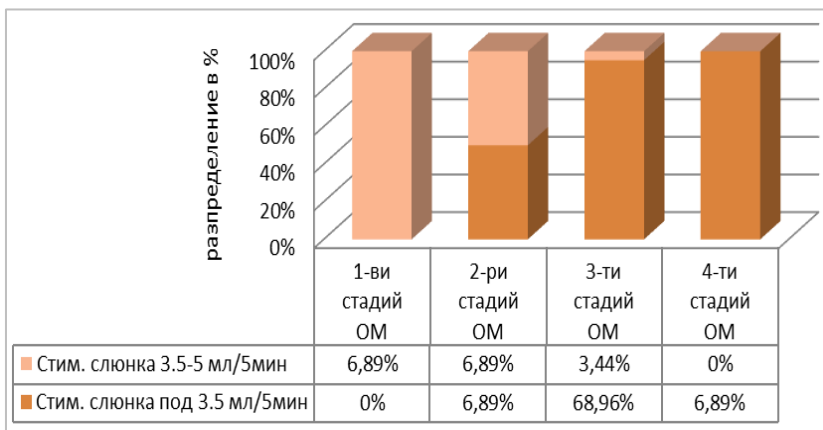
проспективно наблюдаваните 30 болни с ОМ, 10 самостоятелно изследвани с късна ксеростомия и още 26 болни с ОРН и късни възпалителни процеси, които са включени към втората група.

При изследване на връзката между количеството на нестимулирания слюнчен ток и тежестта на оралния мукозит не е установено статистически значимо влияние поради липса на различни случаи в една от променливите (при всички случаи има намален нестимулиран слюнчен ток).

Разпределение на случаите според стимулирания слюнчен ток

Данните от теста за стимулиран слюнчен ток при ОМ показват, че 25 болни (82,8%) са секретират количество слюнка под 3,5 мл/5 мин и 5 болни (17,2%) количество 3,5–5 мл/5 мин. При 3-ма от болните слюнката е с критично количество.

При изследване на количеството на слюнчена секреция на 21-вия ден в пика на лъчевата реакция се наблюдават 2 случая в първи стадий на орален мукозит със слюнчен ток 3,5–5 мл/мин и нито един под 3,5 мл/мин. Във втори стадий са 5 случая – 2 с количество отделена слюнка 3,5–5 мл/мин и 3 с количество под 3,5 мл/5 мин. В трети стадий се откриват най-много болни – 21, като при 20 от тях количеството на слюнката е под 3,5 мл/5 мин и при 1 тя е 3,5–5 мл/5 мин. В групата на четвърти стадий са двама болни с критично количество слюнка (фигура 12).



Фиг. 12. Количество слюнка спрямо стадия на ОМ

При анализ на връзката между количеството секретирана слюнка и тежестта на орален мукозит може да се потвърди статистическа значимост ($p=0.003$).

Установява се, че при болни с орален мукозит в първи стадий, значително по-често се наблюдава количество слюнка 3,5–5 мл/5 мин. Също така при болни в трети стадий на орален мукозит по-често се наблюдава количество слюнка под 3,5 мл/5 мин. Това показва, че прогресията в тежестта на мукозита оказва влияние върху намаляването на слюнчената секреция.

Прави впечатление, че случаи на пациенти със слюнка над 5 мл липсват, случаите с количество 3,5–5 мл намаляват с прогресия на стадия, докато тези с количество под 3,5 мл рязко се покачват.

Резултатите от същото изследване при случаи на късна ксеростомия са: 3 случая с нормална слюнчена секреция (8,3%), 23 (63,8%) от болните секретират слюнка 3,5–5 мл/5 мин, а при 10 (27,%) количеството остава критично ниско (под 3,5 мл/5 мин).

Установява се статистически значима връзка между стимулирания слюнчен ток при ранна или късна ксеростомия ($p=0,000$) (Резултати по първа задача, динамика на ксеростомията).

Резултати от изследването на буферния капацитет на слюнката

В изследването се установява, че от всички 65 проспективно изследвани болни има 39 случая на намален или критично намален буферен капацитет на слюнката. В 26 от случаите той е без промяна.

При изследване на връзката на буферния капацитет на слюнката с тежестта на оралния мукозит не може да се установи статистическа значимост ($p=0,122$). Не може да се потвърди влиянието на стадия на мукозит върху буферния капацитет, както и обратното.

Резултати от изследването на рН на слюнката

След рН тест на слюнката се установява, че при 63,3% от болните а ОМ се отчита понижаване на рН на слюнката. В 10,0%

от случаите слюнката е неутрална, а при 23,3% се наблюдава алкална среда.

При късната ксеростомия се наблюдава малка разлика в киселинността на слюнката. Установяват се 8,3% случаи с $pH=7$, 55,5% с $pH<7$ и 36,1% с $pH>7$.

Приложена е и логистична регресия (Multinomial Logistic Regression), за да се оцени влиянието на pH върху стадия на орален мукозит, като киселинността е третирана като променлива, която евентуално влияе върху резултата, което трябва да се провери за статистическа значимост.

pH се потвърждава като статистически значим фактор за тежестта на мукозита ($p=0,007$).

При изследване на шансовете за промяна на стадията на мукозит в сравнение с най-тежкия 4-ти стадий се установява, че pH не допринася значимо за проява на някой от стадията, различен от 4-ти стадий.

При алкализиране на слюнката и повишение на pH с единица, шансовете за проява на 2-ри стадий спрямо 3-ти стадий на ОМ се повишават с близо 4 пъти (3,926). Констатира се по-честа проява на 2-ри стадий в сравнение с 3-ти стадий при алкализиране на слюнката.

Резултати от изследването на зъбния статус

Изследвани са наличните данни от проспективно наблюдаваните болни относно техния зъбен статус, като са разделени в 2 групи според това дали съзъбието е санирано или не и има ли този статус влияние върху тежестта на лъчевите реакции и усложнения. В групата на болните с остеорадионекроза има 18 болни, 15 болни с несанирано съзъбие и 3 случая на санирано съзъбие. В групата на орален мукозит има 25 болни, 19 несанирани и 6 санирани.

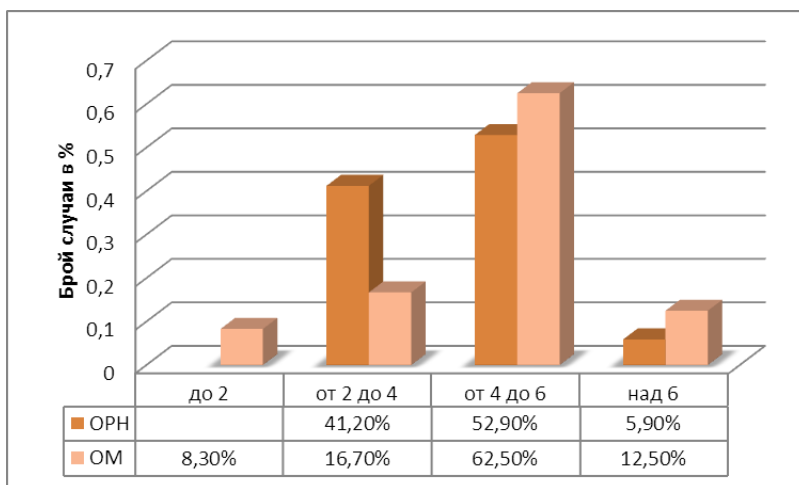
При изследването не се установява статистически значима връзка между тежестта на ОРН ($p=0,172$), на оралния мукозит ($p=0,519$) и зъбния статус на болните.

Резултати от изследването на хигиенния индекс

За изследване на хигиенния индекс и неговото влияние върху тежестта на лъчевите реакции и усложнения наличните проспективни данни според стойността на индекса са разделени, като са формирани 4 групи – до 2, от 2 до 4, от 4 до 6 и над 6.

В първата група се установяват 2 случая (8,3%) с орален мукозит. Във втората група има налични 4 случая (16,7%) с мукозит и 7 случая (41,2%) с ОРН. В третата група са 15 (62,5%) болни с мукозит и 9 (52,9%) с ОРН. В четвъртата група са 3 случаите (12,5%) с орален мукозит и 1 (5,9%) с остеорадионекроза.

Прави впечатление високата честота на болните в третата група с индекс 4–6 и съответно лошата орална хигиена на тези пациенти (фигура 13).



Фиг. 13. Хигиенен индекс спрямо вида на лъчевите изменения

При анализите на връзката между хигиенния индекс с категорияните променливи, които представляват етапите на орален мукозит и ОРН, се установява:

– Не може да се потвърди статистически значима връзка между етапите на остеорадионекроза и стойността на хигиенния индекс ($p=0,303$). Т.е. ниското ниво на орална хигиена не влияе значително върху влошаването на лъчевата некроза.

– Хигиенният индекс има статистически значимо влияние към тежестта на орален мукозит ($p=0,049$), което се изразява в това, че значително по-често се среща стойност на индекса до 2 в първи стадий на орален мукозит.

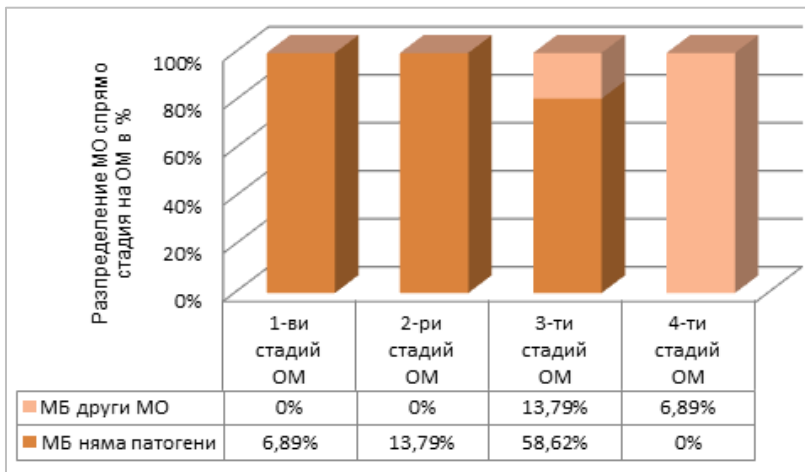
Установено е също, че хигиенен индекс над 6 се среща значително по-често в четвърти стадий на орален мукозит.

Хигиенният индекс и респективно оралната хигиена имат влияние върху задълбочаването на оралният мукозит.

Резултати от микробиологичното изследване

При всички проспективно изследвани болни без един (64 болни) е проведено микробиологично изследване. При 21 (32,8%) от тях се установява наличие на патогени – *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*. При останалите болни (42/65,6%) микрофлората в устната кухина е нормална. Открива се само един случай на инфекция с *Candida albicans* (1,6%).

При анализа на връзката на микрофлората с категориите променливи, които представляват етапите на орален мукозит, за да се потвърди значимост на наблюдаваната връзка, е използван методът на апроксимацията ($p=0.026$). Този метод се налага поради наличие на липсващи данни (фигура 14).



Фиг. 14. Патогенна флора спрямо стадия на ОМ

Връзката се изразява в това, че при орален мукозит в 4-ти стадий, значително по-често се наблюдават патогенни микроорганизми, различни от *Candida albicans*, в сравнение с останалите стадии.

При изследване на връзките между патогенната микрофлора и количеството на стимулирана, нестимулирана слюнчена секреция ($p=0,778$) и промяната в буферния капацитет ($p=0,329$) не се установява статистическа значимост.

За оценка на влиянието на рН върху наличието на кандида или на други микроорганизми е приложен логистичен модел. Резултатите са такива, че не може да се потвърди статистически значимо влияние между двете променливи ($p=0,606$).

РЕЗУЛТАТИ ПО ТРЕТА ЗАДАЧА

Резултати от изследването на обективно измерената слюнчена секреция

За извършване на изследването са използвани данните от всички проспективно наблюдавани болни, като са разделени в 2 групи. Първата група се формира от болните с орален мукозит и ранна ксеростомия, отчетена по време на лъчелечението. В нея са налични данните за 29 случая (44,6%). Във втората група са включени болните, изследвани по повод на късна ксеростомия, и случаите на ОРН и възпалителни процеси с налична такава. Общият брой случаи в групата е 36 (55,4%)

От предходните изследвания става ясно, че при измерването на количеството слюнка при ранна ксеростомия са отчетени 24 случая със слюнка под 3,5 мл/мин и 5 – със слюнка 3,5–5 мл/5 мин. Преобладава критичното понижаване в слюноотделянето.

При изследване на късната ксеростомия са установени 10 случая с количество слюнка под 3,5 мл/мин, 23 случая с 3,5–5 мл/5 мин и 3 случая с количество слюнка над 5 мл, което се счита за норма.

Установена е статистически значима връзка между секрецията на слюнка в устната кухина и ранната и късна ксеростомия ($p=0,000$), която се изразява в следното:

– При ранната ксеростомия значително по-често се установява количество на секретирана стимулирана слюнка под 3,5 мл/5 мин.

– При късната ксеростомия значително по-често се измерва количество на стимулирана слюнка 3,5–5 мл/5 мин.

Данните от тези резултати потвърждават, че с времето секретцията на слюнка в устната кухина при ранната ксеростомия обективно се повишава. При късната ксеростомия по-скоро не се наблюдава значителна динамика (таблица 3).

Табл. 3. Разпределение на динамиката на субективното чувство за ксеростомия

Ксеростомия	Брой	%
Без промяна	28	43,07
Намаляване	36	55,38
Липса	1	1,53
Общо	65	100

Резултати от изследването на субективно чувство за сухота в устата

За изследване на субективното чувство за сухота в устата са проведени 2 анкети през 6 месеца, съдържащи въпроси, свързани с индивидуалното чувство за ксеростомия на всеки пациент. Отговорите се отчитат с определен брой точки. Сравнението на общия брой точки от двете анкети през определен период от време отразяват дали има подобрене, влошаване на субективното усещане за ксеростомия или не се наблюдава динамика.

За сравнение на общия брой точки от първа и втора анкета е приложен параметричен тест за проверка на средни величини (Paired Samples t-test). Изводът е за значима разлика – първата анкета съдържа много повече точки.

Средно аритметичната стойност на точките от първата анкета е 527,5. От втората анкета тя е 449,9. Средно аритметичната разлика в точките от двете анкети е 77,6, като тя варира между 61,5 и 93,6 при отделните случаи.

Резултатът отчита съществено понижение на точките от втората анкета, което дава основание да се констатира

подобрене в субективното чувство за сухота в устната кухина с увеличаване на времето от края на лъчелечението.

При изследване на субективното чувство за сухота в устата по VAS скала ($p=0,000$) се установява :

– Субективно усещане за сухота в устната кухина намалява с времето, като това се наблюдава по-често при ранна ксеростомия.

– При късно развиваща се ксеростомия пациентите не отчитат разлика в усещането с времето. Прави впечатление сходството в резултатите на обективните и субективни изследвания на ксеростомията и се установява, че субективното чувство за сухота в устната кухина в голяма степен отговаря на резултатите от обективното изследване и не е резултат от адаптивен механизъм.

РЕЗУЛТАТИ ПО ЧЕТВЪРТА ЗАДАЧА

Разпределение на случаите според туморната локализация

При изследване на туморната локализация на основното заболяване при болни с проявени лъчеви реакции и усложнения се установява, че водещо място заема ракът на езика (64/36.6%), следван от рак на пода на устната кухина (38/21.7%). Трето място по честота на туморна локализация заема ракът на тонзилата (23/13.1%) и долната челюст (21/12.0%). Следва ракът на бузата и на устната със значително по-малка честота (12/6.9%). На последно място с много малка разлика помежду си остават ракът на горната челюст (9/5.1%) и на слюнчените жлези (8/4.6%) (фигура 15).

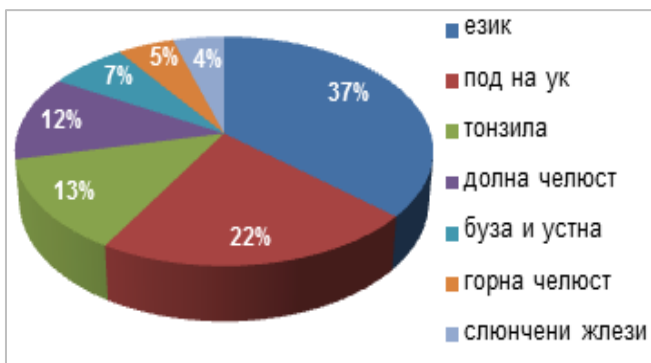
Установява се статистически значима връзка между туморната локализация и тежестта на остеорадионекрозата ($p=0,006$) и ОМ ($p=0,017$) (фигура 16).

При туморна локализация на езика – ОРН се среща значително по-често в I стадий.

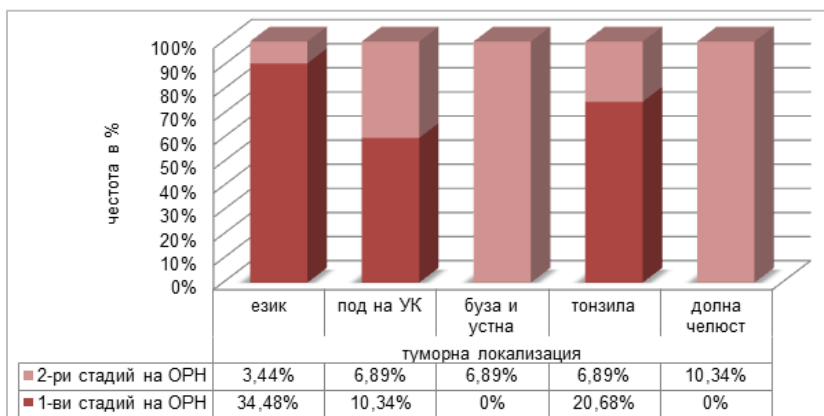
При рак на бузата, устната и долната челюст – ОРН се среща значително по-често в II стадий.

При туморна локализация на големите слюнчени жлези се среща значително по-често ОМ в II стадий.

При туморна локализация на бузата и устната се среща значително по-често ОМ в IV стадий.

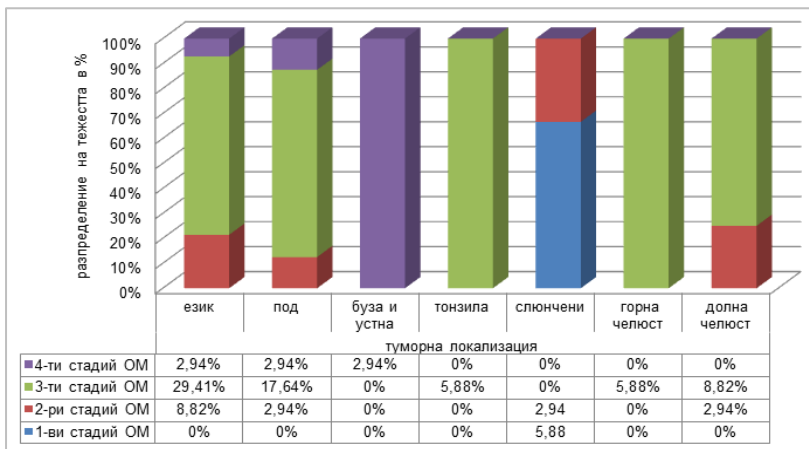


Фиг.15.
Туморна локализация



Фиг.16. Стадий на ОРН спрямо туморната локализация

За по-голяма прецизност е извършено округняване между близките локализации. Обединени са туморните локализации на езика и пода на устната кухина, както и на челюстните кости. При провеждане на изследването са установени идентични резултати, както преди групирането, с коефициент на статистическа значимост $r=0,004$. Констатирано е още, че при локализация на тумора на езика и пода на устната кухина значително по-рядко се развива ОМ в първи стадий. При тази локализация преобладава развитието на по-тежки форми на мукозит (фигура 17).



Фиг. 17. Стадий на OM според туморната локализация

Значително по-често се развива ОРН на долната челюст (89,2%) спрямо (10,8%) горната. Установява се статистически значима връзка между туморната локализация и локализацията на ОРН ($p=0,000$).

При локализация на неоплазмата в бузата, устната, слюнчените жлези, горната челюст, ОРН се развива в горната челюст.

Доза на облъчване

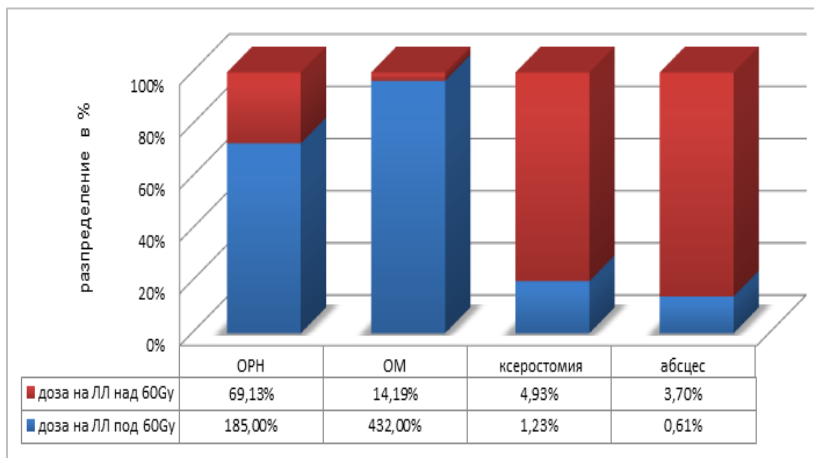
При изследването на дозата на лъчелечение се установява, че 150 (92,6%) болни от общо 162 са облъчени с доза над 60 Gy и 12 болни (7,4%) с доза до 60 Gy (фигура 18).

При прилагане на хи-квадрат връзката на дозата с вида на усложнението е потвърдена като статистически значима ($p=0,003$):

- При доза до 60 Gy орален мукозит се среща значително по-често спрямо останалите лъчеви реакции и усложнения.

- При доза над 60 Gy ОРН се среща значително по-често спрямо останалите лъчеви реакции и усложнения.

Не е установена статистически значима връзка между дозата и тежестта на ОРН ($p=1,0$), орален мукозит ($p=0,652$), както и възникването на усложненията, като патологична фрактура, фистули или абсцес ($p=4,0$).



Фиг.18. Вид на лъчевата последица спрямо дозата на лъчелечение

За по-задълбочено изследване на връзката между ксеростомията и дозата на лъчетерапия болните са разделени в 2 групи. Първата включва болните с ранна ксеростомия – 29 случая, а втората – болните с късна ксеростомия – 10 изследвани самостоятелно и 26 случая на ОРН и късни възпалителни процеси с ксеростомия.

Установява се наличие на 11 болни, облъчени с доза под 60 Gy (16,9%) и 54 болни с доза над 60Gy (83,1%).

От данните от изследването става ясно, че няма статистически значима връзка между дозата на облъчване и проявата на ранна или късна ксеростомия. Не може да се потвърди влиянието между двете променливи ($p=0,196$).

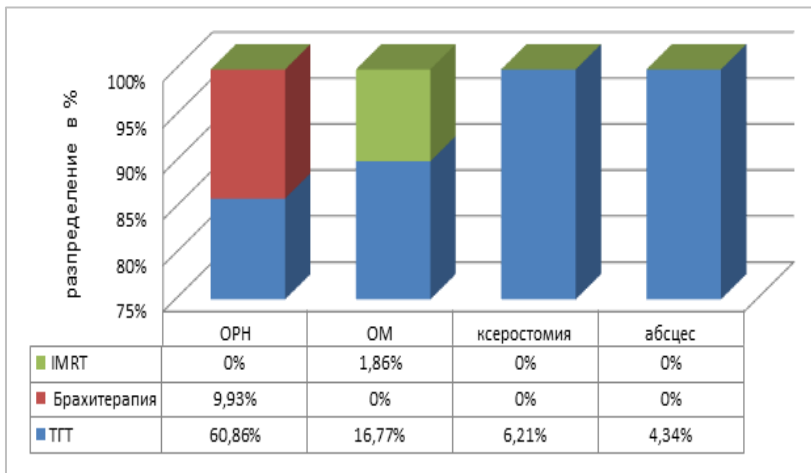
Метод на лъчетерапия и поле на облъчване

При изследване на вида на лъчелечението е установено, че най-често използваната техника е тази на ТГТ (142/88,2%). Случаите с приложена брахитерапия са 16 (9,9%), а на IMRT – 3 (1,9%) (фигура 19).

Връзката на дозата на лъчелечение и вида на лъчевото усложнение е потвърдена като статистически значима ($p=0,019$):

– При прилагане на брахитерапия случаите на ОРН се срещат значително по-често спрямо останалите усложнения.

– При приложение на IMRT случаите на орален мукозит се срещат значително по-често спрямо останалите усложнения.



Фиг. 19. Вид на лъчевата последица спрямо вида на лъчетерапия

За по-детайлно изследване на връзката между ксеростомията и вида на лъчелечение е използвано групирането от предходната задача.

Установяваме, че ТГТ е приложена в 62 от случаите (95,4%), а при 3 случая вида на лъчелечение е с IMRT (4,6%).

За да може да се изследва връзката между ранната и късната ксеростомия и вида на лъчелечението, е използван коефициент за апроксимация като се установява статистически значима връзка ($p=0,048$):

– При прилагане на ТГТ по-често се среща проява на късна ксеростомия.

– При прилагане на IMRT по-често се среща ранна ксеростомия.

РЕЗУЛТАТИ ПО ПЕТА ЗАДАЧА

За целта на изследването се формира група от 20 души от проспективно наблюдаваните болни.

Извършен е статистически анализ на разликата в средни величини, като значимостта на проявените разлики са тествани с

помощта на модели за тестване на средна разлика (ANOVA/ t-test). Резултатите от тези модели са засичани с приложени непараметрични аналози (Wilcoxon/Mann–Whitney тестове), като целта е да се елиминира евентуално влияние от неспазване на изискванията на ANOVA моделите и в същото време да се използва максимално силен, параметричен статистически метод.

При провеждане на първата анкета, в пика на заболяването, се установява общо понижение на качеството на живот при всички изследвани пациенти.

Резултати от изследване на качеството на живот с инструмента EORTC QLQ-C30

Общ статус

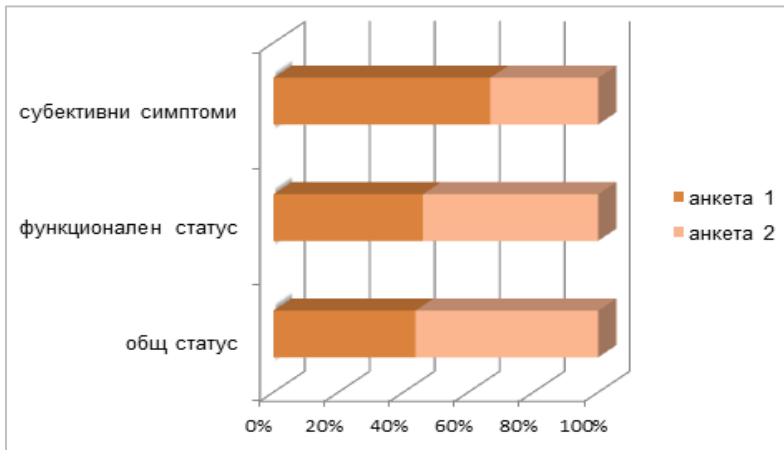
Резултатите от изследването с EORTC QLQ-C30 показват средна стойност на точките, дефиниращи показателя за общ статус от 45,6 пункта, изчислени от първата анкета и средна стойност 60 пункта от втората анкета. Установена е промяна в посока на повишаване със средно 14,4 точки. Това означава, че за период от 6 месеца има значително подобрене в общия статус. Коефициентът на статистическата значимост за тази промяна е $p=0,0137$.

Функционален статус

Средната стойност на точките, определящи функционалния статус, са 71,2 при първата анкета и 83,4 при втората. Установяваме средна разлика от 12,2 точки. При статистическия анализ се вижда, че има значима разлика във функционалния статус 6 месеца след първото изследване ($p=0,0002$). Тази разлика се дължи на увеличението в отчетената стойност, което означава значително подобрене.

Субективна симптоматика

На субективните симптоми отговаря средната стойност 23,2 от първата анкета и 11,55 от втората. Установено е намаляване на средната стойност с 11,65. Това означава, че за период от 6 месеца има значително подобрене в субективните симптоми, като те намаляват. Коефициентът на статистическата значимост е $p=0,000$ (фигура 20).



Фиг. 20. Данни (средни стойности) от първа и втора анкета на изследването за качеството на живот

Резултати от изследване на качеството на живот с инструмента QLQ N&H35

При изследване на качеството на живот, свързано с последиците от лъчелечението в лицево-челюстна област с инструмента QLQ N&H35, са изключени 3 групи със симптоми (нужда от сондово хранене, наличие на гадене и повишаване на теллото), поради липса на позитивни отговори в някоя от анкетите. Щом няма нито един случай с тези оплаквания, не може да се отчете промяната в състоянието.

Отчита се статистически значима разлика в двете анкети при групите интензитет на болката ($p=0,000012$), затруднение при: преглъщане ($p=0,000006$), намалено обоняние и вкус ($p=0,000122$), затруднение в говора ($p=0,003906$), проблеми при обществено хранене ($p=0,000127$) и социалните контакти ($p=0,004883$), затруднение при отваряне на устата ($p=0,01562$), наличие на ксеростомия ($p=0,002808$), сгъстена слюнка ($p=0,000244$), общо чувство на слабост ($p=0,001953$), нужда от прием на аналгетици ($p=0,000061$). Тази разлика е в посока на намаляване на средния брой точки в групите, което означава намаляване на интензитета на симптомите и съответно подобрене на състоянието с времето. Най-отчетлива е промяната при болката със средна разлика от 30 точки, приемът

на аналгетици – 80 точки, преглъщането – средна разлика от 25 точки, чувството на обща слабост – средно с 25 точки, социалните контакти и говора.

Не е установена значима разлика в данните свързани със сексуалността, проблемите от зъбен произход, загубата на тегло и приема на хранителни добавки. След период от 6 месеца тези фактори остават непроменени или с незначителна промяна.

IV. ОБСЪЖДАНЕ НА РЕЗУЛТАТИТЕ

ОБСЪЖДАНЕ ПО ПЪРВА ЗАДАЧА

Възраст и пол на изследвания контингент

Нашите проучвания показват, че лъчевите реакции и усложнения се наблюдават най-често във възрастта между 51 и 60 г., средностатистически 57,20 год. Тези резултати се доближават до най-често срещаните данни в литературните източници. В някои от тях се среща средна възраст 57,9 (Gevorgyan et al., 2013), в други – 59 години, в диапазон между 38 и 88 години (Granstroem et al., 1993).

С възрастта честотата на лъчевите реакции и усложнения се увеличава. В настоящото проучване установихме, че при увеличение на възрастта с една година шансовете за проява на орален мукозит спрямо остео радионекрозата се увеличават 1,059 пъти.

По литературни данни средна възраст на развитие на ОРН е между 57,9 и 59 години, а за орален мукозит 61,3 години (Vera-Llonch et al., 2006), което е близко до нашия резултат.

Наблюдава се увеличаване на честотата на лъчевите реакции с възрастта и при двата пола. При мъжете се срещат най-често във възрастта 51–60 години. При жените лъчевите реакции се изявяват най-често между 61–70 години.

Мъжкият пол доминира по брой случаи и при всяка група от изследваните лъчеви реакции и усложнения. Процентното им съотношение е 79,6%:20,4%. В някои източници то е 80%:20% (Vera-Llonch et al., 2006), в други разликата в съотношението се увеличава – 92,4%:7,6% в полза на мъжете (Gevorgyan et al., 2013). Данните от изследването показват, че мъжете значително

по-често от жените страдат от остеорадионекроза и значително по-рядко жените страдат от орален мукозит.

Коморбидност и вредни навици на изследвания контингент

Резултатите от изследването не потвърждават значима връзка между коморбидните фактори, като артериална хипертония и диабет и възникването и тежестта на лъчевите реакции и усложнения. В литературата е описано влиянието на коморбидността към оралните тъкани и челюстните кости. Рискът от възникване на ОРН се увеличава поради нарушения в кръвоснабдяването при диабет или при артериална хипертония (Chon et al., 2002; Herold et al., 1999). В настоящото изследване не е отчетена такава зависимост.

Изследвахме вредните навици на проспективно проследените болни, като тютюнопушене и прием на алкохол и установихме, че пушачите са 11 (16,9%), а употребяващите редовно алкохол са 5 (7,7%). В някои описани в литературата изследвания честотата е значително по-висока – 78,6% за пушачите и 64,3% за употребяващите алкохол (Gevorgyan et al., 2013).

В настоящото изследване не е установена статистически значима връзка на гореспоменатите фактори с тежестта на изявата на остеорадионекроза ($p=0,833$) и орален мукозит ($p=0,675$). В научните изследвания се срещат подобни резултати, въпреки че е отчетена по-висока честота на вредните навици (Gevorgyan et al., 2013).

Разпределение по вид и локализация на лъчевите реакции и усложнения

Установихме, че най-често срещаната лъчева реакция сред изследвания контингент е ОМ, придружена от ранна ксеростомия.

В литературата е описана честотата на развитие на орален мукозит, като е регистриран при 97–100% от случаите на болни подложени на лъчелечение (Peterson et al., 2006; Sonis et al., 2004), а възникването на остеорадионекроза се среща в 6,28% (Regaud, 1922) – 8,3% (Reuther et al., 2003) от случаите. Честотата на орален мукозит значително превалява над

останалите лъчеви последици. Тези данни съвпадат с резултатите от нашето изследване.

Значително по-голяма честота на развитие на ОРН е установена в долната челюст (89,2%) спрямо (10,8%) горната. Резултатът потвърждава констатациите и в други изследвания, в които съотношението също е в полза на долната челюст (Granstroem et al., 1993).

Разпределение на случаите на ОРН по години

В изследването установихме, че най-голям брой на диагностицирани болни с ОРН има в периода 1990–1999 година – 69 случая. Следва период на драстично намаляване на регистрираните случаи между 2000–2009 година (22 случая). В последните години (2010–2017 г.) отново се наблюдава известна възходяща градация в броя на констатираните случаи (26 случая).

Ние смятаме, че резултатът от нашето изследване се дължи на липсата на единна база данни и система на диспансерно наблюдение на болните, подложени на лъчетерапия, а не на намаляване в заболяемостта.

Резултатът може да има връзка и с въвеждането на по-съвременни методи на лъчетерапия, по-нисковолтажни техники и фракциониране на дозите на лъчелечение (Ang et al., 2006; National Institutes of Health, 1990).

Разпределение на лъчевите реакции според тежестта

Разпределение според тежестта на РЛР

След стадиране по NCI-CTC (NCI-CTC, 1999) установихме, ОМ в трети стадий е наблюдаван при 70% от случаите. В трети и четвърти стадий (76,6%) количеството секретирана слюнка е силно понижена под 3,5 мл/5 мин.

Според някои литературни източници най-голям е делът на развитие на орален мукозит, стадиран в 3-ти/4-ти стадий – 25–45% (Peterson et al., 2006). Установено е, че ранните лъчеви реакции са по-малко чувствителни към промени в дозата на фракциите в сравнение с късните. Затова тенденцията тежките форми на орален мукозит и ранна ксеростомия да имат висока честота се запазва независимо от техниката на лъчелечение (Tenovuo et al., 1994)

Разпределение според тежестта на късната ксеростомия

При 72,2% от болните се наблюдава подобрене и увеличаване на слюнчения ток с времето от края на лъчелечението. В литературата се съобщава за подобен резултат и се констатира, че при фракционираната техника ксеростомията е налична в 100% от случаите по време на ЛТ, но има тенденция да намалява с времето. След 2-годишен период се наблюдава подобрене, което достига до 68% от случаите (Jensen et al., 2010).

Разпределение според тежестта на ОРН

В настоящото изследване ОРН в първи стадий е наблюдавана при 66,6% от случаите, а патологични фрактури възникват при 15,4%. Много автори описват дългото лечение на ОРН, продължаващо години наред (Meuer, 1970). То започва с повтаряща се антибиотична терапия и лек дебридман (Meuer, 1970) и достига до резекция на челюстта при обширна некроза на костта (Friedlander., 1979). Тези данни дават представа за прогресивния характер на заболяването от начален първи стадий до тежка форма, придружена с патологична фрактура или орочутанни фистули.

Разпределение според субективните оплаквания на пациентите, свързани с вида и тежестта на лъчевите реакции и усложнения

Най-честото оплакване на болните с лъчеви реакции и усложнения е свързано с ксеростомията (22,8%), която е налична при всички пациенти. На второ място се нарежда симптомът болка (19,3%). Третото място по честота заема затрудненото хранене (17,9%), следвано от агеузия (13%), затруднено преглъщане (10,9%) и говор (9,5%). На последно място остава наличието на фетор в устната кухина (6,7%).

При изследваните болни с ксеростомия значително по-рядко пациентите имат оплакване от болка в сравнение с пациентите с орален мукозит и остеорадионекроза.

В изследването се установява връзка между тежестта на ОМ и болката, която се изразява в това, че рядко се наблюдава болков синдром в стадий I. В литературата са описани множество

изследвания, в които се констатира, че болката при тежък орален мукозит е силно изразена и налага приложението на опиоидни аналгетици и дори временно преустановяване на лъчетерапията. Възможно е развитието на вторична инфекция на улцерирания некротичен епител и влошаване на клиничните симптоми (Shih et al., 2003; Epstein et al, 2003).

От изследването става ясно, че тежестта на остеорадионекрозата не влияе върху проявата на болка. Според литературните изследвания в 60% от случаите болните с ОРН имат оплакване от болка, с различен интензитет, от слаби усещания до мъчителни състояния, които не се повлияват от аналгетици. Въпреки това болката не се свързва с обема на некрозата и нейното разпространение, а по-скоро е свързана с нейните усложнения (Thorn, 2000).

Агеузия се среща значително по-често при болни с орален мукозит, сравнено с ОРН и ксеростомия, и значително по-рядко при болни с ксеростомия, в сравнение с ОРН и орален мукозит.

Не установихме статистически значима връзка между тежестта на ОРН и орален мукозит и наличието на агеузия. Прогресията на мукозното увреждане и лъчевата некроза на костта не допринасят за промяна във вкусовия усет.

Резултатите съвпадат с класическото схващане за развитие на пострадиационната агеузия. Йонизиращото лъчение директно уврежда вкусовите луковичи, което довежда до намаляване или липса на вкусово усещане (Vissink et al., 2003), а периодът на развитие на агеузия съвпада с времето на проява на ранна ксеростомия и орален мукозит. Началото на оплакванията започва след прилагане на доза на облъчване 2–4 Gy, а пик - при доза 28–30 Gy (Epstein et al, 2003).

Затруднение в преглъщането и говора се срещат значително по-често при ОМ в сравнение с останалите лъчеви реакции и значително по-рядко при ОРН. При орален мукозит в трети стадий значително по-често се среща затруднение в преглъщането и в говора в сравнение с другите стадии на мукозит. Според литературните източници болните с напреднал мукозит страдат от недохранване и дехидратация поради прогресираща невъзможност за дъвчене, преглъщане и прием на

течности. Характерно е дори затруднение в говора (Duncan, 2005; Okuno, 1997)

Остеорадионекрозата също може да е свързана със затруднения в храненето, дъвченето, преглъщането и говора, както и с наличието на фетор в устната кухина, свързани с развитие на усложнения, като вторични възпалителни процеси, абсцеси, едем на околните тъкани, патологична фрактура, супуриращи фистули (Thorn, 2000).

Разпределение според наличието на фактори от зъбен произход, имащи връзка с тежестта на лъчевите реакции и усложнения

В нашето изследване не откриваме статистически значима връзка между тежестта на остеорадионекрозата и лъчевия орален мукозит и наличните фактори от зъбен произход. Въпреки известните литературни данни, не може да се потвърди влиянието на тези фактори за възникването и тежестта на лъчевите усложнения.

Нашите проучвания не съвпадат описаните изследвания в литературата по отношение на асоциациите между кариозните и периодонтално компрометирани зъби с развитието на ОРН (Epstein, 1989; Schiedt, 2002). Лъчелечението директно засяга здравите тъкани – зъбите, гингивата, периодонциума и костта (Rohrer, 1979). Тези явления предразполагат допълнително натрупване на зъбна плака и токсини, продукти на контаминирани микроорганизми и довеждат до развитие на хронични пародонтални заболявания и ОРН (Galler, 1992). Открива се съществена връзка на денталния статус и възникването на ОРН, но не и такава с нейната прогресия (Murray, 1980).

Обсъждане на времето до появата на лъчевите реакции и усложнения

Критична за появата на ОРН е първата година след облъчването. Болните са 54 (44,4%). В периода след 2 години рискът за появата и не намалява и се запазва висок – 34 болни (29,1%).

В литературата са описани случаи на ОРН, като повечето възникват в период между 4 месеца и 3 години (Clayman et al., 1997; Gowgiel, 1960). В обширно проучване на Epstein et al. са документирани случаи на ОРН, които възникват между 4,5 и 6

месеца, но 50% от тях могат да се наблюдават дори след 13 години (Epstein et al., 1987). Berger, Symington документират два много късни случая на ОРН. В единия случай тя се е развила 38 години след облъчването, а в другия – 45 години след него (Berger, Symington, 1990).

Обсъждане на динамиката в развитието на лъчевите реакции и усложнения

В изследването прави впечатление каскадната прогресия на ОРН във времето. Периоди на ремисия и временно стационариране на процеса се редуват с нов тласък, влошаване и загуба на кост.

При ОРН най-значима прогресия се установява до 6 м след нейното възникване.

От 6 месеца до една година преобладават случаите на стационариране на процеса след проведено лечение ($p=0,0248$). След 1 година наблюдаваме нов тласък на влошаване на ОРН. Не е установен нито един случай на подобрение.

Поради прогресивния си характер остеорадионекрозата има най-голямо значение за дългосрочната инвалидизация на пациентите (Chon et al., 2002; Dörr et al., 2001). Много автори описват дългото и продължително лечение на ОРН (Meurer, 1970). То включва повтаряща се антибиотична терапия, костен дебридман, секвестректомия на налични секвестри и ексцизия на орокутанни фистули (Meurer, 1970). Може да се стигне до резекция на челюстта при обширна некроза (Friedlander., 1979).

Установихме статистически значима връзка между секрецията на слюнка в устната кухина и ранната и късна ксеростомия. При ранната ксеростомия значително по-често се установява количеството на секретирана стимулирана слюнка под 3,5 мл/5 мин. При късна ксеростомия значително по-често се измерва количество на стимулирана слюнка 3,5–5 мл/5 мин. Резултатите потвърждават, че с времето секрецията на слюнка в устната кухина се подобрява. В литературата също е установено, че клинично ксеростомията се наблюдава при малки дози от 2 до 6 Gy. Нейният пик настъпва при реализиране на доза от 30 Gy (Eisbruch, 2001). Функцията на жлезите може да се подобри след края на лечението поради хипертрофия на необлъчената част от

жлезите (Porter et al., 2004). По-често настъпва тежко увреждане и необратима късна ксеростомия (Billings et al., 1993; Murphy et al., 2010).

Резултатите от проведената проверка за разлика в изчислени дялове за проява на влошаване на ОМ показват:

- най-значима прогресия на ОМ е установена от 7-мия до 14-ия ден от началото на лъчетерапията.

- от 14-ия до 21-вия ден има значимо намаляване на проявата на влошаване ($p=0,0019$). Наблюденията сочат, че клиничните симптоми на ОМ започват с прилагането на първите дози от лъчелечението. Прогресията зависи от нейното кумулиране. Тъй като еднократната огнищна доза обикновено е 2 Gy, разгърнатата картина на орофарингеален мукозит се наблюдава 7–14 дни след започването на терапията при кумулативна доза 10–20 Gy (Epstein, Schubert, 2003).

ОБСЪЖДАНЕ ПО ВТОРА ЗАДАЧА

Обсъждане на измерването на количеството слюнка

В нашето изследване в 82,8% от случаите на ОМ е измерено количество на слюнката под 3,5мл/5мин в 82,8% от случаите. При 17,2% то е между 3,5-5мл/5мин. При 3-ма от болните слюнката е с критично количество.

При орален мукозит в първи стадий, значително по-често се наблюдава количество слюнка 3,5–5 мл/5 мин, а в трети стадий под 3,5 мл/5 мин. Прави впечатление, че случаи със слюнка над 5 мл/5 мин. липсват, случаите с количество 3,5–5 мл/5 мин намаляват с прогресия на стадия.

Според литературата слюнчената секреция бързо намалява през първите 2 седмици от лъчелечението (Burlage et al., 2001), като при кумулативна доза от 20 Gy големите слюнчени жлези секретират не повече от 20% от капацитета си (Koukourakis et al., 2000). След пълен курс високодозова лъчетерапия слюнчените жлези са почти изцяло нефункционални (Valdez et al., 1993). Клинично ранната ксеростомия се наблюдава и е докладвана при малки дози, две или три от 2 Gy. Нейният пик настъпва при реализиране на доза от 30 Gy (Eisbruch et al., 2001). Данните потвърждават синхронната прогресия на намалената

секреция на слюнка в устната кухина и на оралния мукозит с приложената доза от лъчетерапията и ни дава основание да установим връзка между двете лъчеви последици.

Резултатите от изследването при късна ксеростомия показват увеличаване на честотата на пациентите с нормално количество секретирана стимулирана слюнка и тези с количество 3,5–5 мл/5 мин. Намалява честотата на болните с критично ниско количество, което ни насочва към извода, че с течение на времето интензитетът на ксеростомията намалява.

Литературните данни посочват, че малките дози на облъчване водят до преходна ксеростомия и функцията на жлезите може да се подобри след края на лечението (Porter SR, Scully, 2004)

Обсъждане на измерения буферен капацитет на слюнката

При изследване на връзката на буферния капацитет на слюнката с тежестта на оралния мукозит не установихме статистическа значимост ($p=0,122$). Не потвърдихме и влиянието на стадия на мукозит върху буферния капацитет, както и обратното.

В литературата е описана промяната в състава и функциите на слюнката вследствие на лъчетерапията и тя включва общо понижаване на буферния капацитет и протеиновото съдържание (Cassolato et al., 2003). Промените водят до риск от повишено натрупване на зъбна плака, лъчев кариес и гингивит, увеличаване на микробното число и патогенната микрофлора съдържание (Cassolato et al., 2003). Както в нашето изследване, така и в литературата се съобщава за намаляване на буферния капацитет на слюнката. Въпреки това не се потвърждава пряка връзка между неговата промяна и възникването или тежестта на орален мукозит и остеорадионекроза.

Обсъждане на изследването на рН на слюнката

При 63,3% от болните с ОМ се отчита понижаване на рН на слюнката. В 10,0% от случаите слюнката е неутрална, а при 23,3% се наблюдава алкална среда. В литературата е известно, че по време и след лъчетерапия понижението на буферния

капацитет и рН на слюнката прогресира. При проследяване за 12-месечен период е установено покачване на средната стойност, като слюнката остава слабо киселинна (Wasserman et al., 2005).

В настоящото изследване се установява, че при алкализиране на слюнката и повишение на рН с единица, шансовете за проява на 2-ри спрямо 3-ти стадий на ОМ се повишават с близо 4 пъти (3,926). Литературните доклади показват количествените и качествени промени, които настъпват в слюнчения състав (Möller et al., 2004). Промяната в киселинността на слюнката има пряка връзка с развитието на патогенни микроорганизми и възникването на вторична инфекция, както и зъбен кариес в по-дългосрочен план. Пример за това е благоприятната слабо киселинна среда за развитие на кандидата (Redding et al., 1999). При разгърнатата картина на орален мукозит с наличие на десквамиран, некротичен епител вторичната инфекция води до значително влошаване на лъчевата реакция (Reddy et al., 2001). Въпреки това няма литературни данни за непосредствена връзка между киселинността на слюнката и тежестта на оралния мукозит.

Обсъждане на изследването на зъбния статус

От проведеното изследване не се установява значима връзка между зъбния статус и тежестта на ОРН и орален мукозит. Тези резултати не кореспондират с изводите описани в литературата.

Литературните източници съобщават, че във фазата на улцерация при орален мукозит съществува риск от улеснена колонизация на грамположителни и грамтрицателни микроорганизми, бактерии, кандидата, херпес вирус (Sonis, 2007). Те от своя страна продуцират токсини, които допълнително стимулират натрупването на инфламаторни цитокини в тъканите. Вторичната инфекция утежнява оплакванията и забавя оздравителния процес (Redding et al., 1999).

Обсъждане на изследването на хигиенния индекс

В настоящото изследване прави впечатление високата честота на болните с хигиенен индекс 4–6 и над 6, съответно лошата орална хигиена на тези болни.

При анализите на връзката на хигиенния индекс с категориите променливи, които представляват етапите на ОРН, се вижда, че не може да се потвърди статистически значима връзка ($p=0,303$). Т.е. ниското ниво на орална хигиена не влияе значително върху влошаването на лъчевата некроза.

Според литературните данни тя има отношение към усложненията на ОРН. При наличие на вторична инфекция болестта се развива по-бурно с развитие на абсцеси и флегмони (Костов, Угринов, Мушмов, 1991).

Хигиенният индекс има статистически значимо влияние за тежестта на орален мукозит. Индекс над 6 се среща значително по-често в четвърти стадий на орален мукозит в сравнение с останалите стадии. Резултатите от настоящото изследване кореспондират с някои от съвременните публикации относно водещата роля на оралната хигиена и нейното влияние върху лъчевите реакции и усложнения. Лошата орална хигиена е от съществено значение, тъй като предразполага към колонизация на микроорганизми и утежняване на лъчевите реакции (Bogowski et al., 1994; Chrcanovic et al., 2010).

Обсъждане на микробиологичното изследване

В настоящото изследване се установява, че при 21 (32,8%) от проспективно изследваните болни са налични патогенни микроорганизми в устната кухина – *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*. При останалите 42 пациенти (65,6%) оралната микрофлора е нормална. Прави силно впечатление, че се открива само един случай на инфекция с *Candida albicans* (1,6%). Резултатът се различава от известните досега съобщения, според които при ОМ преобладава колонизацията на *Candida albicans* (Redding et al., 1999).

При орален мукозит в 4-ти стадий, значително по-често се наблюдава колонизация на патогенни микроорганизми ($p=0,026$). Нашите резултати съответстват с докладваните случаи в други литературни източници. ОМ не е инфекциозен процес, но колонизацията на патогенни микроорганизми и възникването на вторична инфекция върху оралните лезии могат да влошат локалното и общото състояние на пациента и да доведат до градуация в тежестта на мукозита (Saunders et al., 2013). Тежкият

мукозит, от своя страна, води до повишен риск от локална и обща инфекция (Posner et al., 2007). Също така намаленото количество на слюнката вследствие от лъчелечението понижава защитните функции и може да доведе до бактериални и кандидиазни инфекции, лъчев кариес и тежък мукозит (Duncan et al., 2005; Granstroem et al., 1993).

ОБСЪЖДАНЕ ПО ТРЕТА ЗАДАЧА

Обективно изследване на количеството слюнка

При ранната ксеростомия преобладават случаите с измерено количество на секретираната слюнка под 3,5 мл/5 мин. При късно развиващата се ксеростомия измереното количество слюнка е най-често 3,5–5 мл/5 мин. Този резултат показва значимо подобрене в секрецията на слюнка в устната кухина при ранна ксеростомия ($p=0,000$). При късна ксеростомия по-скоро не се наблюдава значителна динамика.

В литературата е установено, че независимо от метода на лъчелечение ранната ксеростомия е една от най-честите лъчеви реакции. С въвеждане на фракционирана техника и по-ниски дози на лъчетерапия се наблюдава обективно подобрене в слюнчената секреция с времето (Jensen et al., 2010; Okuno et al., 2007). Тежкото увреждане при конвенционална терапия и високи дози на облъчване е необратимо. В тези случаи късната ксеростомия запазва висока честота (Murphy et al., 2010).

Изследване на субективното чувство за сухота в устната кухина

При изследване на субективното чувство за сухота в устата по VAS скала ($p=0,000$) се установява:

– Субективно усещане за сухота в устната кухина намалява с времето, като това се наблюдава по-често при ранна ксеростомия.

– При късно развиваща се ксеростомия пациентите не отчитат разлика в усещането с времето. Субективното чувство за сухота в устната кухина в голяма степен се приближава до резултатите от обективното изследване.

Wijers et al. извършват обширно проучване върху субективните оплаквания на пациенти, преминали лъчетерапия с дълга преживяемост и установяват, че 64% от анкетираните

изпитват умерена или дори тежка сухота в устата много години след лъчелечението (Wijers et al., 2002). В литературата са изследвани ефектите на лъчетерапията към проявата на ксеростомия и много автори намират корелация между обективно измереното количество на стимулиран слюнчен ток, приложената лъчева доза върху слюнчените жлези и субективното усещане за сухота в устната кухина (Eisbruch et al., 2001; Fox et al., 1987). Ohm et al. и Braam et al. също установяват корелация между двата изследвани показателя в обширно проучване с проследяване до 5 години след облъчването (Braam et al., 2007; Ohn et al., 2001)

ОБСЪЖДАНЕ ПО ЧЕТВЪРТА ЗАДАЧА

Обсъждане на разпределението според туморния стадий

Стадият на първичното онкологично заболяване няма значима връзка с тежестта на ОРН и възникването на усложнения, като абсцеси, фистули или патологична фрактура на челюстта.

В някои проучвания е застъпена тезата, че ОРН възниква по-често и се развива по-тежко при случаи на първични тумори в напреднал стадий и с големи размери (Bedwinek et al., 1976; Rankow et al., 1971). В други литературни източници не се отчита значима корелация между туморния стадий и инцидентите на ОРН (Murray et al., 1980).

Обсъждане на разпределението според туморната локализация

При изследване на туморната локализация на първичното заболяване при болните, подложени на лъчелечение, установихме, че водещо място по честота заема ракът на езика (36.6%), следван от рак на пода на устната кухина (21.7%). Трето място по честота на туморната локализация заема ракът на тонзилата.

Не установихме значима връзка между туморната локализация и вида на лъчевото усложнение. Установява се статистически значима връзка между туморната локализация и остеорадионекрозата ($p=0,006$) и ОМ ($p=0,017$).

При туморна локализация на езика ОРН се среща значително по-често в I стадий. При рак на бузата, устната и долната челюст – ОРН се среща значително по-често в II стадий.

При туморна локализация на големите слюнчени жлези се среща значително по-често ОМ в I стадий. При туморна локализация на бузата и устната се среща значително по-често ОМ в IV стадий.

При облъчване на орофарингеален тумор увреждането на мукозата възниква в 97–100% от случаите според някои литературни източници. Тежките стадии 3 или 4 се развиват в 37–54% от случаите в зависимост от вида на лъчелечението (Epstein et al., 2002; McGuire et al., 2002). Редица автори посочват, че тежки форми на орален мукозит възникват най-често при лъчетерапия на тумори с локализация в назофаринкса. Второ място заема оралната лигавица, включително устните (Vera-Llonch et al., 2006). В литературата има информация и за установена корелация между туморната локализация в долната челюст и пода на устната кухина и възникването и тежестта на остеорадионекрозата. Причината е попадането на мандибулата в полето на облъчване и директното радиационно увреждане (Hutchinson, 1998).

Значително по-често се развива ОРН на долната челюст (89,2%) спрямо (10,8%) горната. Установява се статистически значима връзка между туморната локализация и локализацията на ОРН ($p=0,000$). При локализация на неоплазмата в бузата, устната, слюнчените жлези, горната челюст, ОРН се развива в горната челюст. Получените резултати са очаквани поради непосредствената близост на туморния процес до изследваните костни структури и директното им засягане от лъчелечението (Curi, Dib, 1997; Granstroem et al., 1993).

Обсъждане на дозата на облъчване

Установява се статистически значима ($p=0,003$) връзка между лъчевата доза и вида на усложнението. При доза до 60 Gy се среща значително по-често ОМ спрямо останалите лъчеви реакции и усложнения. При доза над 60 Gy се среща значително по-често ОРН спрямо останалите лъчеви реакции и усложнения. Нашите резултати съвпадат с литературните източници, които

сочат, че клиничните симптоми на ОМ започват с прилагането на първите дози от лъчелечението. Става ясно, че орален мукозит в своя пик възниква при доза 30 Gy, много по-ниска доза от 60 Gy (Epstein, Schubert, 2003).

Обсъждане на метода на лъчелечение и полето на облъчване

Връзката на лъчевите реакции и усложнения с вида на лъчетерапия е потвърдена като статистически значима ($p=0,019$) и се изразява в следното:

– При прилагане на брахитерапия случаите на ОРН се срещат значително по-често спрямо останалите усложнения.

– При приложение на IMRT случаите на орален мукозит се срещат значително по-често спрямо останалите усложнения.

Установява се статистически значима връзка между ранната и късна ксеростомия и вида на лъчетерапия ($p=0,048$):

– При прилагане на ТГТ по-често се среща проява на късна ксеростомия.

– При прилагане на IMRT по-често се среща ранна ксеростомия.

С фракционираната методика на лъчетерапия е установена тенденция за намаляване на честотата и тежестта на късните реакции и усложнения за разлика от ранните, които са по-малко чувствителни към промените в дозата на фракциите (Thames et al., 1982). Отчетена е разлика в честотата на ОРН според вида на терапевтичния източник. При конвенционална лъчетерапия случаите са 7.4%, при брахитерапия ОРН се наблюдава при 5.3% от болните, а при IMRT те са 5.2% (Peterson et al., 2010). При приложение на интерстициалната брахитерапия радиационното натоварване засяга главно органа, който се подлага на облъчване (Костов, Угринов, 1991).

ОБСЪЖДАНЕ ПО ПЕТА ЗАДАЧА

Обсъждане на изследването на качеството на живот на пациентите

При изследването, проведено в пика на лъчевите реакции и усложнения, се установява понижаване на показателите за качеството на живот при всички болни. Тези наблюдения корелират с проучванията в литературата. Редица автори установяват

значително понижаване на качеството на живот на болните по време на лъчелечението и при наличие на лъчеви реакции и усложнения (Braam et al., 2007; Epstein et al., 1979).

Резултати от изследване на качеството на живот с инструмента EORTC QLQ-C30

Установява се повишаване на средната стойност на точките, дефиниращи показателя за общ и функционален статус (6 месеца след първата анкета, проведена по време на лечението). При оценката на субективната симптоматика се установява намаляване в средната стойност на точките. Субективните оплаквания намаляват 6 месеца след първата анкета.

При изследването на качеството на живот с инструмента QLQ N&H35 6 месеца след първата анкета се установява подобрене и намаляване на всички отчетени показатели, с изключение на пониженото либидо, зъбните усложнения, на загубата на тегло и приема на хранителни добавки. Най-отчетлива е промяната при: болка, прием на аналгетици, преглъщане, чувството на обща слабост, социални контакти и при говор.

Резултатите в нашето изследване кореспондират с установените заключения в литературата. В обширно изследване на Braam et al. се описва значително влошаване в качеството на живот по време и до 6 седмици след лъчелечението. След 6 месеца следва подобрене на показателите от инструмента QLQ N&H35. При контрола след 5 години се установява значителна разлика в позитивна посока, но дори след толкова дълъг период те не са достигнали изходното ниво от времето преди лечението. Чрез инструмента EORTC QLQ C30 се отчита подобна динамика в трите основни направления, но разликата не е статистически значима (Braam et al., 2007). Epstein et al. докладват близки резултати (Epstein et al., 1979).

V. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лъчевите реакции и усложнения са най-честият проблем, който съпътства лъчетерапията при болни със злокачествени тумори в лицево-челюстната област. Те се наблюдават най-често във възрастта 51–60-годишни пациенти, засягат и двата пола, като преимущество има мъжкия пол (съотношение мъже:жени/3,9:1).

Най-често срещаните лъчеви последици са оралният мукозит и ранната ксеростомия. Не е малка честотата на остеорадионекрозата на челюстните кости, като значително преимущество на развитие има в долната челюст спрямо горната поради анатомичните особености на костта.

Първата година след лъчелечението е критична за възникването на ОРН, но рискът остава висок две години след облъчването. Най-осезаемото влошаване на ОРН е отчетено през първите 6 месеца след диагностицирането. Оралният мукозит неизменно съпътства лъчетерапията. Неговата тежест прогресира с най-бързи темпове до 14-ия ден от началото на лъчелечението – необходимо е активно наблюдение на болните с оглед превенция на усложненията в този период.

В литературата е широко застъпена темата за факторите, които могат да имат връзка с възникването и влошаването на тежките последици от лъчетерапията. Те представляват интерес още от миналия век, като до днес са изследвани различни параметри с цел намаляване на изявата на инвалидизиращите пострадиационни състояния и разработване на по-насочени методи за тяхната превенция и лечение.

У нас през изминалите десетилетия е проведено изследване на ОРН върху наблюдения за десетгодишен период до 1990 година, а липсата на съвременни данни за възникването и динамиката не само на остеорадионекрозата, но и на мекотъканните лъчеви последици, налага настоящото изследване.

В настоящото проучване се потвърждават резултатите, доказани от литературните източници относно влиянието на фактори като слюнчен ток, буферен капацитет и киселинност на слюнката, развитие на патогенна микрофлора, орална хигиена, туморна локализация, както и вид и доза на лъчелечение за възникването и тежестта на лъчевите реакции и усложнения.

Резултатите не потвърждават влиянието на коморбидността, вредните навици, факторите от зъбен произход (наличие на несанирано съзъбие, лъчев кариес, метални протезни конструкции), както и влиянието на връзката на оралната хигиена с динамиката на ОРН. В литературата те

многократно са анализирани като рискови фактори и затова изводите са противоречиви.

В литературата има различни критерии за оценка на качеството на живот на болните с лъчеви реакции и усложнения, както и аналогови скали за оценка на субективната сухота в устата и нейната промяна с времето. Изследвани са корелациите между обективната и субективна ксеростомия. У нас няма разработена методика за наблюдение на тези параметри и се налага необходимостта от тяхното изследване. Резултатите показват безспорното влияние на усложненията върху качеството на живот, като подобрене с времето се наблюдава при ранните лъчеви реакции. При късните лъчеви последици по-скоро няма динамика.

Нашите резултати и заключения показват, че трябва да се обърне особено внимание върху наблюдението на болните с лъчеви реакции и усложнения и необходимостта от насочена профилактика и лечение.

VI. ИЗВОДИ

1. Лъчевите реакции и усложнения се срещат най-често във възрастта между 50 и 60 години като са по-чести при мъжете.

2. Оралният мукозит, придружен от ранна ксеростомия е най-често срещаната лъчева реакция която прогресира най-бързо до 14 ден от началото на лъчелечението.

3. ОРН е значително по-честа на долната челюст. Най-изразено е влошаването на ОРН през първите 6 месеца след диагностицирането и.

4. При орален лъчево-индуциран мукозит патогенна флора се изолира в близо 1/3 от случаите като преобладават *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae*. Стандартно очакваната инфекцията с *Candida albicans* е рядка като в голяма част от случаите не се изолира никакъв микробиологичен причинител. Тези наблюдения могат да бъдат основание за препоръчване на рутинно провеждане на микробиологично изследване при случаите с лъчеиндуциран орален мукозит.

5. При оценка на ксеростомията се установява корелация между обективните и субективните изследвания на ксеростомията. Субективното чувство на сухота в устната кухина в голяма степен отговаря на обективното количествено изследване на слюнката. Подобрието не е следствие на адаптивен механизъм.

6. Най-тежки лъчеви реакции (орален мукозит) се установяват при локализация на първичния тумор в бузата. При карцином на езика ОРН е установена в първи стадий, докато при карцином на долната челюст и бузата ОРН е установена във втори стадий. При тумори на бузата, горната челюст ОРН се развива най-често в горночелюстните кости.

7. Приложената техника, фракционираност и доза на лъчелечението оказват влияние за възникването на лъчевите усложнения. При доза на лъчетерапия до 60 Gy и IMRT най-често възниква орален мукозит и ранна ксеростомия. Дози над 60 Gy, ТГТ и интерстициална брахитерапия по-често водят до развитие на ОРН и късна ксеростомия.

8. Резултатите от анализа на лечението на 162 болни показват, че лъчевите реакции и усложнения влошават качеството на живот.

9. Лечението на лъчевите реакции и усложнения е предимно консервативно и медикаментозно. Хирургичното лечение на ОРН е максимално щадящо; прилага се при строго прецизирани индикации и включва дебридман и секвестректомия (при напълно демаркирани секвестри) и резекция на некротичната кост при патологична фрактура.

VII. ПРИНОСИ

1. Проведено е ретроспективно и проспективно изследване на пациенти с лъчеви реакции и усложнения, обхващащо период от 27 години (1990–2017).

2. За първи път у нас се изследва корелацията между обективно измереното количество слюнка и субективното чувство за сухота в устата при пациенти, преминали лъчетерапия, с помощта на визуална аналогова скала.

3. За първи път у нас се изследва качеството на живот при пациенти с лъчеви реакции и усложнения.

4. Резултатите от изследването потвърждават данните от научната литература за значението на фактори като слюноотделяне, буферен капацитет и киселинност на слюнката, патогенна микрофлора, орална хигиена, туморна локализация, както и вид и доза на лъчелечение към възникването и тежестта на лъчевите реакции и усложнения.

VIII. ПУБЛИКАЦИИ И УЧАСТИЯ В НАУЧНИ ФОРУМИ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

Научни публикации

1. Videnova L, Stanimirov P, Petkova M, Ugrinov R. Progression of Osteoradionecrosis of the Lower Jaw-Case Report. International Journal of Science and Research (IJSR), March 2019; 8(3): 1026–1028.

2. Videnova L, Stanimirov P, Petkova M, Aleksiev E, Ugrinov R. Staging of Radio-Induced Oral Mucositis. International Journal of Science and Research (IJSR), March 2019; 8(3): 1171–1173.

3. Виденова, Л., П. Станимиров, Е. Алексиев, М. Петкова, Р. Угринов. Тежка форма на спонтанна остеорадионекроза на долната челюст. Клиничен случай. Медицински преглед, 2019; 55(3): 56–59.

Научни форуми

1. Videnova L., Stanimirov P. Severe form of spontaneously occurred osteoradionecrosis of the lower jaw. Case report. 22nd BaSS Congress, Thessaloniki, 4–6 May 2017, P 282.