

*В.І. ПОПОВИЧ, Р.А. АБИЗОВ, С.С. САМОЙЛЕНКО*

## КЛАСИФІКАЦІЯ МІСЦЕВИХ ПРОМЕНЕВИХ УРАЖЕНЬ У ОНКОТОЛАРИНГОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ

*Ів.-Франківськ, Київ*

*Класифікація затверджена на засіданні  
Пленуму Українського науково-медичного  
товариства оториноларингологів 28 вересня 2011 р.*

Сучасні досягнення в розвитку засобів і методів променевої терапії, нові дані в науковій і клінічній радіобіології та онкології призвели до значного підвищення ролі і ефективності променевої терапії у хворих із злоякісними пухлинами, в тому числі і ЛОР локалізації. Значно розширились показання до її застосування як самостійного методу і, особливо, як необхідного складового компоненту комбінованого лікування. На сьогодні понад 70% онкоотоларингологічних хворих отримують променево терапію в схемі протипухлинного впливу [3, 17, 27, 33, 34, 37].

Але, на жаль, крім високої лікувальної ефективності, променево терапія має суттєві недоліки – променеві ускладнення з боку нормальних тканин, що знаходяться в зоні її дії. Після опублікованих в 1896р. перших повідомлень про епіляцію, еритему і некроз, що виникали на шкірі після дії на неї променями Рентгена, кількість подібних спостережень безперервно зростала. В зв'язку з цим, наприкінці XIX століття на міжнародному медичному конгресі в Москві Oudin, Barthelemy і Darier запропонували класифікацію променевих уражень, в якій вони виділяли гострі ураження шкірних покривів (почервоніння, набряклість, утворення міхурців з наступним порушенням цілості шкіри) і хронічні їх зміни (ліхтеніфікація, лускатість шкіри, випадіння волосся). Дещо пізніше Keinbock і Darier [1901] систематизували наявні на той час відомості про променеві ураження шкіри. Виділивши гостру і хронічну форми рентгеновського дерматиту, вони розподілили ці ураження за їх тяжкістю на три ступеня. І сьогодні загальноприйнятим є розподіл місцевих променевих уражень (тобто уражень, що виникли в зоні прямого впливу іонізуючої радіації) на ранні і пізні.

На сьогоднішній день провідним методом діагностики променевих уражень є клінічний. В зв'язку з цим у 2005 р. авторами був запропонований проект вітчизняної клінічної класифікації променевих уражень при променевій терапії

хворих з пухлинами ЛОР-локалізації. Саме клінічна класифікація дозволяє уніфікувати різноманітні прояви променевої патології в зоні ЛОР-органів, та на її основі запропонувати адекватні лікувальні і профілактичні заходи. Її використання в повсякденній практичній роботі показало високу зручність і відповідність стандартним означенням, прийнятим ВООЗ. В процесі обговорення проекту на конференціях і в пресі запропоновано ряд уточнень і доповнень, врахованих в кінцевому її варіанті (таблиця).

Класифікаційні підходи ґрунтуються на двох основних критеріях – час виникнення променевих ускладнень (ранні і пізні) та вид тканини, в якій розвивається ускладнення. На наш погляд, такий підхід дає можливість в повній мірі визначити сутність патологічних проявів, що виникають в тканинах. Чітке визначення класифікаційних критеріїв забезпечує адекватну і диференційовану діагностичну і лікувальну тактику в клініці ускладнень променевої терапії, що з одного боку, забезпечить кращі її безпосередні та віддалені результати, а з іншої – покращить якість життя радикально пролікованих онкохворих.

До ранніх променевих уражень відносяться ураження органів і тканин, які виникають в процесі променевої терапії або в найближчий період після неї. Радіобіологічні дослідження свідчать про завершення відновлення сублетальних уражень опромінених тканин, головним чином протягом 100 днів [4, 12, 35, 42, 44]. Тобто ранні променеві ураження – це оборотні зміни, що виникають у ділянці опромінення і проходять з часом самостійно або після відповідного медикаментозного лікування, а тому носять назву променевих реакцій. Променеві зміни, які розвиваються в тканинах в строки понад 3 міс., і мають необоротний характер, відносяться до пізніх, або просто до променевих уражень.

Якщо етіологічний фактор для ранніх і пізніх променевих уражень однаковий – дія іонізуючого випромінювання в дозах, які, як правило,

перевищують толерантність нормальних тканин в зоні опромінення, то механізми їх розвитку різні. Радіобіологічні дослідження показують, що патогенез ранніх променевих реакцій визначається гострим розладом мікроциркуляції в опроміненних тканинах, аж до ішемічного некрозу [5, 7, 16].

Механізми розвитку пізніх променевих ускладнень більш складні. Провідним тут також є порушення тканинної мікроциркуляції, але вже як наслідок виражених органічних (склеротичних) змін структурних елементів опромінених тканин, насамперед судин [13, 14, 35-37]. Ураження судинної стінки спричиняє порушення їх проникності і мікроциркуляції [3, 14, 35, 37]. Це призводить в подальшому до плазматичного просочування і фібриноїдного некрозу стінок судин, їх облітерації, розвитку гіпоксії. Вказані зміни супроводжуються порушенням трофіки, розвитком дистрофічних та деструктивних процесів у тканинах, що закінчується фіброзом або трофічною променевою виразкою. Причиною променевого ураження судин є не тільки загибель ендотеліальних клітин, але і низька проліферативна активність клітин, що зберегли життєздатність, та значна тривалість періоду їх відновлення – до 8 тижнів [8, 28, 51]. Одночасно з кровоносними, від опромінення страждають і лімфатичні судини, в яких під дією іонізуючої радіації розвивається обструкція з порушенням лімфовідтоку. Це призводить, в свою чергу, до застою лімфи, що спричиняє появу «слоновості» в зонах, далеких від полів опромінення, а в подальшому виражених гіпоксичних (ішемічних) змін та розвиток трофічних виразок.

В механізмі розвитку органних пізніх променевих уражень має місце недостатність кровообігу тканин, зумовлена органічними змінами стінок артерій і капілярів, що приводить до дистрофії та атрофії паренхіми з наступною заміною її сполучною тканиною. Гіпоксія, що виникла внаслідок ураження судин, стимулює синтез тропоколагену. Всі ці фактори сприяють виникненню фіброзу, індуративних змін як в стромальній сполучній тканині, так і в паренхіматозній тканині різноманітних органів голови та ший.

Принциповим є положення про те, що пізні променеві ускладнення, що виникли, мають тенденцію до проградієнтного і прогресуючого перебігу. Це положення лежить в концепції превентивного і постійного лікування хворих з пізніми променевими ускладненнями, які значно погіршують якість їх життя і часто нівелюють позитивні результати лікування з приводу злоякісних пухлин.

Шкіра при променевій терапії злоякісних пухлин ЛОР-органів є першим бар'єром на шляху іонізуючого випромінювання. Досвід

застосування променевої терапії різними видами променевої енергії показує, що характер місцевих променевих уражень шкіри в цілому повністю відповідає клінічній симптоматиці уражень, які зустрічаються при класичних методах променевої терапії, але з деякими особливостями. Так, на протигагу клінічному перебігу еритеми при рентгенотерапії у вигляді кривої з трьома вершинами, що відповідають ранній, основній і пізній еритемі, при опроміненні гамма-променями чи швидкими електронами, розвивається гостра реакція лише з одною вершиною в період загибелі епітелію [15]. Еритема при нейтронній терапії завжди супроводжується вираженим набряком підшкірної клітковини, оскільки в зв'язку з особливостями біологічної дії, щільноіонізуюче випромінювання має тріпизм до жирової тканини, де кінетична енергія нейтронів ( $Kerma$ ) на 17-20 % вища в порівнянні з іншими тканинами [22, 31, 35].

Розвиток гострих променевих реакцій залежить від методики фракціонування, разової дози, потужності дози і т.д., але в цілому їх клінічний перебіг залежить від енергії опромінення, що чітко виявляється при аналізі публікацій з різних центрів, де використовуються джерела випромінювання в широкому енергетичному діапазоні [9, 15, 19, 20, 22, 29, 37, 39]. Прослідковується чітка тенденція до зменшення дози опромінення за критерієм виникнення еритеми із зменшенням енергії іонізуючого випромінювання. Це пояснюється тим, що із зменшенням енергії випромінювання збільшується поглинута доза безпосередньо під шкірою, особливо коли дозний максимум знаходиться в капілярному шарі шкіри [19].

Слизова оболонка є хорошим показником ступеня реакції на опромінення. При оцінці швидкості відновлення шкіри і слизової оболонки, після гострих місцевих променевих реакцій визначено, що за час, коли повністю відбувається відновлення слизової оболонки, практично ніколи не відновлюються шкірні покриви. Наступні сеанси опромінення викликають кумулятивний ефект ураження, що можна пояснити більш низькою кінетичною активністю клітин шкіри в порівнянні із слизовою оболонкою [45, 46].

Радіочутливість слизової оболонки залежить від її гістологічної будови, яка буває різною навіть в межах одного порожнинного органа. Наприклад, слизова оболонка м'якого піднебіння і піднебінних дужок, яка вкрита неороговілим епітелієм, більш чутлива до опромінення, ніж слизова оболонка твердого піднебіння, ясен, спинки язика та щоки, що вкрита ороговілим епітелієм. В зв'язку з цим променеві реакції на слизовій оболонці м'якого піднебіння, дужок,

### Класифікація місцевих променевих уражень у онкоотоларингологічних хворих

Тканина	Променеві ураження	
	ранні (до 3 міс)	пізні (після 3 міс)
Шкіра	еритема рання (години) еритема основна (розвинута) сухий дерматит вологий дерматит рання променева виразка	Гіперпигментація телеангіоектазії атрофічний дерматит гіпертрофічний дерматит променевий фіброз (індуративний набряк) пізня променева виразка променевий рак (саркома шкіри)
Слизова оболонка	катаральний мукозит острівцевий мукозит зливний (плівчастий) мукозит виразково-некротичний мукозит променевий набряк	субатрофічний мукозит атрофічний мукозит (в т.ч. Періодонтит) пізній променевий набряк атрезія хоан, слухових труб променева виразка променевий рак
Хрящова тканина	гострий перихондрит гострий хондроперихондрит	хронічний променевий хондроперихондрит (в т.ч. хрящів хребта)
Судини	рання арозивна кровотеча (з країв виразки)	пізня арозивна кровотеча (з крупних судин)
Мозок, його оболонки, периферичні нерви	гострий менінгоенцефаліт гострий неврит	хронічний променевий арахноїдит хронічна променева енцефалопатія хронічний променевий мієліт
Щитоподібна залоза	гострий тиреоїдит	хронічний склерозуючий тиреоїдит з гіпофункцією залози
Слинна залоза	гострий сіалоаденіт	хронічний фіброзуючий сіалоаденіт
Слізна залоза	гострий дакріоаденіт гострий дакріоцистит	хронічний фіброзуючий дакріоаденіт, дакріоцистит (синдром «сухого ока»)
Кістка	гострий променевий остеоперіостит	кістозно-склерозуючий остеїт (променева остеопатія)

дна ротової порожнини виникають та зникають раніше, ніж на шкірі, а зміни слизової оболонки щік, глотки, спинки язика з'являються одночасно з реакцією на шкірі і разом закінчуються.

Серед усіх променевих ускладнень у ЛОР-онкологічних хворих ураження хрящів і охрястя гортані посідає третє місце після уражень слизової оболонки і шкіри. При лікуванні з приводу місцевопоширеного раку гортані з передопераційним курсом променевої терапії відсоток гострих променевих хондритів коливається від 20 до 38%. Нарощування сумарної осередкової дози до 65 Гр збільшує дані показники ще на 18-22% [13, 26, 38, 40, 41].

Пізні, хронічні, променеві хондроперихондрити розвиваються через 3-4 міс., поступово прогресують і через 7-14 міс. після закінчення опромінення часто приводять до виникнення хондронекрозів. Дані аспекти треба враховувати при оцінці ефекту від променевої терапії, оскільки явища хондро-перихондриту можуть симулювати, або навпаки приховувати пухлинний ріст. Крім того, ці аспекти серйозно впливають на строки і об'єм можливих хірургічних втручань з приводу залишкових чи рецидивних пухлин після променевої терапії, особливо в радикальних дозах. Велика кількість

хондроперихондритів зумовлена тим, що хрящі гортані знаходяться, як правило в зоні 80-90% ізодози і променеве навантаження значно перевищує радіотолерантність хрящової тканини.

При променевій терапії з приводу злоякісних новоутворень ЛОР-органів в зону опромінення попадають крупні і магістральні судини. Ранні арозивні кровотечі, як правило, з країв гострої променевої виразки пов'язані з гострими некротично-гнійними процесами і рідко бувають із судин великого калібру. Пізні кровотечі, як правило, з магістральних судин з'являються через 12-15 міс. після закінчення променевої терапії і пов'язані з деструкцією їх стінки внаслідок порушення трофіки через облітерацію і припинення функції *vasa vasorum* [36, 37, 50]. Це необхідно враховувати в таких клінічних ситуаціях, тому що пізні кровотечі нерідко розцінюються як прояв рецидивного пухлинного процесу з невиправданим повторним призначенням променевої терапії і ще більшим ураженням тканин.

При променевій терапії хворих з пухлинами ЛОР-локалізації, на відміну від інших, рання реакція організму пов'язана також із значною участю в цьому процесі центральної нервової системи, оскільки вона зазнає прямого впливу іонізуючого опромінення. Ранні реакції ЦНС обумовлені

порушенням функції підкірково-діенцефального відділу. Нервово-рефлекторними симптомами є подразнення вазомоторів та паретичний стан судинних стінок, низький венозний та постійно знижуваний артеріальний тиск, гіперемія, стаз у капілярах в опромінених тканинах і тих, що знаходяться поза зоною опромінення, зменшення лужного резерву крові зі збільшенням кількості еритроцитів [3, 23, 32].

Променеві ураження мозку та його оболонок зустрічаються не так часто – в основному при пухлинах носової частини глотки, клиноподібної пазухи і вуха. Ураження шийного сплетіння периферичної нервової системи розвивається при опроміненні пухлин шиї чи зон регіонарного метастазування. Особливістю нервової тканини є пов'язана з її фізіологією висока радіорезистентність. Тому променеві енцефалоцимілопатії виникають, як правило, коли поглинута доза опромінення перевищує 60-65Гр [48].

Променеві ураження залозистих органів – щитоподібної, слинних та слізних залоз розвиваються набагато частіше, ніж діагностуються. Променеві ураження з'являються при променевій терапії з приводу пухлин гортані, ротової частини глотки, дна ротової порожнини, навколосових пазух. Гострий променевий тиреоїдит, сіало- чи дакріоаденіт маскується, як правило, реакціями шкіри, слизової оболонки, які вже виникли. Але з урахуванням більшої, в порівнянні зі шкірою чи слизовою оболонкою, радіотолерантності, перебіг гострих уражень залоз відбувається в субклінічній, неманіфестній формі.

Набагато більше клінічне значення мають пізні променеві ураження зазначених залоз. Це є причиною вираженої гіпофункції щитоподібної залози внаслідок склерозуючого тиреоїдиту, який розвивається протягом 1-6 років у 45% хворих, у котрих поглинута доза складала 40Гр і вище [23, 47, 49]. Пороговою для пізніх уражень слинної і слізної залози є доза променевої терапії 30Гр. Через 6-8 міс. після закінчення лікування у хворих виникає «синдром сухого ока» чи виражена ксеростомія з наступним порушенням смакових відчуттів [24, 25].

Кісткові клітини (остеоцити) відносяться до розряду радіорезистентних. Це пов'язано з повільними темпами кісткового обміну. Тому ранні ускладнення з боку кісткової тканини зумовлені в основному гострими розладами мікроциркуляторного русла кісток, аналогічними тим, які розвиваються у шкірі чи слизовій оболонці. Вони і визначають виникнення променевого остеоперіоститу нижньої чи верхньої щелепи. Ці зміни набувають особливого значення, коли в ранньому постпроменевому періоді виконується хірургічне втручання,

оскільки вони є причиною великої кількості гнійно-некротичних ускладнень зі сторони кісток, перебіг яких відбувається по типу гнійного остеомієліту чи остеоперіоститу [20, 22, 31, 36].

У віддаленому періоді маніфестують ураження, пов'язані з впливом на остеоцити. В кістках одночасно розвиваються склеротичні і літичні процеси. Останні можуть бути причиною патологічних переломів і часто симулюють метастатичне ураження кісток, яке досить важко віддиференціювати [48]. В даному контексті особливо актуальним є віддалене променеве ураження суглобового апарату шийного відділу хребта, що особливо часто зустрічається при опроміненні зон регіонарного метастазування. Скарги хворих, що з'явилися через 6-8 міс., відносять на рахунок загостреного остеохондрозу з призначенням неадекватного і відповідно неефективного лікування. Проведена з приводу стійкого больового синдрому рентгенографія виявляє осередкові літичні процеси в хребцях, що, як правило, неправильно розцінюється як метастатичне ураження з відповідними висновками і діями.

Таким чином, променеві ураження нормальних тканин мають важливе медичне і практичне значення. Розподіл на гострі та хронічні або ранні і пізні ураження має не тільки академічний інтерес. Раннім реакціям, в зв'язку з їх перехідним характером, не надається великого значення. Такий підхід не виправданий, оскільки розвиток променевих реакцій, насамперед шкіри, слизової оболонки чи інших тканин, примушує переривати курс променевої терапії для їх лікування. Вимушені перериви в запланованому курсі неблагоприсмно впливають на основний процес, оскільки сприяють репопуляції пухлинних клітин і формуванню вторинної пухлинної радіорезистентності. Це значно знижує шанси на успіх від проведення променевої терапії [12, 42-44]. Крім того, існує певний паралелізм між ранніми і пізніми змінами тканин. Відомо, що характер ранніх реакцій, величина дози, при якій вони з'явилися, є показником радіотолерантності нормальних тканин і слугують прогностичним фактором у відношенні можливого розвитку пізніх ускладнень.

Пізні променеві ускладнення значно утруднюють оцінку віддалених результатів лікування, часто маскують, або, навпаки, симулюють пухлинний ріст, що також серйозно впливає на тактику ведення цих хворих [1, 2, 40, 41]. Крім того, пізні ураження значно впливають на якість життя пацієнтів, і дуже часто позитивний ефект від радикальної терапії нівелюється значними променевими ураженнями нормальних тканин.

На сьогоднішній день визначено, що пізні променеві зміни, які виникли, мають тенденцію до постійного прогресування. Виявлена тенденція до прогресування пізніх променевих уражень визначає чіткий хронологічний зв'язок між променевою терапією, її дозами і режимами, строками хірургічних втручань і кількістю хірургічних ускладнень та невдач [6, 27, 30]. Цей аспект обмежує виконання хірургічних втручань в постпроменевому періоді, що значно зменшує успіх протипухлинного лікування, оскільки загально-визнано, що комбінований метод – найбільш ефективний при злоякісних пухлинах [3, 27, 28, 33, 34].

Тенденція до постійного прогресування пізніх променевих уражень обґрунтовує необхідність превентивного підходу до лікування пацієнтів з цими ушкодженнями [11, 12, 14, 35-37, 41].

Сподіваємось, що чітка систематизація променевих уражень, представлена в запропонованій клінічній класифікації, сприятиме зменшенню їх кількості, підвищенню ефективності лікування цієї тяжкої категорії хворих, особливо в світлі переходу до роботи за уніфікованими клінічними протоколами в рамках страхової медицини.

1. Абызов Р.А. Особенности комплексной диагностики та контролювання лікування хворих з ендоефітними і змішаними пухлинами гортані та глотки // Матеріали наукової конференції «Сучасні проблеми ЛОР-онкології». Одеса. – 1997. – С. 3-4.
2. Абызов Р.А. Повышение эффективности диагностики и лечения злокачественных новообразований верхних дыхательных путей: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.04, 14.00.19. – К., 1990. – 40 с.
3. Абызов Р.А. Онкоотоларингология. – К.: Книга плюс, 2001. – 272 с.
4. Абызов Р.А., Макуха А.Л., Скорик А.А. Местные лучевые реакции у больных со злокачественными новообразованиями верхних дыхательных путей по материалам ЛОР-клиники КИУВ // Журн. ушных, носовых и горловых болезней. – 1992. – №5/6. – С. 79-80.
5. Амирагова М.И., Жеребченко П.Г., Комар В.Е. и соавт. Пределы модифицируемости лучевого поражения. – М.: Атомиздат. – 1978. – 216 с.
6. Аниськина В.С., Гольдман А.И., Титова Л.В., Федотов А.П. Успешное консервативное лечение трахеопищеводного свища у больных раком гортани // Мед. консультация. – 2001. – №4. – С. 20.
7. Африканова Л.А. Острая лучевая травма кожи. – М.: Медицина. – 1975. – 190 с.
8. Балмуханов С.Б. Радиочувствительность нормальной и опухолевой ткани. – Алма-Ата: Наука Каз. ССР, 1974. – 221 с.
9. Балмуханов С.Б., Жолкивер К.И. Мегавольтная лучевая терапия. – Алма-Ата, 1963.
10. Бардычев М.С., Казанцева Н.А., Гусева Л.И. Поздние лучевые повреждения кожи и подлежащих тканей при лечении онкологических больных // Вопросы онкологии. – 1980. – Т. 26, № 8. – С. 59-62.
11. Бардычев М.С. Лечение лучевых повреждений возникающих при радиотерапии злокачественных опухолей // Вопросы онкологии. – 1984. – Т. 30, №5. – С. 89-97.
12. Бардычев М.С., Цыб А.Ф. Местные лучевые повреждения. – М.: Медицина, 1985. – 239 с.
13. Бардычев М.С. Диагностика и лечение поздних местных лучевых повреждений: Тез. докладов Всесоюзного совещания «Местные лучевые повреждения». – Обнинск, 28-29 июня, 1988. – С. 40-42.
14. Бардычев М.С., Кацалап С.Н. Местные лучевые повреждения: особенности патогенеза, диагностика и лечение // Вопросы онкологии. – 1995. – Т. 41, №2. – С. 99.
15. Беккер И., Шуберт Г. Лучевая терапия с помощью излучений высокой энергии. – М.: Медицина. – 1964. – 620 с.
16. Биологические основы ограничения доз в коже. Публикация 59 МКРЗ. – 1996. – 176 с.
17. Бойко А.В., Голдобенко Г.В., Канаев С.В. и соавт. Современная лучевая терапия: достижения и перспективы // Вопросы онкологии. – 1995. – Т. 41, №2. – С. 83-90.
18. Вajенин А.В. Очерки радиационной онкологии. – Челябинск, 1998. – С. 130.
19. Васильченко М.В., Вajенин А.В., Васильева Т.А., Васильченко Л.У. Характер радиопителитов при использовании различной мощности дозы // Онкология: Сб. научных трудов. – Челябинск, 1998. – С. 142-143.
20. Воробьев Ю.И. Местные реакции и осложнения (повреждения) при лучевой терапии злокачественных опухолей головы и шеи // Мед. радиология. – 1991. – Т. 36, №3. – С. 50-52.
21. Воробьев А.А., Кононов Б.А. Прохождение электронов через вещество. – Томск, 1966. – 175 с.
22. Зырянов Б.Н., Мусабаева Л.И., Летов В.Н., Лисин В.А. Дистанционная нейтронная терапия. – Томск: Изд-во Томск. ун-та, 1991. – 300 с.
23. Иваницкая В.И., Кисличенко В.А., Геринштейн И.Г. и соавт. Осложнения лучевой терапии у онкологических больных. – К.: Здоров'я, 1989. – 184 с.
24. Кабаков В.Д., Ермолаев И.И., Воробьев Ю.И., Александров Н.М. Лечение злокачественных опухолей челюстно-лицевой области. – М.: Медицина, 1979. – 343 с.
25. Комбинированное и комплексное лечение больных со злокачественными опухолями: Ру-

- ководство для врачей / Под ред. В.И. Чиссова. – М.: Медицина. – 1989. – 560 с.
26. Липсон Ю.П., Абжалилов М.А., Яровой В.Ю. К вопросу о возможностях прогнозирования постлучевых осложнений при комбинированном лечении рака гортани // *Вопр. практ. онкол.: Астрахос.мед.акад.–Астрахань, 1996.–С. 92-95.*
  27. Лукач Э.В. Иммуно- и химиотерапия в комплексном лечении больных со злокачественными опухолями ЛОР-органов: Автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.00.04 (КНИИ отоларингологии). – Киев, 1991. – 41 с.
  28. Лукач Э.В. Проблемы и перспективы современной ЛОР-онкологии в Украине // *Онкология. – 2000. – Т.2, №1-2. – С. 47-50.*
  29. Лушников Е.Ф. Лучевой патоморфоз опухолей человека. – М.: Медицина, 1977. – 327 с.
  30. Матякин Е.Г., Уваров А.А., Матякин Г.Г. и соавт. Особенности хирургических вмешательств у больных раком органов полости рта после радикального курса лучевой терапии // *Мед. радиология. – 1991. – Т.36, №4. – С. 33-35.*
  31. Мусабаева Л.И. Лучевая терапия быстрыми нейтронами средней энергией 6 МэВ радиорезистентных злокачественных новообразований: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – Ленинград, 1991. – 41 с.
  32. Пасов В.В. Патогенетические механизмы развития местных лучевых повреждений у больных раком молочной железы // *Мед. радиология и радиац. безопасность. – 2002. – Т. 47, № 1. – С. 61-67.*
  33. Пачес А.И. Опухоли головы и шеи. АМН СССР. – М.: Медицина, 1983. – 416 с.
  34. Пачес А.И. Опухоли головы и шеи. – М.: Медицина, 1997. – 480 с.
  35. Попович В.И. Профилактика местных лучевых реакций при сочетанной нейтронно-фотонной терапии опухолей головы и шеи с использованием излучения лазера: Автореф. Дис. ... канд. мед. наук. – Томск, 1991. – 2 с.
  36. Попович В.И. Современные методы лечения рака орофарингеальной области, кожи и нижней губы: Автореф. Дис. ... докт. мед. наук. – Москва, 2000. – 3 с.
  37. Попович В.И., Зырянов Б.Н., Кицманюк З.Д., Мусабаева Л.И. Интраоперационная и электронная терапия опухолей головы и шеи. – Томск, 1999. – 144 с.
  38. Пучинина С.А., Ваккер А.В. Поздние местные осложнения лучевой терапии распространённого рака гортани и их лечение // *Диагностика и лечение поздних местных лучевых повреждений: Тез. докл. Всесоюзного совещания. Обнинск, 28-29 июня 1988. – 1988. – С. 52-53.*
  39. Радиационная дозиметрия: электронные пучки с энергиями от 1 до 50 МэВ // *Доклад 35-ой Международной комиссии по радиационным единицам и измерениям / Под редакцией Г.В. Радзиевского. – М., 1988. – 280 с.*
  40. Самойленко С.С. Особливості клініки, діагностики та лікування хворих на ранніх стадіях інфільтративного раку гортані: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Київ, 2004. – 28 с.
  41. Фелдїй П.Г. Профілактика та лікування місцевих променевих ушкоджень верхніх дихальних шляхів у ЛОР-онкологічних хворих: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Київ, 2004. – 24 с.
  42. Холин В.В. Радиобиологические основы лучевой терапии злокачественных опухолей. – Л.: Медицина, 1979. – 224 с.
  43. Ярмоненко С.П., Вайнсон А.А., Магдон Э. Кислородный эффект и лучевая терапия опухолей. – М.: Медицина, 1980. – 248 с.
  44. Ярмоненко С.П., Коноплянников А.Г., Вайнсон А.А. Клиническая радиобиология. – М.: Медицина, 1992. – 315 с.
  45. Ang K.K., Landoyt W., Ruynders A. et al. Differences in repopulation kinetics in mouse skin using split course multiple fractions per day (MFD) fractionated irradiations // *Int. J. Radiat. Incol. Biol. Phys. – 1984. – Vol. 10. – P.95-99.*
  46. Ang K.K., Xu F.X., Vanuytsel L. et al. Repopulation kinetics in irradiated mouse lip mucosa: the relative importance of treatment protraction and time distribution of irradiations // *Radiat. – 1985. – Vol. 101. – P. 162-169.*
  47. Kuten Abraham, Luboshitski Rafael, Fishman Cadi, Dale Janet, Stein Moshe E. Postradiotherapy hypothyroidism: Radiation dose response and chemo-therapeutic radiosensitization at less than 40 Gy // *J. Surg. Oncol. – 1996. – 61, N4. – P. 281-283.*
  48. Moscal Jozef, Kluczenska Ewa, Moscal Wojciech, Borucki Bogdan. Mielopatiaszynpopromiennajako poz'ne powiktanie radioterapii raka hrtani // *Neurol. I neurochir. Pol. – 1997. – 31, N26. – P. 1245-1251.*
  49. Romero A., Esteban F., Delgado M., Solanellas J., Soldado L., Fernandez L, Hidlgo J., Rodriguez Adrados F. Hipotiroidismo en pacientes tratados de cancer de laringe: Resultados preliminarers // *Acta otorrinolaringol. esp. – 1999. – 50, N3. – P. 205-210.*
  50. Schmitt T., Cowen D., Pech-Gourg F., Pinto N., Prades J.M., Resbeut M. RIPO et cancers ORL en France: [Rapp.] 5e Symp. int. radiother. peroperatorie, Lyon, 18-21 Sept., 1994 // *Lyon chir. – 90, 1994. – P. 260.*
  51. Travis Elizabeth L., Mason Kathryn A. Late radiation damage in normal tissue // *Cancer Bull. – 1992. – 44, N9. 2. – P. 105-110.*

Надійшла до редакції 07.10.11.

© В.І. Попович, Р.А. Абизов, 2011