

МАЙ 2016

ISSN 2310-5194

HEAD & NECK

RUSSIAN JOURNAL

1/2

ГОЛОВА И ШЕЯ

ЖУРНАЛ ФЕДЕРАЦИИ СПЕЦИАЛИСТОВ ПО ЛЕЧЕНИЮ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГОЛОВЫ И ШЕИ

05

**ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ
ВЫСОКОДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО
РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

TARGETED THERAPY OF WELL DIFFERENTIATED THYROID
CANCER

16

**НЕЙРОВАСКУЛЯРНЫЙ КОНФЛИКТ
ПРЕДДВЕРНО-УЛИТКОВОГО НЕРВА**

NEUROVASCULAR CONFLICT OF ACOUSTIC NERVE

34

**ХИРУРГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ
ВОССТАНОВЛЕНИЯ ГОЛОСОВОЙ
ФУНКЦИИ ПОСЛЕ ЛАРИНГЭКТОМИИ**

SURGICAL METHODS OF VOCAL FUNCTION RESTORATION
AFTER LARYNGECTOMY

60

**ЧАСТИЧНАЯ АТРОФИЯ ЗРИТЕЛЬНОГО
НЕРВА**

PARTIAL OPTIC NERVE ATROPHY

И ДРУГОЕ/ ETC.

IV МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ КОНГРЕСС ПО ЗАБОЛЕВАНИЯМ ОРГАНОВ ГОЛОВЫ И ШЕИ



Междисциплинарный подход
к патологии органов головы и шеи.
Консенсус решений.

25-27 МАЯ 2016, МОСКВА
Первый МГМУ имени И.М. Сеченова

ОСНОВНЫЕ ТЕМАТИКИ

- Онкология
- Нейрохирургия
- Офтальмология
- Реконструктивная и пластическая хирургия
- Челюстно-лицевая хирургия
- Стоматология
- Комбинированное лечение опухолей головы и шеи
- Дерматология
- Эндокринология
- Оториноларингология
- Лучевая диагностика
- Общие вопросы
- Радиотерапия
- Сопроводительная терапия
- Регенеративная медицина
- Морфология
- Анестезиология
- Нутрициология
- Конференция «Общества помощи пациентам с опухолями головы и шеи»

ОРГАНИЗАТОР



СООРГАНИЗАТОРЫ



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ



HEAD & NECK

RUSSIAN JOURNAL

МАЙ 2016

1/2

ГОЛОВА И ШЕЯ

ЖУРНАЛ ФЕДЕРАЦИИ СПЕЦИАЛИСТОВ ПО ЛЕЧЕНИЮ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГОЛОВЫ И ШЕИ
JOURNAL OF THE RUSSIAN FEDERATION OF TREATMENT SPECIALISTS IN HEAD&NECK PATHOLOGY

ISSN 2310-5194

Медицинский рецензируемый журнал
Medical reviewed journal

Авторы подтверждают, что не имеют
конфликта интересов
*The authors declare that they have no
competing interests*

Публикуемые материалы соответствуют меж-
дународно признанным этическим принципам
*Published materials conforms to internationally
accepted ethical guidelines*

Тематика журнала:

ангиохирургия
анестезиология
дерматология
нейрохирургия
онкология
оториноларингология
офтальмология
пластическая хирургия
стоматология
челюстно-лицевая хирургия
эндокринология

Journal subject:

Angiosurgery
Anesthesiology
Dermatology
Neurosurgery
Oncology
Otorhinolaryngology
Ophthalmology
Plastic surgery
Stomatology
Maxillo-facial surgery
Endocrinology

Решетов И.В. – главный редактор
Reshetov I.V. – editor in chief

Заведующая редакцией:

Е.В. Полякова

Editorial staff manager:

E.V. Polyakova

Переводчик:

Н.В. Денгина

Translation:

N.V. Dengina

Арт-директор:

М.А. Лындина

Art-manager:

M.A. Lyndina

Креативный директор:

А.И. Ларин

Creative director:

A.I. Larin

Художники-дизайнеры:

М.И. Полякова, А.И. Смирнов

Art-designer:

M.I. Polyakova, A.I. Smirnov

www.head-neck.ru

Журнал включен в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых
должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций
на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени
доктора наук (вступил в силу 01.12.2015).

The Journal is included in the List of Peer-reviewed Scientific Journals
recommended for publication of principal scientific results of dissertations
competing for scientific degree of Candidate of Science and scientific degree
of Doctor of Science (came into effect on 01.12.2015).



Общероссийская общественная организация
**Федерация специалистов
по заболеваниям
органов головы и шеи**

Учредитель:

Общероссийская общественная организация
«Федерация специалистов по лечению заболеваний
головы и шеи»

Founder:

Russian Federation of treatment specialists in
Head&Neck pathology



Издатель:

ООО «Бионика Медиа»
Председатель совета директоров
И.Г. Красивская
Генеральный директор Д.А. Огурцов
Заместитель генерального директора
А.В. Власова

Publisher:

LLC "Bionika Media"
Chairman of board of directors
I.G. Krasivskaya
General manager D.A. Ogurtsov
General manager assistant A.V. Vlasova

Адрес редакции:

117420, Москва, ул. Профсоюзная, д. 57, под. 3

Тел. (факс): (495) 334-43-88

E-mail: h&n@bionika-media.ru

Editor office address:

Profsojuznaya St., 57, p.3, 117420 Moscow

Russian Federation

Tel. (fax): (495) 334-43-88

E-mail: h&n@bionika-media.ru

Размещение рекламы:

ООО «Бионика Медиа» Тел. (495) 786-25-57

Руководитель Департамента по рекламе

в медицинской прессе: А.С. Корнеев

Департамент по рекламе в медицинской прессе:

А.В. Донских, Ю.В. Соболева

Директор по продажам В.В. Милоянина

Advertising:

LLC "Bionika Media" Tel. (495) 786-25-57

Head of the advertising department in medical press –

A.S. Korneev

Advertising department in medical press –

A.V. Donskih, Yu.V. Soboleva

Sales Director V.V. Miloyanina

Подписка и распространение:

Тел.: (495) 332-02-63; 332-02-68

E-mail: subscription@bionika-media.ru

Subscription and distribution:

Tel.: (495) 332-02-63; 332-02-68

E-mail: subscription@bionika-media.ru

Дата выхода – 23.05.16

Date of issue – 23.05.16

Свободная цена

Free price

Журнал зарегистрирован Федеральной службой
по надзору в сфере связи, информационных техно-
логий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)
Head and Neck / Голова и шея. Российское издание.
Журнал Общероссийской общественной организа-
ции «Федерации специалистов по лечению заболе-
ваний головы и шеи»
ПИ № ФС77-54135 от 17.05.13

The journal has been registered by Federal service
for supervision of communication, information
technologies and mass communications
Head&Neck Russian edition. Journal of All-Russian
social organization "Federation of specialists in
Head&Neck pathologies treatment

Формат 60x90 1/8. Усл. печ. л. 8.

Format 60x90 1/8 Print cond. P.8

Тираж 3000 экз.

Print run 3000 ex.

Отпечатано в ООО «Борус-Пресс»

300041, г. Тула, ул. Соيفера, д. 6.

Перепечатка и любое воспроизведение материалов
и иллюстраций в печатном или электронном виде
из журнала допускается только с письменного
разрешения издателя ООО «Бионика Медиа»
Reprinting and any materials and illustrations
reproduction from the journal in printed or electronic
form is permitted only from written consent of the
publisher "Bionika Media"

РЕДКОЛЛЕГИЯ ЖУРНАЛА «ГОЛОВА И ШЕЯ»

Журнал Федерации специалистов по лечению заболеваний головы и шеи

EDITORIAL BOARD OF "HEAD&NECK" JOURNAL*Journal of the Russian Federation of treatment specialists in Head&Neck pathology***Решетов И.В.** – главный редактор, член-корреспондент РАН, профессор**Reshetov I.V.** – *editor in chief, professor, Russian Academy of Science corresponding member***Дробышев А.Ю.** – зам. главного редактора, профессор**Drobyshev A.Y.** – *editor in chief assistant, professor***Трахтенберг А.Х.** – научный редактор, профессор**Trakhtenberg A.Kh.** – *scientific editor, professor***Решетов Д.Н.** – научный редактор, д.м.н.**Reshetov D.N.** – *scientific editor, professor***Грacheв Н.С.** – ответственный секретарь, к.м.н.**Grachev N.S.** – *executive secretary***РЕДКОЛЛЕГИЯ / EDITORIAL BOARD**Андреев В.Г., профессор / *Andreev V.G., professor*Бровкина А.Ф., академик РАН, профессор / *Brovkina A.F. RAS academician, professor*Дайхес Н.А., профессор / *Daihes N.A., professor*Кубанова А.А., академик РАН, профессор / *Kubanova A.A., RAS academician, professor*Кропотов М.А., профессор / *Kropotov M.A., professor*Крюков А.И., профессор / *Kryukov A.I., professor*Кулаков А.А., чл.-корр. РАН, профессор / *Kulakov A.A., RAS corresponding member, professor*Лопатин А.С., профессор / *Lopatin A.S., professor*Мальгинов Н.Н., профессор / *Malginov N.N., professor*Мантурова Н.Е., профессор / *Manturova N.E., professor*Мамонтов А.С., профессор – ответственный секретарь / *Mamontov A.C., professor, executive secretary*Матякин Е.Г., профессор / *Matyakin E.G., professor*Медведев Ю.А., профессор / *Medvedev Y.A., professor*Мельниченко Г.А., академик РАН, профессор / *Melnichenko G.A., RAS academician, professor*Неробеев А.И., профессор / *Nerobeev A.I., professor*Поляков А.П., к.м.н., доцент / *Polyakov A.P., assistant professor*Потекаев Н.Н., профессор / *Potekaev N.N., professor*Романчишен А.Ф., профессор / *Romanchishen A.F., professor*Саакян С.В., профессор / *Saakyan S.V., professor*Садовский В.В., профессор / *Sadovskij V.V., professor*Усачев Д.Ю., профессор / *Usachev D.Y., professor*Черехаев В.А., профессор / *Cherekaev V.A., professor*

Чойнзонов Е.Л., академик РАН, профессор /

*Choinzonov E.L., RAS academician, professor*Янов Ю.К., чл.-корр. РАН, профессор / *Janov Y.K. RAS corresponding member, professor*Янушевич О.О., профессор / *Yanushevich O.O., professor***РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ / EDITORIAL COMMITTEE**Васильев Ю.В., чл.-корр. РАН, профессор / *Vasil'ev Y.V., RAS corresponding member, professor*Вельшер Л.З., профессор / *Velsher L.Z., professor*Вербо Е.В., профессор / *Verbo E.V., professor*Галимова В.У., профессор / *Galimova V.U., professor*Гарбузов П.И., д.м.н. / *Garbuzov P.I., professor*Давыдов Д.В., профессор / *Davydov D.V., professor*Еричев В.П., профессор / *Erichev V.P., professor*Крылов В.В., академик РАН, профессор / *Krylov V.V., RAS academician, professor*Накатис Я.М., профессор / *Nakatis Y.M., professor*Панова И.Е., профессор / *Panova I.E., professor*Поляков В.Г., академик РАН, профессор / *Polyakov V.G., RAS academician, professor*Потапов А.А., академик РАН / *Potapov A.A. RAN academician,*Рабинович И.М., профессор / *Rabinovitch I.M., professor*Румянцев П.О., профессор / *Rumyantzev P.O., professor*Трофимов Е.И., д.м.н. / *Trofimov E.I., professor*Топольницкий О.З., профессор / *Topolnicky O. Z., professor*Хмелевский Е.В., профессор / *Khmelevsky E.V., professor***ИНОСТРАННЫЕ ЧЛЕНЫ РЕДКОЛЛЕГИИ /****FOREIGN EDITORIAL BOARD MEMBERS***Belotzerkovsky I., Belarus**Dobke M., prof. USA**Dzodich R., Serbia**Fliss D., prof. Israel**Golusinsky W., prof. Poland**Holodny A., prof. USA**Kim K., prof. South Korea**Klozar J., prof. Czech Republic**Lefebvre J.L., prof. France**Lisitra L., prof. Italy**Margolin G., prof. Sweden**Rapidis A., prof. Greece**Shah J., prof. USA**Spriano G., prof. Italy**Zabolotny N., prof. Ukraine***ЭКСПЕРТНАЯ ГРУППА / EXPERT GROUP**Бойко А.В., профессор / *Boiko A.V., professor*Бяхов М.Ю., профессор / *Byakhov M.Y., professor*Зайцев А.М., к.м.н. / *Zaitzev A.M., assistant professor*Ольшанский В.О., профессор / *Olshanskij V.O., professor*Осипенко Е.В., к.м.н. / *Osipenko E.V., assistant professor*Поляков П.Ю., профессор / *Polyakov P.Y., professor*Приходько А.Г., профессор / *Prihodko A.G., professor*Кравцов С.А., д.м.н. / *Kravtsov S.A., professor*Кузнецов Н.С., профессор / *Kuznetzov N.S., professor*Новожилова Е.Н., д.м.н. / *Novozhilova E.N., professor*Светицкий П.В., профессор / *Svetitzkij P.V., professor*Сдвижков А.М. профессор / *Sdvizhkov A.M., professor*Стоюхина А.С., к.м.н. / *Stoyukhina A.S., assistant professor*Субраманиан С., к.м.н. / *Subramanian S., assistant professor*Трофимов Е.И., д.м.н. / *Trofimov E.I., professor*Шевченко С.П., д.м.н. / *Shevchenko S.P., professor*

ВСТУПЛЕНИЕ

Уважаемые читатели!

Приветствуем Вас на страницах рецензируемого журнала, включенного в список ВАК. В настоящий момент наше направление по хирургии органов головы и шеи проходит очередной этап роста, мы находимся в преддверии 4-го Междисциплинарного Конгресса «Голова и шея», который заметно подрос. Количество научных секций увеличилось, а главное, расширился охват тематик, обсуждаемых учеными. Редколлегия обязательно ознакомит читателей с тезисами выступлений. Участники мероприятия получают возможность читать страницы журнала, наполненного идеей уникального подхода к патологии.

Статьи передовых ученых, содержащие новаторские идеи и разработки по всем девяти хирургическим специальностям, относящимся к лечению патологии головы и шеи, являются украшением этого выпуска. Очень серьезно прозвучали статьи по смежной тематике – отоневрологии. Известно, что новое рождается на стыке специальностей.

Российская академия наук объявила конкурс на прием новых членов организации. Мы будем рады поддержать наших видных ученых – специалистов по патологии головы и шеи, претендующих на высокое звание, на страницах издания.

Из приятных новостей первого полугодия – выходят в свет две большие монографии: «Опухоли головы и шеи – технологии лечения, реконструкции и реабилитации» и переводная – «Хирургия и онкология головы и шеи». На страницах журнала мы будем знакомить читателей с избранными страницами – цитатами из этих достойных книг.

Приглашаем к продолжению сотрудничества и до новых встреч!

Редколлегия.

INTRODUCTION

Dear readers,

A warm welcome to the pages of the peer-reviewed journal, included in the list of publications of the Higher Attestation Commission of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation. At present, the field of head and neck surgery is going through the next stage of growth. We are on the eve of the 4th Interdisciplinary Congress "Head and Neck", which has grown considerably. The number of scientific sections has increased, and most importantly, expanded the coverage of topics discussed by scientists. The Editorial Board will make every effort to familiarize the readers with the Congress proceedings. Participants will have an opportunity to read the journal, filled with the idea of a unique approach to the pathology.

Articles written by leading scientists, covering innovative ideas and developments in all the nine surgical subspecialties related to the treatment of the head and neck pathology are the real gems of this release. A solid contribution to the issue is the articles on the adjacent topic – otoneurology. It is known that the new is born at the junction of specialties.

Russian Academy of Sciences has announced a competition for admission of new members. We will be happy to support on the pages of our publication the eminent scientists – specialists in the head and neck diseases, applying for the high rank.

The good news of the first half-year is the publication of two major monographs entitled "Head and Neck Tumors – Treatment Technology, Reconstruction and Rehabilitation" and translated from English "Head and Neck Surgery and Oncology". On the pages of the journal we will introduce to the readers the selected pages – quotations from these worthy books.

We look forward to your cooperation with the journal and up to new meetings!

Editorial board

СОДЕРЖАНИЕ / CONTENTS

ИНТЕРВЬЮ / INTERVIEW

- И.С. Романов. Таргетная терапия высокодифференцированного рака щитовидной железы 5–7
I.S. Romanov. Targeted therapy of well differentiated thyroid cancer

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ / ORIGINAL RESEARCH ARTICLES

- Клинико-иммунологическая характеристика и оптимизация терапии постгерпетического ганглионита у пациентов с лицевыми болями – А.А. Николаева, В.П. Журавлев, В.В. Базарный 10–15
Clinical and immunological characteristics of post-herpetic ganglionitis and optimization of its treatment for patients with facial pains – A.A. Nikolayeva, V.P. Zhuravlyov, V.V. Bazarnyi
- Нейроваскулярный конфликт преддверно-улиткового нерва: результаты собственных исследований – А.И. Крюков, Н.Л. Кунельская, Е.В. Гаров, Г.Ю. Царапкин, В.В. Мищенко 16–19
Neurovascular conflict of acoustic nerve: results of intrinsic study – A.I. Kryukov, N.L. Kunelskaya, E.V. Garov, G.Yu. Tzarapkin, V.V. Mischenko
- Витальный прогноз у пациентов с цилиохориоидальной локализацией увеальной меланомы – С.В. Саакян, А.Ю. Цыганков, А.Г. Амирян 20–23
Vital prognosis in patients with ciliochoroidal melanoma – S.V. Saakyan, A.Yu. Tzygankov, A.G. Amiryan
- Трепанобиопсия узлов щитовидной железы – Е.М. Трунин, В.В. Татаркин, А.А. Смирнов, В.А. Рыбаков, Ш.Ш. Кудлахмедов 24–27
Trepanobiopsy of thyroid nodules – E.M. Trunin, V.V. Tatarkin, A.A. Smirnov, V.A. Rybakov, S.S. Kudlakhmedov
- Комбинированное использование ферментов и пробиотиков с целью повышения эффективности анти-микробной фотодинамической терапии больных хроническим тонзиллитом – Е.В. Логунова, В.И. Егоров, А.Н. Наседкин, Е.В. Русанова 28–33
Enzymes and probiotics use for increasing antibacterial effectiveness of photodynamic therapy in patients with chronic tonsillitis – E.V. Logunova, V.I. Egorov, A.I. Nasedkin, E.V. Rusanova

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ / CLINICAL EXPERIENCE

- Эволюция хирургических методов восстановления голосовой функции после ларингэктомии – Л.Г. Кожанов, А.М. Сдвижков, И.В. Решетов, А.И. Крюков, А.Л. Кожанов 34–39
Evolution of surgical methods of vocal function restoration after laryngectomy – L.G. Kozhanov, A.M. Sdvizhkov, I.V. Reshetov, A.I. Kryukov, A.L. Kozhanov
- Опыт использования эластопозиционера-корректора в комплексном лечении пациентов с мышечно-суставной дисфункцией височно-нижнечелюстного сустава – О.И. Арсенина, Н.В. Попова, А.В. Попова, А.В. Комарова 40–44
The experience of elastic positioner-corrector use in complex treatment of patients with musculo-articular dysfunction of temporomandibular joint – O.I. Arsenina, N.V. Popova, A.V. Popova, A.V. Komarova
- Экспериментально-клиническая оценка возможностей лазерной и радиоволновой миринготомии – В.М. Свистушкин, А.В. Золотова, Е.А. Шевчик, Д.А. Рогаткин, О.Д. Смирнова 45–49
Experimental and clinical evaluation of laser and radio wave myringotomy opportunities – V.M. Svistushkin, A.V. Zolotova, E.A. Shevchik, D.A. Rogatkin, O.D. Smirnova

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ / LITERATURE REVIEWS

- Лекарственная терапия в мультидисциплинарном подходе лечения плоскоклеточного рака головы и шеи – Л.В. Болотина 50–54
Pharmacotherapy in multidisciplinary approach to head and neck squamous cell carcinoma treatment – L.V. Bolotina
- Пути витализации биоинженерных конструкций для восстановления опорно-двигательного аппарата (в рамках гранта РФФИ по теме «Изучение путей васкуляризации и иннервации 3D индивидуальных имплантов для восстановления опорно-двигательной системы») – И.В. Решетов, А.С. Залянин, В.В. Филиппов, Н.В. Харьковская, Н.С. Сукорцева, В.К. Попов, А.В. Миртов, В.С. Комлев 55–59
Ways of bioengineering constructions vitalization for musculoskeletal system recovery (within RFFR fellowship for “Studying of vascularization and innervation ways of 3-D individual implants for musculoskeletal system restoration” study) – I.V. Reshetov, A.S. Zalyanin, V.V. Filippov, N.V. Kharkova, N.S. Sukortzeva, V.K. Popov, A.V. Mirtov, V.S. Komlev
- Частичная атрофия зрительного нерва: патогенез и методы лечения (обзор литературы) – Т.Р. Выборная, Д.В. Давыдов 60–65
Partial optic nerve atrophy: pathogenesis and treatment methods (literature review) – T.R. Vybornaya, D.V. Davydov
- Методы визуализации наружного носа (обзор литературы) – М.О. Дутова, Д.В. Давыдов, Д.А. Лезнев 66–68
Methods of external nose visualization (literature review) – M.O. Dutova, D.V. Davydov, D.A. Lezhnev

ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ ВЫСОКОДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Наиболее часто встречающаяся форма опухолей щитовидной железы – высокодифференцированный рак (ВДРЩЖ) чаще всего излечима. Однако иногда эта форма рака становится угрозой для жизни. Об успехах и проблемах в лечении данной группы опухолевых болезней корреспонденту журнала Александру Рылову рассказал старший научный сотрудник отдела хирургии опухолей головы и шеи РОНЦ им. Н.Н. Блохина И.С. РОМАНОВ, доктор медицинских наук.



– Илья Станиславович, насколько распространен РЩЖ?

– Эта опухоль составляет в структуре онкологических заболеваний около 1,5% у взрослых и 3% у детей. Но с 2002 по 2012 гг. заболеваемость РЩЖ в России выросла на 20%. Это связано с увеличением выявления узловых образований в щитовидной железе с помощью УЗИ. С другой стороны, до сих пор сказываются последствия аварии на ЧАЭС в 1986 г., в результате которой радиоактивными выбросами были загрязнены обширные территории нашей страны. Наиболее часто встречающаяся форма ВДРЩЖ – папиллярная аденокарцинома (ПРЩЖ) – обычно проявляется в паренхиме железы кистозным или солидным образованием. Также встречается фолликулярная аденокарцинома (ФРЩЖ) и смешанные формы. Папиллярная и фолликулярная аденокарциномы составляют 90–95% всех случаев рака этой железы.

– Итак, мы будем обсуждать относительно «незлой», медленно растущий, хорошо поддающийся лечению рак?

– Верно, ВДРЩЖ почти всегда излечим. Большинство этих опухолей обладают медленным ростом и обычно имеют хороший прогноз. 10-летняя выживаемость превышает 85% и достигает 100% для лиц молодого возраста при минимальных стадиях развития заболевания без отдаленных метастазов. Однако у 10–15% больных ВДРЩЖ имеются отдаленные метастазы, причем у половины из них они выявляются уже

при первичном лечении. У этой группы пациентов прогноз менее благоприятный, и 10-летняя выживаемость падает до 40%. Наиболее часто отдаленными метастазами при ВДРЩЖ поражаются легкие (до 70% случаев), кости (до 44%), мозг, надпочечники и печень. Уровень 5-летней выживаемости в зависимости от стадии заболевания можно представить следующим образом: все стадии – 97%; местнораспространенные процессы – 99,7%; регионарные метастазы – 97%; отдаленные метастазы – 56%.

– Каковы клинические проявления этого рака?

– Клиническая картина РЩЖ в начальных стадиях скудна. Большинство тиреоидных раков проявляется узлами в щитовидной железе или увеличением шейных лимфатических узлов. Дифференцированный РЩЖ может длительное время не отличаться по клинической картине от узлового зоба. Отсутствие явных изменений в железе зачастую обуславливает ошибочную тактику лечения, например, затянувшееся наблюдение, нерадикальное хирургическое вмешательство. Лишь некоторые пациенты с РЩЖ предъявляют жалобы на кашель, чувство затрудненного дыхания или сложности при глотании. К моменту первичной диагностики около 10–15% больных ВДРЩЖ уже имеют отдаленные метастазы в легких или костях. Поэтому у таких пациентов необходимо исключить поражения данных органов. При осмотре врач должен пропальпировать шею, чтобы оценить размер и плотность образования в железе и исключить наличие других узлов. Итак, главным клиническим признаком РЩЖ является пальпируемый узел в проекции железы, плотной консистенции.

– Какие инструментальные исследования применяются для диагностики РЩЖ?

– Радиоиммунологический и иммунофлюоресцентный методы исследования крови позволяют с высокой точностью определить функциональное состояние системы железа-гипофиз. Повышение в плазме уровня кальцитонина и раково-эмбрионального антигена служит эффективным способом исключения медуллярного РЩЖ. Определение концентрации антител к тиреоглобулину (ТГ) полезно при диагностике тиреоидита. Измерение уровня ТГ важно также для выявления рецидивов и метастазов ВДРЩЖ у больных, перенесших хирургическое лечение и имевших высокий уровень гормона до операции, но без повышения антител к ТГ. Ультразвуковое исследование (УЗИ) – это первое визуализирующее исследование, которое выполняется больному с выявленным узлом в железе. Но в настоящее время часто непальпируемые узловые образования выявляются при УЗИ. Этот диагностический метод обладает высокой разрешающей способностью и позволяет выявлять узловые образования до 1 см в диаметре и оценивать их структуру. До появления тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ) начальным диагностическим исследованием было радиоизотопное сканирование щитовидной железы. Метод основывался на

выявлении дефекта накопления радиофармпрепарата в опухолевом узле («холодный» узел). Но относительная ценность этого метода связана с тем, что некоторые доброкачественные образования и процессы в щитовидной железе дают такую же картину. Общеизвестно, что ТАБ с цитологическим исследованием является самым лучшим диагностическим исследованием для узлов в ЩЖ. Доказано, что ТАБ – безопасная и минимально инвазивная процедура. Перед морфологической диагностикой стоят две основные задачи: подтвердить или отвергнуть диагноз злокачественной опухоли; уточнить гистогенетическую природу опухоли. Для выявления ПРЦЖ точность результатов ТАБ очень высока. Чувствительность этой процедуры составляет около 80%, специфичность – почти 100%.

– Как лечится это заболевание?

– Основным радикальным методом лечения больных ВДРЦЖ является своевременное хирургическое вмешательство. Минимальным радикальным хирургическим вмешательством при РЩЖ сегодня считается гемитиреоидэктомия с резекцией перешейка. Такая операция выполняется при ВДРЦЖ у больных моложе 40 лет, при размере опухолевого очага менее 1 см, с четкими границами по данным УЗИ, без признаков выхода опухоли за пределы ЩЖ и отсутствием данных о поражении метастазами регионарных лимфатических узлов. Тиреоидэктомия, то есть удаление всей тиреоидной ткани с сохранением паращитовидных желез, выполняется больным ВДРЦЖ старше 40 лет и всем пациентам с узловыми образованиями в обеих долях щитовидной железы. Необходимость выполнения тиреоидэктомии при обсуждаемой нами болезни имеет следующие аргументы. Многофокусные закладки ПРЦЖ в обеих долях обнаруживаются у 60–85% пациентов. Рецидивы в оставшейся доле щитовидной железы развиваются в 5–10% случаев. Также при сроке наблюдения 20 лет риск рецидива у больных, перенесших тиреоидэктомию, составляет 8%, а после гемитиреоидэктомии – 22%.

– Зачем при этом заболевании используется терапия радиоактивным йодом?

– Основное предназначение терапии радиоактивным йодом (РЙТ) – лечение отдаленных метастазов ВДРЦЖ. Причем оно проводится только при условии, что больному выполнена тиреоидэктомия. Вторым показанием к лечению радиоактивным йодом служит его назначение после тиреоидэктомии по поводу ВДРЦЖ, но при отсутствии данных о наличии отдаленных метастазов. Приблизительно через 4–6 недель после тиреоидэктомии можно провести РЙТ. Решение о назначении лечения радиоактивным йодом зависит от размера удаленной опухоли, прогностических факторов, индивидуальных предпочтений онколога и его интерпретации данных научных исследований. Применение РЙТ после тиреоидэктомии по поводу ВДРЦЖ имеет четыре цели, перечислю их вам. Увеличить чувствительность в выявлении отдаленных метастазов при выполнении последующей сцинтиграфии всего тела больного после РЙТ. Облегчить интерпретацию уровня ТГ при дальнейшем наблюдении за пациентом. Наконец, снизить риск рецидива и увеличить выживаемость. Если первым двум целям радиоiodабляция отвечает полностью, то польза для двух оставшихся до сих пор вызывает у исследователей сомнения.

РЙТ назначается до того момента, пока не исчезнет накопление радиофармпрепарата в метастатических очагах, и данное лечение обычно повторяют каждые 12 месяцев. Итак, РЙТ – основной метод лечения больных ВДРЦЖ с отдаленными метастазами, который позволяет в ряде случаев достичь 90%

10-летней выживаемости без прогрессирования. Но, к сожалению, у 25–66% больных ВДРЦЖ с отдаленными метастазами первично или в процессе лечения развивается частичная или полная резистентность к подобной терапии.

Уточню теперь, что для лечения ВДРЦЖ, вместе с тиреоидэктомией и радиоiodотерапией, применяется также супрессивная терапия левотироксином. План лечения этим гормональным препаратом подбирается индивидуально с учетом гистологического варианта рака, возраста пациента, распространенности опухоли. А главное — клинических факторов риска рецидива опухоли с учетом безопасности используемых методов лечения. Системная гормонотерапия левотироксином осуществляется постоянно практически у всех больных ВДРЦЖ и направлена на подавление секреции гипофизом тиреотропного гормона во избежание стимулирующего воздействия последнего на опухолевые клетки.

– Как выполняется химио- и таргетная терапия рака щитовидной железы?

– Традиционно при диссеминированном радиоiodрезистентном ВДРЦЖ назначалась химиотерапия с включением доксорубина и цисплатина. Однако применение стандартной цитотоксической терапии у этих больных дает плохие результаты, характеризуясь низкой частотой объективных ответов и выраженной токсичностью. Именно пациенты с радиоiodрезистентным ВДРЦЖ нуждаются в новых эффективных методах лечения. Изучение молекулярной биологии РЩЖ позволяет выявить все большее количество мишеней для лекарственной терапии, что может обеспечить прорыв в лечении этих больных.

– Назовите, пожалуйста, возможные молекулярные мишени при этом раке?

– При обоих – папиллярной и фолликулярной форме рака – очень распространены соматические мутации. При ПРЩЖ наиболее часто встречается мутация В-изоформы RAF-киназы (BRAF-мутация). Она выявляется примерно в 45% случаев данного рака. Другие нарушения, а именно RAS-мутация, обнаруживается в 15% случаев. А так называемая перестройка RET/PTC – в 20%. Все эти мутации вовлечены в канцерогенез данного рака. BRAF-мутация чаще других встречается при ПРЩЖ, она связана с высоким риском рецидива и плохим прогнозом заболевания. Названные мной мутации и являются целью для таргетной терапии при ВДРЦЖ.

– Какими лекарствами она проводится?

– Таргетные препараты, воздействующие на эти мутации, включают ингибиторы тирозинкиназ (ИТК). Повышенный клинический интерес сегодня вызывают именно эти препараты. Эффекты этих таргетных препаратов связаны не только с сосудистой пролиферацией, в которой задействованы сигналы, адресованные эндотелиальному фактору роста сосудов, но также факторы роста эпидермальных клеток, тромбоцитов, фибробластов, глиальных и стволовых клеток. Подобным образом действует ленватиниб – оральная ингибитор целого ряда рецепторов, через которые активируются указанные выше и другие, еще недостаточно исследованные ростовые факторы. Большинство злокачественных опухолей обладает множественными мутациями с регуляцией нескольких молекулярных путей. В результате эта высокая степень перекрестной активности ингибиторов ангиогенеза, к которым относится и ленватиниб, может быть клинически весьма выгодна.

– Проводились ли клинические исследования этого препарата?

– Препарат показал клиническую эффективность в рандомизированном, двойном слепом, многоцентровом исследовании III фазы. В нем участвовали 392 пациента с рефрактерным к радиоактивному йоду ВДРЩЖ. Из них 261 больной получал ленватиниб в дозе 24 мг в сутки в рамках 28-дневного цикла, а 131 пациент – плацебо. Первичной конечной точкой эффективности была выживаемость без прогрессирования заболевания. Вторичные конечные точки включали частоту ответа, общую выживаемость и безопасность.

Медиана выживаемости без прогрессирования составила 18,3 месяца в группе терапии ленватинибом и 3,6 месяца в группе плацебо. А частота ответа – 65% в группе ленватиниба и 2% – в группе плацебо. Однако медиана общей выживаемости не была достигнута ни в одной группе. И так, у пациентов с прогрессирующим раком щитовидной железы, которые получали ленватиниб, медиана выживаемости без прогрессирования оказалась на 15 месяцев больше, чем в контрольной группе. Это улучшение превосходит результаты, полученные во всех остальных плацебо-контролируемых исследованиях с участием пациентов с данным заболеванием.

– Но медианы общей выживаемости все же достичь не удалось в обеих группах...

– Верно, но ведь дизайн исследования предполагал, что пациенты из группы плацебо после прогрессирования заболевания будут переведены на терапию ленватинибом, что и было сделано. Большая часть пациентов группы плацебо (109 из 114) получали ленватиниб после прогрессирования. Именно с этим и связано то, что медиана общей выживаемости в группе плацебо не была достигнута. Почти все пациенты группы плацебо теперь лечились ленватинибом. Обратите внимание еще и на следующую особенность этого исследования: медиана выживаемости без прогрессирования в группе плацебо была меньше ожидаемых 8 месяцев. Это говорит о наличии у пациентов высокоагрессивной формы рака. Подчеркну также то, что все больные на момент включения в исследование имели прогрессирование заболевания.

И ленватиниб оказался настолько мощным противоопухолевым препаратом, что даже в этой труднейшей ситуации бурного «расцвета» болезни показал выраженный и высокодостоверный результат. Но я надеюсь, что от этого лекарства можно ждать

еще большего. Ведь мы еще знаем очень мало о связи эффектов ленватиниба и мутационного статуса опухоли. Например, в описанном мной исследовании увеличение выживаемости без прогрессирования на фоне применения ленватиниба отмечалось независимо от мутационного статуса генов *BRAF* или *RAS*. И определение мутационного статуса пока не позволяет прогнозировать эффективность ленватиниба. Поэтому изучение биомаркеров для прогноза влияния данного препарата – это перспективная и, я думаю, вполне решаемая задача.

– Были ли среди участников исследования такие, которые ранее уже получали другие таргетные препараты и оказались к ним рефрактерными?

– Увеличение выживаемости без прогрессирования заболевания в случае применения ленватиниба наблюдалось во всех подгруппах. Причем, включая и пациентов, ранее получивших лечение другими ингибиторами тирозинкиназ. Доказанная успешность терапии ленватинибом после предшествующего назначения ИТК имеет ключевую клиническую ценность. Напомню о все более широком применении ИТК у пациентов с йод-131-рефрактерным раком щитовидной железы, а соответственно, и об увеличении числа больных, приобретших рефрактерность к ИТК. И вот еще одна важная особенность этого препарата. Доля пациентов, у которых наблюдалось прогрессирование костных метастазов, в группе ленватиниба была в 2 с лишним раза ниже, чем в группе плацебо: 24% по сравнению с 59%. Данное различие указывает на то, что ленватиниб способен подавлять эти тяжело поддающиеся лечению проявления опухолевой болезни.

– И в заключение нашей беседы – что можно сказать о профиле безопасности ленватиниба?

– Токсические эффекты во время лечения, в том числе гипертензия, диарея, утомляемость и другие, были значительными, но с большинством из них удалось справиться путем модификации дозы и медикаментозного лечения. Таким образом, ленватиниб, при лечении данным препаратом больных с радиоiodо-рефрактерным ВДРЩЖ, имеет предсказуемый профиль нежелательных явлений, которые поддаются коррекции. Убежден, что у этого препарата большое будущее. На мой взгляд в дальнейшем необходимо изучать профиль генетических нарушений в клетках данной опухоли. В перспективе это позволит индивидуализировать лечение ленватинибом, а потому – повысить его эффективность.



У ПАЦИЕНТОВ С ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫМ РАКОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В РОССИИ ПОЯВИЛАСЬ ВОЗМОЖНОСТЬ ЛЕЧИТЬСЯ НОВЫМ ПРЕПАРАТОМ ЛЕНВИМА® (ЛЕНВАТИНИБ), ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫМ ДЛЯ ТЕРАПИИ РАСПРОСТРАНЕННОЙ ФОРМЫ ЗАБОЛЕВАНИЯ

В конце 2015 г. в России был зарегистрирован препарат Ленвима® (ленватиниб) для лечения пациентов с прогрессирующим дифференцированным раком щитовидной железы (ДРЩЖ), рефрактерным к терапии радиоактивным йодом¹.

Дифференцированная форма опухоли регистрируется в 90–95% случаев рака щитовидной железы (РЩЖ) и, в целом, характеризуется благоприятным прогнозом²⁻⁶. Однако у 5–15% пациентов процесс является нерезектабельным либо сопровождается развитием метастатических очагов, резистентных к терапии радиоактивным йодом, что в значительной степени ухудшает отдаленные результаты: средняя продолжительность жизни таких больных составляет 2,5–3,5 года, 10-летняя выживаемость снижается с 85% до 10%⁷⁻¹⁰. Основной причиной столь низких показателей является то, что до недавнего времени отсутствовали эффективные методы лечения пациентов с ДРЩЖ, рефрактерным к радиойодтерапии.

Основанием для регистрации Ленвимы послужили данные, полученные в рамках крупного международного исследования SELECT, опубликованные в журнале "New England Journal of Medicine" в феврале 2015 года¹¹.

SELECT – многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование 3-й фазы по изучению эффективности и переносимости ленватиниба у пациентов с прогрессирующим ДРЩЖ, рефрактерным к терапии радиоактивным йодом (n=392)¹¹.

В рамках данного исследования ленватиниб продемонстрировал значимое увеличение выживаемости без прогрессирования (ВБП): впервые медиана ВБП у больных, рефрактерных к радиойодтерапии, превысила 1,5 года и составила 18,3 месяца vs 3,6 месяца в группе плацебо (различия статистически достоверны, ОР 0,21; 99% ДИ 0,14–0,31, $p < 0,0001$). Терапия ленватинибом характеризовалась быстрым и выраженным ответом: частота объективного ответа в группе ленватиниба достигла 64,8% по сравнению с 1,5% в группе плацебо ($p < 0,001$); при этом у 4 (1,5%) пациентов, получавших ленватиниб, был зафиксирован полный ответ; среднее время до развития объективного ответа при лечении ленватинибом составило 2 месяца (95% ДИ, 1,9–3,5)¹¹. Медиана длительности терапии в группе ленватиниба составила 13,8 месяца vs 3,9 месяца в группе плацебо; первая редукция дозы ленватиниба наблюдалась в среднем после 3 месяцев лечения (95% ДИ, 2,7–3,7), средняя лечебная доза составила 17,2 мг/сут. Наиболее частыми нежелательными явлениями в группе ленватиниба являлись артериальная гипертензия, диарея, повышенная утомляемость, снижение аппетита, снижение веса, тошнота¹¹.

Ленватиниб, разработанный компанией «Эйсай», является первым пероральным мультитаргетным препаратом, который одновременно подавляет активность тирозинкиназных рецепторов фактора роста фибробластов (FGFR 1-4), фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR 1-3), тромбоцитарного фактора роста (PDGFR α), RET, KIT¹. Ленватиниб характеризуется выраженной селективностью и обладает новым механизмом связывания с данными мишенями (V типа), что отличает препарат от других ингибиторов рецепторов тирозинкиназ.

«Решение о регистрации ленватиниба в России будет приветствоваться и врачами, и пациентами. Я горжусь тем, что возглавлял исследование SELECT, и теперь больные с дифференцированным раком щитовидной железы будут иметь доступ к этому высокоэффективному препарату», – прокомментировал Мартин Шлюмберже, профессор онкологии, Институт имени Гюстава Русси, Университет Париж-Сюд, Париж, Франция.

Препарат Ленвима® одобрен для терапии радиойод-рефрактерного РЩЖ в США, Японии, Европе, Южной Корее, Канаде, Сингапуре, России, Австралии и Бразилии. В ряде стран Ленвима® имеет статус орфанного препарата: в Японии – для лечения РЩЖ, в США – для лечения фолликулярного, медуллярного, анапластического метастатического или местнораспространенного папиллярного РЩЖ, в Европе – для лечения фолликулярного и папиллярного РЩЖ.

Разработка ленватиниба еще раз подчеркивает принцип компании «Эйсай» – ориентированный на человека подход к здравоохранению (*human health care, hhc*), стремление компании находить инновационные решения для профилактики и лечения различных заболеваний, способствовать восстановлению и сохранению здоровья, благополучия людей во всем мире. Компания Эйсай занимается разработкой лекарственных средств для лечения онкологических заболеваний, поиском новых путей решения медицинских проблем пациентов и членов их семей.

О компании «Эйсай»

Компания «Эйсай» – ведущая мировая компания, занимающаяся исследованиями и разработкой в области фармацевтики, главный офис находится в Японии. Миссия компании – уделять основное внимание пациентам и их близким, повышать эффек-

тивность здравоохранения в соответствии с ориентированным на человека подходом к здравоохранению (*hhc*). Имея более 10 тыс. сотрудников, работающих в научно-исследовательских отделах по всему миру, на производственных предприятиях и в маркетинговых дочерних структурах компании, Эйсай старается реализовать подход *hhc* путем создания инновационных продуктов в различных терапевтических областях, которые характеризуются большим количеством

нерешенных медицинских вопросов, в том числе в онкологии и неврологии.

Миссия «Эйсай» как глобальной фармацевтической компании распространяется на пациентов по всему миру и реализуется через инвестиции и участие в партнерских инициативах, ориентированных на увеличение доступности лекарственных препаратов.

Дополнительная информация о компании Эйсай представлена на сайте www.eisai.ru

Дата составления: апрель 2016 г.
Lenvatinib-RU0007

ООО «Эйсай»
117342, Россия, Профсоюзная ул., 65, стр. 1, Бизнес центр «Лотте»
Тел. +7 (495) 580-7026, +7 (495) 580-7027
e-mail: info_russia@eisai.net, www.eisai.ru

¹Инструкция по медицинскому применению препарата Ленвима®, РУ ЛП-003398 от 29.12.2015.

²Pacini F. et al. ESMO Guidelines Working Group. Ann Oncol. 2012;23 (Suppl 7):VII110-119.

³Ferlay J. et al. Int J Cancer. 2010;15;127(12):2893-2917.

⁴Thyroid Cancer Basics 2011. www.thyca.org

⁵National Cancer Institute. Medullary Thyroid Cancer. <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/thyroid/HealthProfessional/page7>

⁶Cooper D.S. et al. Thyroid. 2009;19(11):1167-1214.

⁷Eustatia-Rutten C.F., Corssmit E.P., Biermasz N.R., Pereira A.M., Romijn J.A., Smit J.W. Survival and death causes in differentiated thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91(1):313-319.

⁸Pitoia F., Bueno F., Cross G. Long-term survival and low effective cumulative radioiodine doses to achieve remission in patients with 131Iodine-avid lung metastasis from differentiated thyroid cancer. Clin Nucl Med. 2014;39(9):784-790.

⁹Durante C., Haddy N., Baudin E., et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91(8):2892-2899.

¹⁰Robbins R.J., Wan Q., Grewal R.K., et al. Real time prognosis for metastatic thyroid carcinoma based on 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography scanning. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91(2):498-505.

¹¹Schlumberger M. et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine refractory differentiated thyroid cancer. NEJM. 2015;372:621-31.

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕРАПИИ ПОСТГЕРПЕТИЧЕСКОГО ГАНГЛИОНИТА У ПАЦИЕНТОВ С ЛИЦЕВЫМИ БОЛЯМИ

CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL CHARACTERISTICS OF POST-HERPETIC GANGLIONITIS AND OPTIMIZATION OF ITS TREATMENT FOR PATIENTS WITH FACIAL PAINS

А.А. Николаева, В.П. Журавлев, В.В. Базарный

ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Контакты: Николаева Анастасия Александровна – e-mail: Niko1aewa@yandex.ru

A.A. Nikolayeva, V.P. Zhuravlyov, V.V. Bazarnyi

*SBEI Ural state medical university of Ministry of Healthcare of RF
Contacts: Nikolaeva Anastasia – e-mail: Niko1aewa@yandex.ru*

Постгерпетический ганглионит головы остается актуальной проблемой в стоматологии, челюстно-лицевой хирургии, неврологии, поскольку данное заболевание является одной из ведущих причин лицевых болей, тогда как эффективные методы его диагностики и лечения отсутствуют. Проблема ганглионитов головы в современной научной литературе представлена фрагментарно. Пик исследований поражения парасимпатических узлов головы пришелся на 1990-е гг., затем активность научных исследований в данной области значительно снизилась. При этом осталась актуальной проблема диагностики и лечения данного заболевания в клинической практике, о чем свидетельствует увеличение на стоматологическом приеме количества пациентов с поражением парасимпатических узлов головы в геометрической прогрессии.

Ключевые слова: ганглионит, лицевые боли, парасимпатические узлы головы, герпетическая инфекция.

ABSTRACT

Post-herpetic ganglionitis remains a stable current problem in dentistry, maxillo-facial surgery, and neurology since this disease is one of the leading causes of facial pains, and effective methods of its diagnostics and treatment are lacking. Facial anglionitis problem is presented poorly in modern scientific literature. The peak of researches was left in 1990s, and afterwards the scientific activity gradually went down in this area. However, the problem of adequate diagnostics and treatment of ganglionitis remains actual as far as constantly growing number of patients with affected parasympathetic ganglions shows.

Key words: ganglionitis, facial pains, parasympathetic ganglions, herpes virus infection.

Актуальность проблемы

Постгерпетический ганглионит представляет собой заболевание с различными симптомами, среди которых – синдром лицевых болей. Его клинические проявления, особенно при тяжелом и рецидивирующем течении, провоцируют неоправданные вмешательства стоматологов в зубочелюстную систему. Нередки случаи тяжелого и рецидивирующего течения ганглионита, оказания неадекватной специализированной медицинской помощи [2, 3, 7, 13].

Проблемы диагностики и лечения постгерпетических ганглионитов являются предметом исследования стоматологов и неврологов. Однако заметных успехов в лечении лицевых болей у пациентов с ганглионитами не достигнуто. В определенной степени это связано с отсутствием общепринятой концепции диагностики и лечения постгерпетических ганглионитов у пациентов с лицевыми болями. Анализ ряда электронных библиографических баз (в частности, PubMed, onlinelibrary.

wiley и других) показал отсутствие широкомасштабных клинико-эпидемиологических исследований распространенности постгерпетического ганглионита. Кроме того, в литературе отсутствуют многоцентровые исследования по оценке эффективности терапии данного заболевания, а имеющиеся обзоры не подтверждают высокой эффективности стандартной противовирусной терапии ацикловиром [10]. При этом многими авторами признано, что понимание иммунологических механизмов имеет первостепенное значение для обоснования принципов диагностики и лечения пациентов с постгерпетическими ганглионитами, проявляющимися лицевыми болями [5, 6, 11]. Основанием для этого является установленное патогенетическое значение иммунной дисфункции при вирусных инфекциях, в том числе при стоматологических заболеваниях [1, 4, 8, 9, 12].

Таким образом, отсутствие надежных методов лечения лицевых болей, существующие проблемы диагностики постгерпетических ганглионитов краниофациальной области диктуют необходимость поиска новых лечебно-диагностических под-

ходов, в том числе иммуноориентированных. Это определило актуальность данной работы и цель исследования.

Цель исследования

Повысить эффективность диагностики и лечения постгерпетического ганглионита у пациентов с лицевыми болями на основе клиничко-иммунологического анализа.

Задачи исследования

Определить частоту вирусных ганглионитов головы с локализацией болей в зубочелюстной системе.

Выявить особенности стоматологического статуса пациентов с постгерпетическими ганглионитами головы и оценить их осведомленность в вопросах индивидуальной гигиены полости рта.

Проанализировать состояние иммунореактивности у больных с ганглионитами головы герпесвирусной этиологии и на этой основе разработать способ диагностики.

Установить взаимосвязь клинических особенностей вирусных ганглионитов с нарушением иммунологической реактивности у пациентов с постгерпетическим ганглионитом.

Разработать и оценить клиничко-иммунологическую эффективность комплексного лечения для пациентов, страдающих поражением вегетативных парасимпатических узлов герпесвирусной этиологии.

Материалы и методы исследования

В работе представлены клиничко-лабораторные данные пациентов с постгерпетическими ганглионитами, находившихся на лечении в Стоматологической поликлинике ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России; НУЗ «Дорожная больница на ст. Свердловск-пассажирский» ОАО «РЖД». Лабораторные исследования были выполнены в клиничко-диагностической лаборатории ГБУЗ «Свердловская областная клиническая больница №1» и в Центральной научно-исследовательской лаборатории УГМУ в период с 2009 по 2014 гг. Клиническое исследование одобрено Локальным этическим комитетом.

Дизайн исследования — рандомизированное контролируемое исследование. Отбор пациентов производился методом случайной выборки при амбулаторном обращении.

Критериями включения пациентов с поражением вегетативных парасимпатических узлов (ПВПУ) в исследование являлись: наличие клинически и лабораторно подтвержденного диагноза «поражение вегетативных парасимпатических узлов головы вирусной этиологии» (болезненность крылонёбных, поднижнечелюстных вегетативных узлов), выявление диагностического титра антител к вирусу простого герпеса (ВПГ), цитомегаловирусу (ЦМВ) класса IgG проводилось методом твердофазного гетерогенного ИФА и иммунохемилюминесцентного анализа. Длительность заболевания — не менее 1 года, возраст больных — от 18 до 65 лет, отсутствие указаний в анамнезе и клинических проявлений тяжелой хронической соматической патологии, согласие пациента на участие в исследовании.

Критериями исключения пациентов из исследования являлись: наличие острых вирусных и других состояний, изменяющих параметры иммунного статуса; необходимость в приеме препаратов по поводу основного или сопутствующего заболевания, которые могут повлиять на показатели иммунного статуса; тяжелые сопутствующие заболевания, сопровождающиеся

декомпенсацией работы внутренних органов (дыхательная, сердечная недостаточность, наличие хронических заболеваний печени и почек в стадии декомпенсации), которые могут в таких случаях оказаться причиной вторичного иммунодефицитного состояния; курение; сахарный диабет; синдром Шегрена; отказ пациентов от участия в исследовании на любом из этапов.

У всех пациентов проанализирована медицинская документация, результаты инструментальных и лабораторных исследований для исключения сопутствующей соматической патологии.

В соответствии с целью и задачами в исследование были включены 105 пациентов в возрасте от 24 до 64 лет (средний возраст — 50,42 года), из них 95 женщин и 10 мужчин. Данные пациенты были разделены на две подгруппы — основную (55 человек, средний возраст — 51,75±1,9 года) и группу сравнения (50 человек, средний возраст — 49,2±1,6 года). Данные группы были сопоставимы по полу и возрасту.

Стоматологическое обследование пациентов проводили по общепринятым методикам, включавшим клинические и рентгенологические методы. Оценка стоматологического статуса определялась распространенностью (%) и интенсивностью кариеса — индексом КПУ и его компонентами: «К» (кариес), «П» (пломба), «У» (удаленный). Для объективной оценки гигиенического состояния полости рта применен упрощенный индекс гигиены (УИГ) полости рта Грина–Вермиллона (Oral Hygiene Index Simplified, Green–Vermilion, 1964), который состоит из двух компонентов: индекса зубного налета — ИЗН (Debris-index) и индекса зубного камня — ИЗК (Calculus-index). Для характеристики воспалительного процесса при гингивите был применен папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс гингивита (РМА) по Парме (С. Parma, 1960). Для определения интенсивности поражения тканей пародонта был использован пародонтальный индекс (ПИ) (Russel, 1956). Анализ информированности пациентов по проведению индивидуальных гигиенических процедур в полости рта проводили с помощью разработанной нами анкеты.

Комплекс лабораторных тестов включал определение антител к герпесвирусам, содержание интерферонов в крови. Кроме того, в ротовой жидкости определяли уровень факторов мукозального иммунитета — лактоферрина и секреторного IgA методом ИФА. Реакцию адсорбции микроорганизмов (РАМ) учитывали в цитологических мазках — отпечатках буккального эпителия, окрашенных по Романовскому–Гимзе. У части пациентов исследовали иммунный статус, включающий определение содержания Т- и В-лимфоцитов и их субпопуляций (CD3, CD4, CD8, CD16, CD25, CD20±CD5-) методом проточной цитометрии и сыровоточных иммуноглобулинов методом иммунотурбидиметрии.

Пациенты основной группы получали лечение фамцикловиrom, такевилом, НПВС, нейромультивитом, препаратами интерферона, индукторами интерферона, иммуноормом.

Пациенты группы сравнения получали валацикловир, такевил, НПВС, нейромультивит, полиоксидоний в соответствии с протоколом, разработанным на кафедре хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии УГМУ (2008 г.).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась в компьютерной программе Statistica 6.0. Оценивали соответствие полученных данных закону нормального распределения. Для этого анализировали гистограммы, вычисляли d-Колмогорова-Смирнова. При нормальном распределении находили среднее значение и его стандартное отклонение (M±s). Применяли двусторонний t-критерий Стьюдента.

Для оценки диагностической ценности лабораторных показателей использован ROC-анализ, который позволил рассчи-

тать диагностическую чувствительность и диагностическую специфичность.

Результаты исследований

Клинические особенности пациентов с ганглионитами головы герпесвирусной этиологии.

В период с 2009 г. по 2014 г. на специализированный прием обратились 1056 пациентов, из них 553 пациента с лицевой болью, что составило 52,37% от всего количества пациентов.

Среди пациентов, обратившихся на стоматологический прием по поводу лицевых болей, было выявлено, что преобладающая часть – это пациенты с поражением вегетативных парасимпатических узлов головы – 48,71%, 7,55% – с невралгией тройничного нерва, 13,74% – с нейропатией тройничного нерва.

В весеннее (36,5%) и осеннее (27,1%) время года обращаемость пациентов с ганглионитами головы была выше, чем в летнее и зимнее время года.

Пациенты с ганглионитами головы обращались с жалобами на постоянную ноющую боль в области верхних и нижних зубов, челюстей, с иррадиацией в глотку, небо, околоушную, лобную, затылочную области, а также с распространением боли в шею, предплечье, плечо.

Анализ полученных данных свидетельствует о том, что наибольшее число респондентов (53,9%) по десятибалльной шкале на момент осмотра оценили свое болевое ощущение на 8–10 баллов, 19,3% респондентов оценили боль в 5–7 баллов, 14,6% – в 2–4 балла и только 3,2% – в 2 балла.

При обработке данных вербально-цветовой шкалы и оценке интенсивности болевых ощущений на момент осмотра были получены следующие результаты: 53,49% респондентов отметили сильные болевые ощущения и лишь 2,32% указывали на незначительную боль. На вопрос: «Как бы вы оценили самую неприятную боль за последние 6 месяцев?» 60,46% респондентов отметили 9–10 баллов, а 39,54% – 8 баллов.

При оценке боли за последние 6 мес в среднем основная часть респондентов указали 7 баллов (69,77%).

После анализа оценки воздействий боли на трудоспособность нами было выявлено, что у 83,72% респондентов боль влияла на трудоспособность, из-за чего пациенты отказывались от своих обычных занятий (работы, учебы, домашних дел, семейных мероприятий и т.д.).

Кроме того, на стороне поражения выявлялся сложный симптомокомплекс вегетативно-сосудистых и секреторных расстройств в виде слезотечения, инъектирования склер, ринореи, гиперемии и отечности слизистой оболочки полости рта и кожи лица.

Обращало на себя внимание то, что более 50% пациентов с ганглионитами предъявляли жалобы на депрессию, раздражительность, снижение памяти и другие нарушения физического и психического состояния и познавательных функций.

Большинство пациентов (62%) были направлены из других лечебных учреждений с несоответствующими диагнозами (из них 16% – невралгия тройничного нерва, 10% – неврит тройничного нерва, 36% – нетипичная лицевая боль, 9% – ретенция, дистопия нижних третьих моляров, 8% – пульпит, 13% – гайморит, 4% – отит, 4% – другие заболевания). Самообращение пациентов зафиксировано в 34% случаев, и лишь 4% пациентов были направлены из других лечебных учреждений с диагнозом «поражение вегетативных парасимпатических узлов».

При изучении анамнеза заболевания у 84,76% пациентов с поражением вегетативных парасимпатических узлов по месту жительства были удалены зубы на верхней и нижней челюсти со стороны поражения вегетативных парасимпатических узлов.

Хронические сопутствующие заболевания различных органов и систем выявлены у 65,7% пациентов, из них: заболевания желудочно-кишечного тракта – у 43,33%, сердечно-сосудистой системы – у 34,81%, остеохондроз шейного отдела позвоночника – у 41,86%. Все больные были осмотрены специалистами, им была назначена терапия, направленная на компенсацию сопутствующих заболеваний.

При пальпации определялась болезненная область в проекции пораженного узла за бугром верхней челюсти в 100% случаев. Лидокаиновая проба была также положительна в 100%.

Рентгенологическое исследование придаточных пазух носа в полуаксиальной проекции выполнено у 105 пациентов. Исследование проводили при обследовании по месту жительства или на консультативных приемах у других специалистов. Патологий придаточных пазух носа у этих групп не обнаружено.

В ходе исследования было установлено, что одинаково часто поражались крылонёбный узел (КНУ) с одноименной стороны (7,62%). Поражение КНУ справа и слева составило 3,81%. Двустороннее поражение крылонёбных и подчелюстных парасимпатических вегетативных нервных узлов отмечалось в 43,81% случаев. Поражение правого КНУ и поднижнечелюстного узла наблюдалось в 17,14% случаев, левого – лишь в 14,29%. Справа поражение подчелюстного узла наблюдалось чаще (4,76%), чем левого (0,95%). Двустороннее поражение подчелюстных узлов не зафиксировано ни в одном из случаев.

Таким образом, результаты анализа полученных за 5-летний период данных указывают на высокую (52,37%) распространенность пациентов с поражением вегетативных парасимпатических нервных узлов в структуре профильного нейростоматологического приема.

Чаще происходит поражение нескольких вегетативных парасимпатических узлов головы.

Высокий процент недообследованных лиц с ганглионитами головы актуализирует необходимость повышения профессиональных компетенций стоматологов по разделу «нейростоматология», внедрения современных методов диагностики и лечения пациентов с пораженными вегетативными парасимпатическими узлами головы и совершенствования системы диспансеризации больных с лицевой болью.

При оценке полуколичественных показателей стоматологического статуса у пациентов с ганглионитами головы вирусной этиологии было выявлено статистически значимое увеличение индекса КПУ по сравнению с контрольной группой (КПУ – $15,1 \pm 0,7$; «К» – $6,7 \pm 0,05$; «П» – $4,8 \pm 0,04$, «У» – $3,6 \pm 0,06$, при $p \leq 0,05$) и составило $19,8 \pm 1,1$. У пациентов с ганглионитами головы герпесвирусной этиологии нами был проведен структурный анализ индекса КПУ. Анализ структуры интенсивности кариеса зубов в основной группе выявил преобладание компонента «У», среднее значение которого составило $10,2 \pm 0,06$, что превышало в 3 раза данный показатель в группе сравнения ($3,6 \pm 0,06$) ($p \leq 0,05$). На втором месте в структуре индекса КПУ находился показатель санированных зубов («П»), среднее значение которого составило у пациентов с постгерпетическим ганглионитом $6,1 \pm 0,03$ по сравнению с $4,8 \pm 0,04$ в группе контроля ($p \leq 0,05$). Средний показатель кариеса («К») составил $3,5 \pm 0,05$ в группе с ганглионитом головы.

Таким образом, у лиц с поражением парасимпатических узлов головы в структуре индекса интенсивности кариеса преобладали удаленные зубы. После глубокого анализа жалоб больных, анамнестических данных болезни и клинического исследования, данная особенность может быть связана с выраженным болевым симптомом у пациентов с ганглионитами головы в зубах и частыми ошибками в диагностике и, как следствие, в лечении, выраженном в беспричинном удалении, проявляющемся в значительном уменьшении естественных постоянных зубов. Поэтому при локализации боли в зубочелюстной системе необходима точная дифференциальная диагностика. При обследовании больного, жалующегося на острую боль в зубе, необходимо определить наличие кариозной полости, перелома зуба или другой патологии со стороны зубов. В случаях, вызывающих сомнение, проводят рентгенологическое исследование, электродиагностику. Установлено ухудшение гигиены полости рта у пациентов с постгерпетическим ганглионитом головы по сравнению с группой контроля по данным индекса ОНІ-S. Кроме того, неудовлетворительная и плохая гигиена полости рта у пациентов с ППУГ может быть обусловлена недостаточными знаниями об управляемых факторах риска и поведения, направленных на сохранение стоматологического здоровья, установленными по результатам анкетирования. При сравнении стоматологического статуса пациентов с поражением вегетативных парасимпатических узлов головы с контрольной группой выявлен ряд отличий в показателях, характеризующих состояние твердых тканей зубов, пародонта и гигиенических знаний. У пациентов с ППУГ статистически значимо были выше индексы КПУ, ОНІ-S, РМА, ПИ, что подтверждает наличие стоматологических заболеваний с необходимостью их лечения. Следует отметить, что патологический процесс в тканях пародонта у пациентов с ганглионитами головы носил генерализованный характер.

В результате исследования выявлена неудовлетворительная гигиена полости рта у пациентов с ганглионитами головы герпесвирусной этиологии, что связано с болевыми симптомами у данной категории пациентов и отсутствием мотивации к поддержанию стоматологического здоровья.

Результаты проведенного анкетирования показали неудовлетворительный уровень знаний пациентов с ППУГ по уходу за полостью рта, следствием чего является высокая нуждаемость в стоматологическом лечении.

В основной и контрольной группах все гематологические показатели находились в пределах нормальных значений и без различий между группами.

У пациентов с постгерпетическими ганглионитами выявлено повышение содержания antiIgG HSV1 ($44,78 \pm 0,05$ МЕ/мл, в контрольной группе – $4,85 \pm 0,01$ МЕ/мл; $p < 0,05$) и antiIgG CMV ($7,96 \pm 0,07$ МЕ/мл, в контрольной группе – $2,73 \pm 0,04$ МЕ/мл, $p < 0,05$), определяющих завершенность и эффективность иммунного ответа. В сыворотке крови у больных с прозопагией не выявлены antiIgM HSV1 и antiIgM CMV, так же как и в группе контроля.

Следует отметить, что данное исследование было проведено при обращении к врачу, т.е. во время болевого синдрома. Отсутствие в данный период положительных значений титров специфических IgM указывает на то, что прямая связь между клинической картиной и напряженностью гуморального иммунного ответа отсутствует. При формировании ганглионитов, вероятно, существуют более сложные взаимосвязи.

Поскольку основной причиной ганглионитов челюстно-лицевой области являются вирусные инфекции, то оценка наруше-

ний иммунной реактивности пациентов определит направление поиска новых лечебно-диагностических технологий.

Важную роль в противовирусном ответе играет продукция интерферонов. Это явилось основанием для изучения у пациентов «интерфероновый статус» – ИФН- α и ИФН- γ (табл. 1).

При исследовании показателей ИФН-статуса у больных с пораженными вегетативными парасимпатическими узлами были выявлены существенные нарушения. У всех больных с пораженными вегетативными парасимпатическими узлами показатели сывороточного (референтные значения 2–8 ед./мл) и спонтанного интерферона (референтные значения 0–2 ед./мл) снижены и соответствуют < 2 ед./мл.

Таблица 1. Интерфероновый статус у пациентов с пораженными вегетативными парасимпатическими узлами головы герпесвирусной этиологии
Table 1. Interferon status in patients with affected vegetative parasympathetic ganglions of herpes virus etiology

Показатели Factor	Контрольная группа Control group	Основная группа Research group	P
ИФН- α ед./мл Interferon- α , U/ml	$640,7 \pm 11,5$	$186,67 \pm 8,11$	0,001
ИФН- γ ед./мл Interferon- γ , U/ml	$128,3 \pm 5,9$	$15,62 \pm 1,25$	0,001

Уровень ИФН- γ был заметно снижен в сравнении с контрольной группой на 89,2% ($p = 0,001$). Это указывает, исходя из существующих представлений о физиологической роли данной фракции интерферона, на нарушение системных механизмов иммунорегуляции.

Концентрация ИФН- α снижалась при вирусных ганглионитах в 3,4 раза в сравнении с контрольной группой ($p = 0,001$), что свидетельствует о выраженном нарушении местного иммунитета.

Выраженных отличий со стороны клеточного иммунитета не выявлено, за исключением умеренного повышения уровня иммунокомпетентных клеток CD25 и снижения В-лимфоцитов и CD8.

Вирусная инфекция вызывает иммунодепрессию, что делает невозможным адекватный противовирусный иммунный ответ, запускает «порочный круг патогенеза» и делает стандартную терапию малоэффективной. Поэтому необходимо совершенствовать метод лечения данных больных, непосредственно воздействуя на основные звенья иммунитета.

Оценка секреторного иммунитета актуальна в стоматологии, поскольку позволяет оценить защитные свойства слизистой оболочки полости рта, также может быть использована для диагностики заболевания у пациентов с поражением вегетативных парасимпатических узлов герпесвирусной этиологии.

Сравнение показателей секреторного иммунитета у пациентов с поражением вегетативных парасимпатических узлов герпесвирусной этиологии свидетельствует о достоверно значимых отличиях между исследуемой и контрольной группами (табл. 2).

Уровень секреторного IgA снижен в контрольной группе в 2 раза ($p = 0,004$), а концентрация ИФН- α – в 4 раза ($p = 0,001$) в сравнении с контрольной группой.

У пациентов с ганглионитами головы вирусной этиологии уровень ЛФ достоверно не отличается от контрольной группы. Данная особенность логично объясняется отсутствием локального герпетического воспаления слизистой оболочки полости рта.

ИФН- α можно рассматривать как маркер тяжести у пациентов с поражением вегетативных парасимпатических узлов герпесви-

Таблица 2. Клинико-иммунологическая характеристика пациентов с постгерпетическим ганглионитом
Table 2. Clinical and immunological characteristics of patients with post-herpetic ganglionitis

Показатели Index		Исследуемая группа Research group	Контрольная группа Control group	P
Лабораторные показатели секреторного иммунитета Laboratory indexes of secretory immunity	ЛФ, нг/мл Leucocyte factor, ng/ml	8812,0±801,3	7324,8±1104,3	0.347
	slgA, мг/мл slgA, mg/ml	204,9±20,15	95,7±15,1	0.004
	ИФН-α, пг/мл Interferon-α, pg/ml	6,3±2,3	23,8±5,6	0.001
Реакция адсорбции микроорганизмов (РАМ), усл. ед. Microorganisms adsorption reaction, unit		8,4±1,9	16,5±2,2	0.001

русной этиологии и показатель интенсивности воспалительного процесса вирусной этиологии.

У практически здоровых добровольцев показатель РАМ составил 16,5±2,2 усл. ед., у пациентов с ганглионитом головы он снижался до 8,4±1,9.

Таким образом, в данном исследовании на основании клинико-лабораторных данных пациентов с ППУГВЭ выявлены выраженные дисфункции секреторного иммунитета: показатель slgA можно рассматривать как показатель активности воспаления, а ИФН-α – маркер тяжести, что позволяет говорить об активации антибактериального иммунитета и снижении противовирусного иммунитета. В содержании лактоферрина в слюне у пациентов с ППУГ отличий от практически здоровых людей не было. Также следует отметить, что среди исследованных маркеров острой фазы воспаления значительно изменился уровень секреторного IgA. Этим определяется не только более глубокое понимание патогенеза изучаемой патологии, но и поиск путей разработки методов ее коррекции.

Современным инструментом для объективной оценки диагностической ценности лабораторных тестов является ROC-анализ. С его помощью было подтверждено, что определение лабораторных показателей сывороточного (antiIgG CMV, antiIgG HSV1, ИФН-α, ИФН-γ) и секреторного (ИФН-α, ЛФ, Ig-A) иммунитета являются убедительными диагностическими маркерами постгерпетического ганглионита у пациентов с лицевой болью.

Разработка этиопатогенетического лечения для пациентов с ганглионитами головы герпесвирусной этиологии

В ходе данной работы было выявлено, что при поражении вегетативных парасимпатических узлов герпесвирусной этиологии в первую очередь страдает иммунная система больного, поэтому в новой схеме мы предлагаем сделать упор на несколько другой подход к лечению ганглионитов герпесвирусной этиологии, а именно — направить действия необходимых препаратов на восстановление отдельных звеньев иммунитета. В результате терапия будет более эффективной (увеличение ремиссии, отсутствие обострений, стабильное и длительное поддержание равновесия организма и вируса, снижение инфицирования герпесвирусами и т.д.). Немаловажно, что в большинстве случаев такой подход к лечению позволяет избежать хирургического вмешательства. Схема комплексной терапии при таком подходе выглядит следующим образом:

– фамцикловир – по 500 мг 3 раза в день в течение 10 дней;
 – такевил – по 1 таблетке 1 раз в день в течение 10 дней на ночь;

– НПВС – по 1 таблетке 2 раза в день после еды в течение 5 дней;

– нейромультивит – по 1 таблетке 2 раза в день в течение 30 дней;

— препараты интерферона (виферон (ректальные свечи)) – по 1 свече (500 000) 1 раз в день в течение 10 дней;

– после 10-дневного приема виферона назначаются индукторы интерферона (циклоферон в таблетках, 150 мг); график приема: 1-й день – по 1 таблетке 2 раза в день, 2-й день – по 1 таблетке 1 раз в день, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23-й дни – по 1 таблетке 1 раз в день;

– иммунонорм – по 1 таблетке 3 раза в день в течение 30 дней.

Следует отметить, что в настоящее время отсутствуют российские и международные стандарты лечения пациентов с ганглионитами головы герпесвирусной этиологии.

При анализе частоты выявления общих клинических проявлений отмечено положительное влияние комплексного лечения на общее самочувствие больных: уменьшение слабости и недомогания – у 22 человек, повышение работоспособности и улучшение настроения – у 12 человек, уменьшение головной и мышечной боли – у 8 человек основной группы.

При комплексном лечении в единичных случаях встречались такие нежелательные явления, как абдоминальная боль, гастрит, диспепсия (2,32%).

Таким образом, терапия у больных основной группы способствовала улучшению общего самочувствия за счет уменьшения слабости, недомогания, головной боли и миалгии, приводила к повышению переносимости эмоциональных и физических нагрузок. В то же время терапия у группы сравнения не оказывала существенного влияния на выраженность этих симптомов.

После проведенного нами лечения у всех пациентов с заболеванием парасимпатических вегетативных узлов отмечена положительная динамика параметров гуморального и клеточного иммунитета. Уровень IgG к ВПГ 1 снизился (до лечения – 44,78±0,05 МЕ/мл, после проведенного лечения – 5,24±0,04 МЕ/мл, при p<0,05). Также была отмечена тенденция снижения IgG к ЦМВ (до лечения 24,96±0,07 МЕ/мл, после проведенного лечения 4,37±0,09 МЕ/мл, при p<0,05).

В основной группе (55 человек) после проведенной терапии среднее содержание общих CD3+-лимфоцитов у пациентов с ППУГВЭ несколько повысилось (с 0,69±0,16 до 0,93±0,05, при p<0,05). При повторном исследовании среднее значение CD4+-лимфоцитов в основной группе повысилось и составило 1,23±0,07 x10⁹/л. Было выявлено повышение уровня CD4+-лимфоцитов до нормальных значений у 34 из 55 человек с исходно сниженными значениями CD4+-лимфоцитов. На фоне комплексной терапии в подгруппе с исходно сниженным

уровнем CD8+-лимфоцитов произошло их повышение, $p < 0,05$. На фоне терапии отмечено повышение CD25+-лимфоцитов (с $0,37 \pm 0,069$ до $0,42 \pm 0,06$).

При анализе показателей ИФН-статуса выявлено положительное влияние терапии на уровень ИФН- α и ИФН- γ у пациентов с ПВПУ ГВЭ (ИФН- α ед./мл: с $186,67 \pm 8,11$ до $245,95 \pm 6,2$; ИФН- γ : с $15,62 \pm 1,25$ до $56,15 \pm 2,3$ ед./мл).

Таким образом, несмотря на то, что показатели иммунного статуса у пациентов не отличались от контрольной группы, они имели тенденцию к снижению, а после терапии восстанавливались до значений верхней границы нормы. При этом после проведения лечения уровень ИФН- α и ИФН- γ повышался, но не достигал значений контрольной группы. Это послужило патогенетическим обоснованием необходимости введения в схему лечения третьего этапа – иммунореабилитации.

Выводы

Результаты анализа структуры нейростоматологического приема, полученные за 5-летний период в стоматологической поликлинике ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России и НУЗ дорожной больницы, указывают на высокую (48,7%) распространенность постгерпетического ганглионита у пациентов с лицевыми болями.

У пациентов с постгерпетическим ганглионитом головы герпесвирусной этиологии выявлены высокий уровень интенсивности кариеса зубов с преобладанием в структуре КПУ удаленных зубов и высокая интенсивность воспаления тканей пародонта преимущественно тяжелой степени.

У пациентов с ганглионитами головы определяется дисфункция иммунной системы, проявляющаяся в умеренной активации антибактериальных механизмов и угнетении интерферонотенеза (снижена продукция интерферона в 6 раз), в сочетании с выраженными нарушениями секреторного иммунитета.

У пациентов с пораженными вегетативными парасимпатическими узлами установлены клинико-иммунологические параллели: динамика болевого синдрома прогрессирует и регрессирует в зависимости от нарушения в системе интерферонотенеза.

5. Оптимизированная этиопатогенетическая схема лечения пациентов с поражением вегетативных парасимпатических узлов головы обеспечивает увеличение периода ремиссии в 96,8% случаев.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Гурская О.Г. Нарушения иммунного статуса у больных синдромом хронической усталости, ассоциированным с герпес-вирусной инфекцией: дис. ... канд. мед. наук. М., 2012. Gurskaya O.G. Immune status dysregulations in patients with chronic fatigue syndrome associated with herpes virus infection. Diss.cand.med.sci. M., 2012.
2. Данилов А.Б., Данилов Ал.Б. Боль: патогенез и методы лечения. Российский журнал боли. 2010;2. Danilov A.B., Danilov Al.B. Pain: pathogenesis and methods of treatment. Russian journal of pain. 2010;2.
3. Журавлев В.П., Мальчикова Л.П. Диагностика и лечение основных нейростоматологических синдромов. Совершенствование медицинской помощи населению научных трудов ГУЗ. Екатеринбург: СОКБ № 1, 2006. Zhuravlyov V.P., Malchikova L.P. Diagnostics and treatment of main neuro-stomatological syndroms. Medical care improvement for population. Ekaterinburg, 1, 2006.
4. Мельниченко А.В. Сравнительная оценка показателей интерферонового, иммунного и цитотинного статуса при комплексном исследовании больных с герпесвирусными инфекциями. Вопросы вирусологии. 2011;6:33–36. Melnichenko A.V. Comparative evaluation of interferon, immune and coccotine status in complex diagnostics of patients with herpes virus infections. Virology questions, 2011;6:33-36.
5. Мулик А.Б., Постнова М.В., Мулик Ю.А. Уровень общей неспецифической реактивности человека. Волгоград: Волгогр. науч. изд-во, 2009. Mulik A.B., Postnova M.V., Mulik Yu.A. Level of human non-specific reactivity. Volgograd scientific press, 2009.
6. Почекунин Д.В. Биоэлементы ротовой жидкости: анализ, перспективы использования в диагностике. Достижения, инновационные направления, перспективы развития и проблемы современной медицинской науки, генетики и биотехнологий: материалы II Междунар. науч.-практ. конференции. Екатеринбург, 11 декабря 2011 г. Pochekunin D.V. Bioelements of oral liquid: analysis, prospects of use in diagnostics. Materials of II scientific and practical conference, Ekaterinburg, 11/12/2011.
7. Arnold L.M., Clauw D.J., McCarberg B.H. FibroCollaborative. Improving the recognition and diagnosis of fibromyalgia. Mayo Clin Proc. 2011;86(5):457–64.
8. Bystrick M., Russ G. Immunity in latent Herpes simplex virus infection. Acta Virol. 2005;49(3):159–67.
9. Castronovo C., Nikkels A.F. Chronic herpes zoster duplex bilateralis. Acta Derm Venereol. 2012;92(2):148–51.
10. Yao H.W., Ling P., Chen S.H., Tung Y.Y. Factors affecting herpes simplex virus reactivation from the explanted mouse brain. Virology. 2012;433(1):116–23.
11. Pollak L., Book M., Smetana Z., Alkin M., Soupayev Z., Mendelson E. Herpes simplex virus type 1 in saliva of patients with vestibular neuronitis: apreliminary study. Neurologist. 2011;17(6):330–32.
12. Hoyt B., Bhawan J. Histological spectrum of cutaneous herpes infections. Am J Dermatopathol. 2014;36(8).
13. Heir G., Karolchek S., Kalladka M., Vishwanath A., Gomes J., Khatri R., Nasri C., Eliav E., Ananthan S. Use of topical medication in orofacial neuropathic pain: A retrospective study. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2008;105.

НЕЙРОВАСКУЛЯРНЫЙ КОНФЛИКТ ПРЕДДВЕРНО-УЛИТКОВОГО НЕРВА: РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

NEUROVASCULAR CONFLICT OF ACOUSTIC NERVE: RESULTS OF INTRINSIC STUDY

А.И. Крюков, Н.Л. Кунельская, Е.В. Гаров, Г.Ю. Царапкин, В.В. Мищенко

ГБУЗ «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии имени Л.И. Свержевского» Департамента здравоохранения города Москвы, отдел микрохирургии уха

Контакты: Мищенко Валерий Владимирович – e-mail: lfgr1@rambler.ru

A.I. Kryukov, N.L. Kunelskaya, E.V. Garov, G.Yu. Tzarapkin, V.V. Mischenko

SBIH L.I. Sverzhevski Scientific research clinical institute of otorhinolaryngology, ear microsurgery department

Contacts: Mischenko Valery – e-mail: lfgr1@rambler.ru

В рамках изучения феномена нейроваскулярного конфликта был проведен ряд исследований. В ходе диссекционной части (12 блок-препаратов задней черепной ямки) определена частота встречаемости данной патологии. При гистологическом анализе интракраниального отдела VIII нерва (по 8 образцов правого и левого преддверно-улиткового нерва) выявлены различия в морфоструктуре кохлеарной и вестибулярной порций нерва.

Показано изменение взаимного расположения кохлеарного и вестибулярного нерва от внутреннего слухового отверстия до латеральной поверхности ствола мозга. Разработана методика МРТ-исследования, позволяющая без введения контрастного вещества визуализировать взаимодействие VIII нерва с прилежащими сосудами. Изучены МР-особенности 27 пациентов с односторонними/асимметричными кохлеовестибулярными проявлениями.

Ключевые слова: нейроваскулярный конфликт, преддверно-улитковый нерв, передняя нижняя мозжечковая артерия.

ABSTRACT

The authors studied the phenomenon of neurovascular conflict with a number of investigations performed. The dissection part of the trial (12 specimen blocks from posterior cranial fossa) defined the incidence of such pathology. Pathomorphological analysis of intracranial VIII nerve part (16 samples from the right and left acoustic nerves) showed structural differences in cochlear and vestibular nerve parts.

The different locations of cochlear and vestibular nerves from the internal acoustic aperture till the lateral brainstem surface were demonstrated in this work. The authors developed the method of non-contrast VIII nerve and adjacent vessels visualization based on MRI and studied MR specifics of 27 patients with one-sided/asymmetric cochleovestibular symptoms.

Key words: neurovascular conflict, acoustic nerve, anterior inferior cerebellar artery.

Нейроваскулярный конфликт (НВК) – это сдавление черепного нерва сосудом, приводящее к соответствующей клинической симптоматике. В 1936 г. McKenzie был введен термин «vascular compression syndrome» [1] и в 1975 г. был популяризован Jannetta как заболевание, вызываемое прямым контактом сосуда с черепным нервом [2]. В отечественной литературе можно встретить следующие термины, обозначающие данное состояние: «микроваскулярная компрессия», «васкулярная компрессия», «сосудистая компрессия» [3, 4]. D. De Ridder et al. [5] высказали предположение, что частота встречаемости васкулярной компрессии VIII нерва в популяции составляет 8–9 случаев на 100 тыс. населения. Считается, что передняя нижняя мозжечковая артерия (ПНМА) в подавляющем большинстве случаев является причинным сосудом при НВК VIII нерва [6–8]. Несмотря на большое количество проведенных исследований в данной

области, проблема НВК преддверно-улиткового нерва (ПУН) изучена недостаточно.

Для изучения феномена НВК нами были поставлены следующие задачи:

на основании диссекционных исследований блок-препаратов задней черепной ямки изучить особенности синтопии ПУН и прилежащих сосудов (наличие НВК);

с помощью гистологического исследования изучить особенности строения ПУН в интракраниальном отделе (ход вестибулярной и кохлеарной его порций);

разработать дополнительную методику магнитно-резонансной томографии (МРТ) для диагностики структур мосто-мозжечкового угла с применением выбранных контрольных точек на латеральной поверхности ствола мозга и оценить синтопию ПУН и прилежащих сосудов у отолгически здоровых лиц и у пациентов с кохлеовестибулярными нарушениями.

Материалы и методы

Первую часть исследования проводили на базе НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского. Исследование проводили на трупах, при этом критериями исключения из исследования были черепно-мозговая травма и опухоли головного мозга. Для данного исследования были использованы 12 блок-препаратов задней черепной ямки (22 образца), предварительно прокрашенных красным латексом (гильотированные трупы). Препараты были фиксированы трехточечной системой, после чего мы выполняли стандартный нейрохирургический доступ к мостомозжечковому углу (ретросигмовидная краниотомия). Все исследуемые препараты осматривали под нейрохирургическим микроскопом с необходимым увеличением, изучали варианты взаимодействия ПУН с прилежащими сосудами, в частности, выявляли наличие НВК.

Материал для гистологического исследования (вторая часть исследования) был получен в патологоанатомическом отделении филиала 2 ГКБ № 56 при аутопсии трупов мужчин (2) и женщин (6), умерших от острой коронарной недостаточности в возрасте от 45 до 60 лет. Было проанализировано по 8 образцов правого и левого ПУН, выделенных от места выхода из ствола мозга до входа во внутренний слуховой проход (ВСП). При изъятии образцов интракраниальный отдел ПУН отделяли от лежащего рядом с ним лицевого нерва с помощью препарирования. Материал фиксировали в нейтральном формалине и заливали в парафин.

Перед фиксацией образцов отделы ПУН маркировали в соответствии с его прижизненным анатомическим положением в задней черепной ямке. Поперечные срезы нерва окрашивали гематоксилином и эозином, а также по методу Ван-Гизона. Срезы изготавливали в месте выхода нерва из ствола мозга (N1), в середине (N2) и у его входа во ВСП (N3). С целью объективизации результатов визуального изучения полученных образцов измеряли минимальный (Dmin), максимальный (Dmax) диаметры и площадь поперечного сечения (Area) нервных волокон. Указанные параметры анализировали не менее чем в 200 волокнах на каждом срезе, полученном из N1, N2 и N3 отделов ПУН и окрашенном по методу Ван-Гизона.

Морфометрию срезов и статистический анализ результатов выполняли на аппаратно-программном комплексе «Диаморф» (ЗАО «Диаморф», Россия). Находили минимальные и максимальные значения морфометрических параметров, их среднее арифметическое значение, стандартное отклонение и ошибку среднего. Для статистической оценки различий между средними значениями параметров использовали ANOVA тест. Оцифрованные изображения срезов ПУН получали на микровизоре μ Vizo 103 (ЛОМО, Россия).

МРТ-исследование для визуализации НВК (третья часть исследования) было проведено у 27 пациентов (11 мужчин, 16 женщин; 54 уха), обратившихся в ГБУЗ «Научно-исследовательский клинический Институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского» с наличием хотя бы одного из нижеследующих признаков: 1. одностороннее снижение слуха по сенсоневральному типу, асимметрия слуха; 2. односторонний шум; двусторонний шум с превалированием с одной стороны; 3. головокружения с приступообразным течением. В исследование не включали пациентов с патологией среднего уха, невриномой VIII нерва, с наличием в анамнезе нейрохирургических вмешательств, приема ототоксических препаратов, врожденной/наследственной тугоухостью, а также пациентов с длительным воздействием шума в анамнезе. Наряду с этим

было обследовано 10 отолгически здоровых человек, которым МРТ головного мозга выполняли по показаниям, не связанным с кохлеовестибулярными проявлениями.

МРТ-исследование мосто-мозжечковых углов проводили на магнитно-резонансных томографах Signa HDxT 1,5 Тесла (General Electric, США) и Intera 1.0 Тесла (Philips, Нидерланды). Применяли программы T2 Drive (Fiesta) и 3D TOF (толщина среза 1 мм, шаг – 0,5 мм, поле зрения 12 см). В дальнейшем полученные данные обрабатывали в программном обеспечении Fusion, что позволяло на одном изображении визуализировать ПУН и прилежащие сосуды, при этом нерв отображался гипointенсивным сигналом (черный цвет), а артерия – гиперинтенсивным (белым цветом). Такой алгоритм позволял исключить необходимость внутривенного введения контрастных средств.

Результаты и обсуждение

При анализе анатомических особенностей синтопии ПУН с прилежащими сосудами выявлено, что в 3/22 случаях (13,6%) ПНМА делала петлю в переднем парастволовом сегменте, т.е. огибала ПУН. По данным других авторов, ПНМА также являлась основным сосудом при НВК VIII нерва [6, 7, 9, 10]. Другими причинными сосудами могут быть: лабиринтная артерия, позвоночная артерия, задняя нижняя мозжечковая артерия, верхняя мозжечковая артерия, вены [11, 12].

Полученные нами данные согласуются с результатами других исследований. Так, С. Reisser, H.F. Schuknecht [13] выявили контакт сосуда с ПУН в 12% случаев при вскрытии лиц, не имевших в анамнезе кохлеовестибулярной симптоматики при жизни.

При анализе гистологических особенностей во всех трех изученных отделах правого и левого ПУН были выявлены две обособленные группы нервных волокон, различавшиеся по плотности окраски. Более интенсивно окрашенные волокна формируют кохлеарный нерв (КН), а более светлые участки ПУН соответствуют месту локализации вестибулярного нерва (ВН). Нервные волокна, формирующие КН и ВН, отличались также по структуре и визуально – по размерам.

При морфометрическом анализе установлено, что средние значения параметров, полученных для нервных волокон КН и ВН, имели статистически значимые различия. Поскольку величины этих показателей в N1, N2 и N3 отделах ПУН отличались несущественно, данные морфометрии нервных волокон, проведенной на срезах N1, N2 и N3 отделов правого и левого ПУН, были просуммированы и представлены в таблице.

Из таблицы следует, что нервные волокна ВН характеризуются в целом большими значениями Area, Dmin и Dmax, а также большей вариабельностью этих параметров в сравнении с волокнами КН. Более крупные волокна ВН отличаются также большей толщиной миелиновой оболочки.

В изученных образцах ПУН нам не удалось идентифицировать верхний и нижний ВН, что можно объяснить, с одной стороны, слабым развитием соединительной ткани внутри ПУН, а с другой – имеющимися данными о том, что верхний и нижний ВН лежат раздельно в отрезке ПУН, локализованном во ВСП, но при выходе из него оба нерва сливаются и образуют единый ВН [14].

В ВСП КН располагались кпереди от нижнего ВН и ниже идущего рядом с ПУН лицевого нерва. По мере приближения к ВСП КН постепенно перемещается к нижней поверхности ПУН и занимает в нем передненижнее положение [12, 15, 16]. Аналогичная локализация КН была выявлена на срезах N3 отдела ПУН во всех исследованных образцах. В N2 отделе и правого, и левого ПУН

Таблица. Средние суммированные значения морфометрических параметров нервных волокон КН и ВН, локализованных в N1, N2 и N3 отделах правого и левого преддверно-улиткового нерва
 Table. Average total values of cochlear and vestibular nerves' morphometric parameters located in N1, N2, N3 parts of the right and left acoustic nerves

Параметр Parameter	Нервы Nerves	Среднее значение±ошибка Average value±error	Минимальное значение Minimal value	Максимальное значение Maximal value	Стандартное отклонение Standard deviation
Area (мкм ²)	КН CN	44,7±1,6	14,4	184,4	22,3
	ВН VN	142,2±6,9*	17,9	554,2	97,3
Dmin (мкм)	КН CN	5,8±0,1	3,2	12,4	1,4
	ВН VN	9,9±0,2*	2,7	22,0	3,5
Dmax (мкм)	КН CN	7,7±0,2	4,4	22,1	2,1
	ВН VN	14,2±0,4*	5,7	37,4	5,2

* Различия с КН значимы с вероятностью $\geq 95\%$. Difference with CN significant with CI $\geq 95\%$.

КН располагался на нижней поверхности. На срезах N1 отдела ПУН была выявлена вновь передненижняя локализация КН, характеризующаяся несущественной вариабельностью в восьми изученных образцах. Это наблюдение не согласуется с данными других исследователей, отмечавших в этом отделе ПУН нижнее и даже нижнезаднее расположение КН [12, 16].

Результаты проведенного исследования являются основанием для установления связи между местом компрессии ПУН и вариантами симптоматики возникающего при этом НВК. Наличие только вестибулярных нарушений может свидетельствовать о компрессии верхней и/или задней поверхностей ПУН в его N1 и N3 отделах, а в N2 отделе – о компрессии передней, верхней и задней поверхностей нерва. При нарушениях слуха возможным местом компрессии может быть передненижняя поверхность N1 и N3 отделов ПУН и нижняя поверхность в его N2 отделе. Вероятно, при сочетанных нарушениях характер симптомов будет зависеть от преимущественного сдавления ПУН в области верхнепередней поверхности его N1 и N3 отделов либо задне-нижней поверхности N2 отдела нерва. При этом преобладание кохлеарной либо вестибулярной симптоматики может определяться более локальной избирательной компрессией нервных волокон КН или ВН, расположенных в области перечисленных поверхностей ПУН.

При оценке данных МРТ 27 пациентов (54 уха), выполненных при использовании программы 3D FIESTA и 3D TOF (ангиография) в специально разработанном режиме, НВК был выявлен у 18 пациентов (22 уха), что составило 66,6%. Полученные нами данные оказались ниже показателей, приведенных F. van der Steenstraten et al. [17]. Авторы изучили 167 томограмм пациентов с односторонним снижением слуха. Петля ПНМА была выявлена в 94% случаев. По данным других авторов, этот показатель гораздо ниже. Так, A.E. Makins et al. [1] выявили указанную особенность лишь у 25% с односторонним снижением слуха.

Среди обследованных десяти отолгически здоровых человек НВК не был выявлен ни у одного пациента (20 ушей).

Наряду с этим был проведен анализ выявленного причинного сосуда при НВК. В большинстве случаев при МРТ был обнаружен контакт ПНМА с ПУН (15/22; 68,2%), гораздо реже выявлялась лабиринтная артерия в качестве причинного фактора и верхняя мозжечковая артерия (по 3 случая соответственно, т.е. по 13,6%), в одном случае обнаружена задняя нижняя мозжечковая артерия (4,6%).

Выводы

1. При диссекционном исследовании НВК был выявлен в 13,6% случаев.

2. Интракраниальный отдел VIII нерва представлен двумя обособленными группами нервных волокон, образующих КН и ВН, различающихся по плотности окраски, размерам и степени миелинизации. В интракраниальном отделе ПУН взаимное расположение волокон, образующих КН и ВН, изменяется: у ВСП КН занимает передненижнее положение относительно ВН. Аналогичное взаимное расположение имеют нервные волокна у латеральной поверхности ствола мозга. В средней части ПУН волокна, образующие КН, располагаются на нижней поверхности нерва.

3. Среди пациентов с жалобами на приступообразное головокружение, и/или асимметрию слуха/одностороннее снижение слуха по сенсоневральному типу, и/или односторонний шум в ухе/двусторонний шум с превалированием на одной стороне частота встречаемости НВК VIII нерва составляет 66,6%. В подавляющем большинстве случаев причинным сосудом при НВК ПУН была ПНМА (68,2%).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Makins A., Nikolopoulos T., Ludman C., O'Donoghue G. Is there a correlation between vascular loops and unilateral auditory symptoms? *Laryngoscope*. 1998;108(11):1739–42.
- Jannetta P.J. Neurovascular cross-compression in patients with hyperactive dysfunction symptoms of the eighth cranial nerve. *Surg Forum*. 1975;26:467–68.
- Балязина Е.В. Особенности нейроваскулярного конфликта, предрасполагающие к развитию невралгического статуса. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2012;8(2):278–81. Balyazina E.V. Neurovascular conflict specifics predisposing to neuralgic status development. *Saratov scientific medical journal*. 2012;8(2):278–81.
- Шиманский В.Н., Карнаухов В.В., Сергиенко Т.А., Пошатаев В.К., Семенов М.С. Эндоскопическая ассистенция при васкулярной декомпрессии черепных нервов. *Вопросы нейрохирургии*. 2012;2:3–10. Shimanski V.N., et al. Endoscopic assistance for vascular cranial nerves decompression. *Neurosurgery problems*. 2012;2:3–10.

5. De Ridder D., Moller A., Verlooy J., Cornelissen M., De Ridder L. *Is the root entry/exit important in microvascular compression syndromes?* *Nerosurgery*. 2002;51:427–33.
6. Sabarati A., Carner M., Colletti V., Osculati F. *Myelin – containing corpora amylacea in vestibular root entry zone.* *Ultrastruct Pathol*. 1996;20(5):437–42.
7. Zeng X., Li P., Kong Q., Lin Y., Wu Z. *Vertigo due to neurovascular cross-compression: diagnosis and treatment.* *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2010;24(16):733–37.
8. Сыроежкин Ф.А. *Васкулярная компрессия преддверно-улиткового нерва: особенности слуховых и вестибулярных нарушений: Дисс. ... канд. мед. наук. Санкт-Петербург; 2010:201. Syroezhkin F.A. Vascular compression of acoustic nerve: acoustic and vestibular disorders, Diss.cand.med.sci. St.Petersburg; 2010:201.*
9. Brunsteins D.B., Ferreri A.J.M. *Microsurgical anatomy of VII and VIII cranial nerves and related arteries in the cerebellopontine angle.* *Surg Radiol Anat*. 1990;12(4):259–65.
10. Schwaber M.K. *Vascular compression syndromes.* In: *Neurotology, Mosby; 1993:880–85.*
11. Кунельская Н.Л. *Кровообращение головного мозга и нейросенсорная тугоухость (клинические, аудиологические и ангиографические исследования): Автореферат дис. ... докт. мед. наук. М., 1995:28.*
12. Reisser C., Schuknecht H.F. *The anterior inferior cerebellar artery in the internal auditory canal.* *Laryngoscope*. 1991;101(7 Pt 1):761–66.
13. Tian G.Y., Xu D.C., Huang D.L., Liao H., Huang M.X. *The topographical relationships and anastomosis of the nerves in the human internal auditory canal.* *Surg Radiol Anat*. 2008;30(3):243–47.
14. Ozdogmus O., Sezen O., Kubilay U., Saka E., Duman U., San T. and Cavdar S. *Connections between the facial, vestibular and cochlear nerve bundles within the internal auditory canal.* *J. Anat*. 2004;205(1):65–75.
15. Ryu H., Yamamoto S., Sugiyama K., Nishizawa S., Nozue M. *Neurovascular Compression Syndrome of the Eighth Cranial Nerve. Can the Site of Compression Explain the Symptoms?* *Acta Neurochir (Wien)*. 1999;141(5):495–501.
16. Unel Sacide, Yilmaz Mehmet, Albayram Sait, Kiris Adem, Isik Zehra, Ceyhan Elvan, Isildak Huseyin, Savas Yildiray, Keser Zafer. *A Radiological Study on the Topographical Relationships between the Vestibular, Cochlear and Facial Nerves.* *EAJM*. 2012;44(1):6–12.
17. van der Steenstraten F., de Ru J.A., Witkamp T.D. *Is microvascular compression of the vestibulocochlear nerve a cause of unilateral hearing loss?* *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2007;116(4):248–52.

У Национальный конгресс ПЛАСТИЧЕСКАЯ ХИРУРГИЯ, ЭСТЕТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА И КОСМЕТОЛОГИЯ

1–3 декабря 2016 года
«Radisson Royal Hotel, Moscow»

Место проведения: Конгресс-парк гостиницы «Украина»
Адрес: Россия, Москва, Кутузовский проспект, 2/1, стр. 1.

Научный комитет Конгресса

Координатор научной программы по косметологии:
Шарова Алиса Александровна Тел.: +7 (916) 646-13-56
Электронная почта: alesa@mail.ru

Координатор научной программы по пластической хирургии:
Шаробаро Валентин Ильич Тел.: +7 (499) 245-73-88
Электронная почта: mail@interforum.pro

При поддержке:

Министерства здравоохранения РФ
Департамента здравоохранения города Москвы
Российской академии медицинских наук
Российского общества пластических, реконструктивных
и эстетических хирургов
Российского общества хирургов
Российского общества реконструктивной микрохирургии
Кафедры пластической и реконструктивной хирургии,
косметологии и клеточных технологий ГБОУ ВПО РНИМУ
им. Н.И. Пирогова
Национального альянса дерматологов и косметологов
Общества Эстетической Медицины
Общества специалистов эстетической медицины
Межрегиональной общественной организации специалистов
ботулинотерапии

С основными темами научной программы Вы можете
ознакомиться на сайте конгресса: www.plastsur.ru

Конгресс-оператор

Организационно-технические вопросы,
участие в выставочной экспозиции

KST interforum ООО «КСТ Интерфорум»,
г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 57
Тел.: +7 (495) 722-64-20
Электронная почта: mail@interforum.pro

Реклама


ВИТАЛЬНЫЙ ПРОГНОЗ У ПАЦИЕНТОВ С ЦИЛИОХОРИОИДАЛЬНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИЕЙ УВЕАЛЬНОЙ МЕЛАНОМЫ

VITAL PROGNOSIS IN PATIENTS WITH CILIOCHOROIDAL MELANOMA

С.В. Саакян, А.Ю. Цыганков, А.Г. Амирян

Отдел офтальмоонкологии и радиологии ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России
Кафедра глазных болезней ФДПО ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России
Контакты: Цыганков Александр Юрьевич – e-mail: alextsygankov1986@yandex.ru

S.V. Saakyan, A.Yu. Tzygankov, A.G. Amiryanyan

*FSBI Moscow Helmholtz scientific research institute of ophthalmic diseases, department of ophthalmooncology and radiology
SBEI A.I.Evdokimov Moscow state university of medicine and dentistry
Contacts: Tzygankov Alexander – e-mail: alextsygankov1986@yandex.ru*

Увеальная меланома (УМ) – одна из наиболее частых внутриглазных опухолей. Цилиохориоидальная локализация УМ относится к прогностически наименее благоприятным факторам. Целью исследования явилось определение значимости фактора вовлечения в опухолевый процесс цилиарного тела при УМ и выявление характерных молекулярно-генетических особенностей у данной группы пациентов. Впервые на большой группе пациентов ($n=37$) показана частота молекулярно-генетических изменений при цилиохориоидальной локализации УМ. Определение молекулярно-генетических aberrаций проводили методом ПЦР-ПДРФ анализа. Двухвыборочный анализ в обеих группах выявил статистически значимые различия в двух группах по ряду признаков. Убедительно показана высокая частота таких прогностически значимых признаков, как высокий диаметр основания опухоли ($p=0,043$), смешанноклеточный тип УМ ($p=0,019$) и моносомия хромосомы 3 ($p=0,004$), а также низкая частота более благоприятного веретенноклеточного типа УМ ($p=0,025$) в группе пациентов с УМ цилиохориоидальной и иридоцилиохориоидальной локализации. При анализе выживаемости в двух группах показано существенное ее снижение в группе пациентов с УМ с вовлечением в опухолевый процесс цилиарного тела по сравнению с группой хориоидальных УМ (59,4% и 74,6% соответственно).

Ключевые слова: увеальная меланома, цилиарное тело, моносомия хромосомы 3, генетика, выживаемость.

ABSTRACT

Uveal melanoma (UM) is one of the most frequent intraocular tumors. Ciliochoroidal localization of UM is considered to be one of the worst prognostic factors. The aim of our study was to evaluate the importance of ciliary body involvement in UM and to determine the typical molecular and genetic aberrations in this group of patients. For the first time on a large group of patients ($n=37$) with ciliochoroidal UM we have demonstrated the frequency of molecular and genetic aberrations with the help of PCR-RFLP analysis. Two-sample analysis in two groups has revealed a significant difference in two groups. We have showed a high frequency of a big tumor basal diameter ($p=0.043$), mixed cell type ($p=0.019$) and monosomy of chromosome 3 ($p=0.004$) in a ciliochoroidal/iridociliochoroidal group, as also a high frequency of spin cell type in a control group ($p=0.025$). The survivability of patients with the ciliary body involvement was much lower, than in the control group (59.4% and 74.6%, respectively).

Key words: uveal melanoma, ciliary body, monosomy of chromosome 3, genetics, survivability.

Введение

Увеальная меланома (УМ) является наиболее частой первичной злокачественной внутриглазной опухолью, составляющей 12% от меланом всех локализаций и 90% от всех внутриглазных новообразований у взрослых [1]. Отмечены также отдельные случаи развития УМ у детей и подростков [2]. Заболеваемость УМ в различных регионах неравнозначна: за год в ряде стран Западной Европы эту опухоль диагностировали у 7 из 1 млн человек, в то же время в Средней Азии, в Испании и некоторых

районах Италии этот показатель оказался значительно меньше (2 на 1 млн населения), а в Скандинавских странах, напротив, отмечено его увеличение до 8–10 на 1 млн человек [3]. В России заболеваемость УМ по обращению в различных регионах колеблется от 6,23 до 8 человек на 1 млн взрослого населения в год [1]. УМ выявляется у пациентов в возрасте 30–80 лет, пик заболеваемости приходится на пятое-шестое десятилетие жизни [4].

Витальный прогноз при УМ всегда серьезен, а поздняя диагностика опухоли его резко отягощает [5]. Метастазы развивают-

ся у значительной части пациентов с УМ [6]. При этом к одним из наиболее значимых прогностических клинко-морфологических факторов при УМ наряду с размерами опухоли, наличием эпидурального роста, эпителиоидноклеточным (ЭК) и смешанно-клеточным (СК) типом УМ относится и распространение опухоли на область цилиарного тела, иногда с захватом области радужки [7, 8]. Так, по данным Саакян и соавт., меланомы цилиохориоидальной локализации чаще метастазируют вне зависимости от вида проведенного лечения [5]. Аналогичные данные приводят и зарубежные авторы. Еще в 1983 г. J.M. Seddon и соавт. показали влияние вовлечения в опухолевый процесс цилиарного тела на худший витальный прогноз у этой группы пациентов [9]. До сих пор причина такой взаимосвязи окончательно не изучена. По данным В. Damato, большие УМ часто прорастают в цилиарное тело [10]. Вместе с тем в таких УМ зачастую обнаруживают противоречивые гистологические и генетические факторы риска [11]. В связи с этим нами была поставлена цель – определить значимость фактора вовлечения в опухолевый процесс цилиарного тела при УМ и выявить характерные молекулярно-генетические особенности у данной группы пациентов.

Материалы и методы

Характеристика клинического материала. В исследование вошли 104 пациента, пролеченные в отделе офтальмоонкологии и радиологии МНИИ ГБ имени Гельмгольца в 2005–2007 гг. Возраст пациентов составил 22–84 года (средний возраст $53,68 \pm 12,21$ лет). Из них женщины составили 66 (63,4%), мужчины – 38 (36,6%). Срок наблюдения составил 41–84 месяцев ($60,9 \pm 8,8$ месяцев). У 101 (97,1%) пациента было проведено ликвидационное лечение (энуклеация), у 3 (2,9%) пациентов по показаниям была проведена блокэксцизия опухоли. У 4 (3,85%) пациентов ликвидационному лечению предшествовало органосохранное (курс брахитерапии с применением Ru/Rh офтальмоаппликаторов). По локализации выделяли меланому цилиохориоидальной зоны – 26 пациентов (25%), хориоидеи – 67 пациентов (64,4%), радужки – 4 пациента (3,9%) и иридоцилиохориоидальной зоны – 7 пациентов (6,7%). Для подтверждения цилиохориоидальной локализации УМ проводили ультразвуковую биомикроскопию (рис. 1).

Образцы тканей. После энуклеации пораженного глаза биопсийный материал опухоли и относительно неповрежденной



Рис. 1. Цилиохориоидальная локализация увеальной меланомы по данным ультразвуковой биомикроскопии

Figure 1. Ciliochoroid location of uveal melanoma (ultrasound biomicroscopy)

хориоидеи, а также образцы периферической крови (консервант: 0,5 М раствор ЭДТА) сохраняли при -20 °С. Для исследования образцов тонкоигольной аспирационной биопсии (ТИАБ) материал собирали с цитологических препаратов.

Геномную ДНК из образцов опухолей, условно интактной хориоидеи и периферической крови выделяли с помощью протеиназы К с последующей фенол-хлороформной экстракцией. При выделении ДНК из цитологических препаратов собранный со стекла материал обрабатывали лизирующим буфером, содержащим протеиназу К, и полученный лизат использовали в качестве матрицы для постановки полимеразно-цепной реакции (ПЦР).

Потерю гетерозиготности (ПГ) в хромосомных районах 1p36, 1p31.3, 3p25.3, 3p21.3, 3p14.2, 3q12, 3q26.3, 3q28 идентифицировали с использованием высокополиморфных маркеров D1S243, D1S2145, D1S1635, D1S407, D1S3669, D1S438, D3S1038, D3S1317, D3S1568, D3S966, D3S1300, D3S1234, D3S2459, 16xTG_3q26.31, D3S3520, D3S2398. Контролем служила ДНК лейкоцитов периферической крови.

Для определения метилирования CpG-островков промоторных областей генов применяли метод метилчувствительной ПЦР. В качестве матрицы для ПЦР использовали ДНК из клеток УМ, предварительно гидролизованную рестриктазами HpaII (для гена *RASSF1A*).

Статистический анализ проводили с применением точного критерия Фишера и его значимости. Для исследования выживаемости пациентов после лечения использовался статистический метод множительных оценок Каплана–Мейера, а для оценки различия между двумя выборками – двухвыборочный критерий Вилкоксона (Манна–Уитни) и регрессионная модель Кокса. Расчеты проводили в пакетах программ для Windows (Microsoft Excel, Statistica 10.1).

Результаты и обсуждение

Все пациенты были разделены на 2 группы, при этом группу I составили пациенты с вовлечением в опухолевый процесс цилиарного тела и радужки ($n=37$; 35,6%), а группу II – с УМ хориоидальной локализации ($n=67$; 64,4%). Для каждой из групп приведены клинические, патоморфологические и молекулярно-генетические характеристики (см. табл.).

Диаметр основания опухоли в группе I был несколько больше, чем в группе II ($p=0,043$). Данный признак традиционно принято считать одним из наиболее прогностически значимых. По данным ряда авторов, увеличение диаметра основания опухоли сопровождается и увеличением площади сосудистой сети, что, в свою очередь, приводит к увеличению частоты метастазирования и ухудшению витального прогноза [11]. Также в группе I мы отмечали преобладание неблагоприятных морфологических типов УМ (суммарная частота ЭК- и СК-типов – 75,7% против 46,3% в группе II), при этом значимые отличия получены в частоте веретенчатых ($p=0,025$) и СК ($p=0,019$) типов. Моносомия хромосомы 3 относится к числу неблагоприятных прогностических факторов, существенно ухудшающих витальный прогноз [6, 12]. В группе I частота моносомии хромосомы 3 составила 70,3% по сравнению с 31,3% в группе II ($p=0,004$). При анализе других клинических, патоморфологических и генетических факторов риска статистически значимых различий выявлено не было.

При анализе общей пятилетней выживаемости пациентов ($n=104$) смертность составила 30,8% ($n=32$), при этом учиты-

Таблица. Клинические, патоморфологические и молекулярно-генетические особенности пациентов с УМ цилиохориоидальной локализации
Table. Clinical, pathomorphological and molecular genetic features of patients with UM of ciliochoroidal localization.

	Группа I <i>Group I (n=37)</i>	Группа II <i>Group II (n=67)</i>
Возраст на момент операции (годы) <i>Age at surgery (years)</i>	53±9,2	54±9,6
Мужчины <i>Males</i> Женщины <i>Females</i>	9 (24,3%) 28 (75,6%)	29 (43,3%) 38 (56,7%)
Высота опухоли (мм) <i>Tumor height (mm)</i>	9,6±2,7	9,3±2,4
Диаметр основания опухоли (мм) <i>Tumor basis diameter (mm)</i>	17,2±4,4*	15±3,6*
Веретенноклеточный тип <i>Spindle cell type</i> Смешанноклеточный тип <i>Mixed cell type</i> Эпителиоидноклеточный тип <i>Epithelioid cell type</i>	9 (24,3%)* 21 (56,8%)* 7 (18,9%)	36 (53,7%)* 16 (23,9%)* 15 (22,4%)
Пигментированная <i>Pigmented</i> Беспигментная <i>Amelanotic</i>	33 (89,2%) 4 (10,8%)	55 (82,1%) 12 (17,9%)
Гемофтальм <i>Hemophthalmia</i>	8 (21,6%)	24 (35,8%)
Отслойка сетчатки <i>Retinal disinsertion</i>	21 (56,8%)	50 (74,6%)
Субретинальный экссудат <i>Subretinal exudation</i>	6 (16,2%)	14 (20,9%)
Видимые собственные сосуды <i>Visible proper vessels</i>	21 (56,8%)	33 (49,2%)
Эпibuльбарный рост <i>Epibulbar growth</i>	5 (13,5%)	6 (8,9%)
Отягощенный семейный анамнез по онкопатологии <i>Weighted family malignancies anamnesis</i>	5 (13,5%)	14 (20,9%)
Моносомия хромосомы 3 <i>Chromosome 3 monosomy</i>	26 (70,3%)*	21 (31,3%)*
Потеря гетерозиготности в хромосоме 1p <i>Heterozygosity loss in chromosome 1p</i>	11 (29,7%)	19 (28,3%)
Метилирование гена <i>RASSF1A</i> <i>Gene RASSF1A methylation</i>	5 (13,5%)	18 (26,8%)

*Отмеченные жирным шрифтом ассоциации статистически значимы (p<0,05).

*Statistically significant

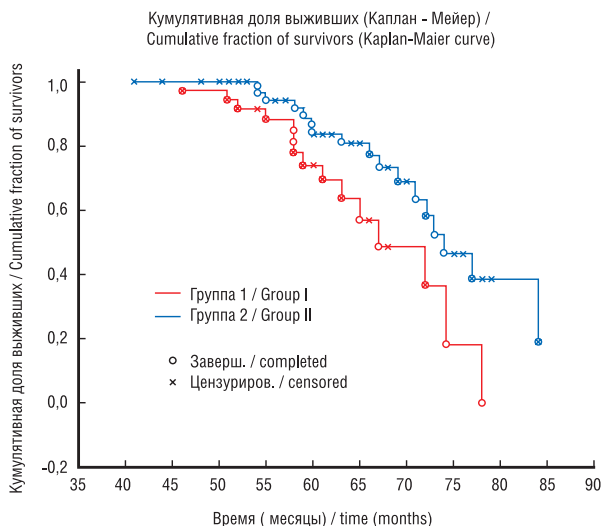


Рис. 2. Выживаемость пациентов с УМ с вовлечением в опухолевый процесс цилиарного тела по сравнению с группой сравнения

Figure 2. Survival of uveal melanoma patients with ciliary body involvement in comparison with control group

валась только смертность от метастатической болезни. Живые на момент исследования (n=65, 62,5%) и умершие по другим причинам (n=7, 6,7%) составили 69,2% от общего количества пациентов в исследуемой группе. Нами был проведен анализ выживаемости в группах I и II. Так, смертность в группе I составила 40,6% по сравнению с 25,4% в группе II, при этом средние сроки наблюдения в обеих группах различались незначительно и составили 58,9±8,3 и 60,6±8,5 месяцев соответственно (рис. 2).

Заключение

Впервые на большой группе пациентов показана частота молекулярно-генетических изменений при цилиохориоидальной локализации УМ. Частота моносомии хромосомы 3 при УМ с вовлечением в процесс составила 70,3%, что значительно повышает частоту данной аберрации в контрольной группе. Частоты потери гетерозиготности в хромосоме 1p и метилирования гена *RASSF1A* составили 29,7% и 13,5% соответственно. Двухвыборочный анализ в обеих группах выявил статистически значимые различия в двух группах по ряду признаков. Так, нами убедительно показана высокая частота таких прогностически значимых признаков, как высокий диаметр основания опухоли, СК-тип УМ и моносомия хромосомы 3, а также низкая частота более благоприятного веретенноклеточного типа УМ в группе пациентов с УМ цилиохориоидальной и иридоцилохориоидальной локализации. При анализе выживаемости в двух группах показано существенное ее снижение в группе пациентов с УМ с вовлечением в опухолевый процесс цилиарного тела по сравнению с группой хориоидальных УМ (59,4% и 74,6% соответственно). Все это свидетельствует о значимости вовлечения цилиарного тела в опухолевый процесс при УМ как прогностического фактора и его высокой ассоциации с моносомией хромосомы 3.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Бровкина А.Ф., Саакян С.В. Опухоли сосудистой оболочки глаза. В кн.: Офтальмоонкология: Руководство для врачей / под ред.

- Бровкиной А.Ф. М.: Медицина, 2002. Brovkina A.F., Saakyan S.V. Tumors of choroid. In book: *Ophthalmocology, guidelines for doctors* / edit. A.F. Brovkina. M.: Medicine, 2002.
2. Саакян С.В., Амирян А.Г., Цыганков А.Ю. Особенности клинического течения и витальный прогноз при увеальной меланоме у пациентов молодого возраста. *Вестник офтальмологии*. 2013;6:4–9. Saakyan S.V., Amiryany A.G., Tsygankov A.Yu. The main features of clinics and vital prognosis in young uveal melanoma patients. *Vestnik ophthalmologii*/ 2013;6:4–9.
 3. Virgili G., Gatta G., Ciccolallo L. et al. EURO CARE Working Group. Incidence of uveal melanoma in Europe *Ophthalmology*. 2007;114(12):2309–15.
 4. Albert D.M., Polans A. *Ocular Oncology, 1st edition Informa Health Care 2003. ISBN-10: 0824740165*, p. 492.
 5. Саакян С.В., Цыганков А.Ю., Амирян А.Г. и соавт. Выживаемость при увеальной меланоме: роль молекулярно-генетических факторов. *Вестник офтальмологии*. 2016;132(1):3–9.
 6. Саакян С.В., Амирян А.Г., Цыганков А.Ю. и соавт. Клинические, патоморфологические и молекулярно-генетические особенности увеальной меланомы с высоким риском метастазирования. *Российский офтальмологический журнал*. 2015;9(2):47–52. Saakyan S.V., Amiryany A.G., Tsygankov A.Yu et al. *Clinical, pathomorphological and molecular genetic features of uveal melanoma with high risk of metastases. Russian ophthalmology journal* 2015;9(2):47–52.
 7. Rishi P., Koundanya V.V., Shields C. Using risk factors for detection and prognostication of uveal melanoma. *Indian J Ophthalmol*. 2015;63:110–16.
 8. Цыганков А.Ю., Саакян С.В., Амирян А.Г. Роль молекулярно-генетических факторов в выживаемости пациентов с увеальной меланомой цилиохориоидальной локализации. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2014; 9(2):147–150. Tsygankov A.Yu., Saakyan S.V., Amiryany A.G. The role of molecular genetic factors in uveal ciliochoroid melanoma patients' survival. *Medical bulletin of Bashkortostan* 2014;9(2):147–150.
 9. Seddon J.M., Albert D.M., Lavin P.T. et al. A prognostic factor study of disease-free interval and survival following enucleation for uveal melanoma. *Arch. Ophthalmol*. 1983;101:1894–1899.
 10. Damato B., Coupland S.E. A reappraisal of the significance of largest basal diameter of posterior uveal melanoma. *Eye (Lond)*. 2009;23:2152–2160.
 11. Damato B. Legacy of the collaborative ocular melanoma study. *Arch. Ophthalmol*. 2007;125:966–968.
 12. Prescher G., Bornfeld N., Hirche H. et al. Prognostic implications of monosomy 3 in uveal melanoma. *Lancet*. 1996;347:1222–25.

ТРЕПАНОБИОПСИЯ УЗЛОВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

TREPANBIOPSY OF THYROID NODULS

Е.М. Трунин, В.В. Татаркин, А.А. Смирнов, В.А. Рыбаков, Ш.Ш. Кудлахмедов

Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, кафедра оперативной и клинической хирургии с топографической анатомией, Санкт-Петербург

Контакты: Рыбаков Владимир Александрович – e-mail: suvorovvolotia@mail.ru

E.M. Trunin, V.V. Tatarkin, A.A. Smirnov, V.A. Rybakov, S.S. Kudlakhmedov

Mechnikov North-West State Medical University, Saint-Petersburg, Russia

Contact: Rybakov Vladimir – e-mail: suvorovvolotia@mail.ru

В работе предложено оригинальное устройство для биопсии ткани щитовидной железы в сложных диагностических случаях, разработана методика выполнения трепанобиопсии у больных при неопределенном цитологическом заключении и оценена возможность применения оригинального устройства в клинической практике.

Ключевые слова: фолликулярная опухоль щитовидной железы, трепанобиопсия щитовидной железы, тонкоигольная аспирационная биопсия, фолликулярный рак щитовидной железы, фолликулярная аденома щитовидной железы, папиллярный рак щитовидной железы.

ABSTRACT

The original thyroid tissue sampling device was proposed by the authors and described in the following article. They also developed the trepan biopsy technique for the cases of uncertain cytology; the opportunity of its use in clinical practice was assessed.

Keywords: *follicular thyroid tumor, thyroid trepan biopsy, fine needle aspiration biopsy, thyroid follicular cancer, thyroid follicular adenoma, papillary carcinoma of thyroid gland.*

Актуальность

В настоящее время для определения клеточного строения узлов щитовидной железы применяется тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) [1, 2, 4–6]. ТАБ позволяет осуществить забор отдельных клеток или групп клеток ткани щитовидной железы. Однако до 35% образцов, полученных при использовании ТАБ, оказываются неинформативными, классифицируются как промежуточные или как образцы с неустановленным злокачественным потенциалом [7, 9, 10]. В 2,3% случаев при исследовании материалов ТАБ устанавливается «подозрение на злокачественность». В этом случае вероятность того, что узел является злокачественным, составляет 60–85%. При гистологическом исследовании удаленного препарата в этих наблюдениях выявляют: папиллярную карциному, медуллярную карциному, метастаз из другого очага или лимфому. К сожалению, на этапе цитологического исследования невозможно исключить фолликулярную или Гюртле-клеточную опухоль с кистозной дегенерацией [8].

ТАБ не позволяет выявить цитоархитектонику взятого образца патологически измененной ткани и, таким образом, уточнить взаимоотношения различных клеточных элементов, входящих в состав узла. При этом именно взаимоотношения клеточных элементов часто играют определяющую роль при постановке заключения врачом-морфологом. Таким образом, цитологический метод в сложных диагностических случаях может иметь существенный процент погрешности – до 35%, по различным данным [7–10]. Очевидно, что недостатки ТАБ связаны с тем,

что она не позволяет получить пробу ткани щитовидной железы с сохраненной цитоархитектоникой в объеме, достаточном для проведения полноценного гистологического исследования.

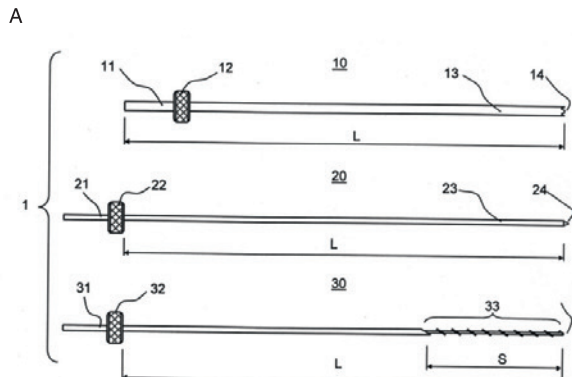
Толстоигольную биопсию можно рассматривать как дополнительный метод диагностики в случае цитологического заключения «подозрение на злокачественность». Толстоигольная биопсия имеет более высокую чувствительность при определении злокачественности узла (41–78%, по сравнению с ТАБ 10–42%), однако в связи с большим количеством осложнений данный метод не нашел широкого применения в клинической практике [6].

Цель исследования

1. Оценить возможность применения устройства для взятия пробы ткани щитовидной железы.
2. Разработать методику выполнения трепанобиопсии узлов щитовидной железы.
3. Оценить возможности выполнения трепанобиопсии узлов щитовидной железы в сложных диагностических случаях.

Материалы и методы

Нами предложено устройство для взятия пробы ткани щитовидной железы в объеме, достаточном для проведения гистологического исследования (рис. 1, 2) (патент Российской Федерации на изобретение № 2551957, приоритет изобретения от 05.05.2014) [3].



б



Рис. 1. Конструктивные элементы устройства для взятия пробы ткани щитовидной железы: а – эскиз конструктивных элементов трубки, стилета и шнека, входящих в состав заявляемого устройства. 1 – устройство для взятия пробы ткани щитовидной железы; 10 – трубка; 11 – проксимальная часть трубки; 12 – рукоятка цилиндрической формы; 13 – дистальная часть трубки; 14 – открытый торец трубки; 20 – стилет; 21 – проксимальная часть стилета; 22 – упор стилета; 23 – дистальная часть стилета; 24 – острое стилета; 30 – шнек; 31 – проксимальная часть шнека; 32 – упор шнека; 33 – дистальная часть шнека; б – внешний вид конструктивных элементов устройства (фото)
 Figure 1. Construction elements of device for thyroid sampling: а – design of tube, stylet, and screw elements. 1 – thyroid sampling device; 10 – tube; 11 – proximal part of tube; 12 – cylindrical handle; 13 – distal part of tube; 14 – opened face of tube; 20 stylet; 21 – proximal stylet; 22 – stylet stop; 23 – distal part of stylet; 24 – edge of stylet; 30 – screw; 31 – proximal screw; 32 – screw stop; 33 – distal part of screw; б – view of device elements

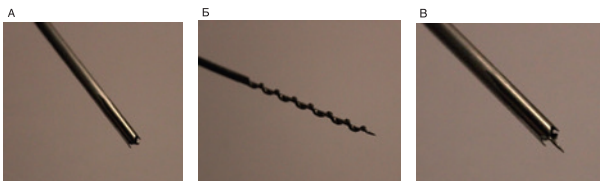


Рис. 2. Дистальная часть устройства для взятия пробы ткани щитовидной железы: а – дистальная часть трубки с режущей кромкой; б – дистальная часть шнека с винтовой поверхностью; в – дистальная часть шнека выходит из дистальной части трубки с режущей кромкой
 Figure 2. Distal part of the device for thyroid tissue biopsy: а – distal tube with cutting edge; б – distal screw with helical surface; в – distal screw out of the distal tube with cutting edge

В эндокринологическом центре Городской больницы святой преподобной мученицы Елизаветы в период с 2014 по 2015 гг. с помощью предложенного устройства интраоперационно была выполнена трепанобиопсия узлов щитовидной железы у 15 пациентов с цитологическим заключением «фолликулярная опухоль» и «подозрение на злокачественность». Информированное согласие на исследование было получено у всех пациентов. Исследование проводилось под эндотрахеальным наркозом, перед началом оперативного вмешательства до выполнения разреза кожи.

Взятие пробы ткани щитовидной железы осуществляли следующим образом (см. рис. 1–5). Под УЗ-контролем, после прокола кожи и мягких тканей передней области шеи устройство для взятия пробы ткани вводили в ткань узла щитовидной железы (рис. 3, 4).

Острые стилета, выступающее за пределы открытого торца с режущей кромкой трубки, облегчает проникновение инструмента в мягкие ткани шеи и щитовидную железу (рис. 4).

При достижении устройством наружной капсулы узла, из которого требуется взятие образца ткани, стилет извлекают из трубки (рис. 5).

Затем трубку начинают вращать вокруг продольной оси, одновременно продвигая ее вглубь ткани, как это показано стрелками на рис. 6. За счет поступательно-вращательного движения трубки из ткани режущей кромкой по окружности вырезается столбик в форме цилиндра диаметром, равным внутреннему диаметру трубки, при этом столбик в основании цилиндра остается связанным с тканью узла (рис. 6).

Отделение столбика от ткани и забор его в качестве пробы осуществляют с помощью шнека с режущей кромкой, который вводят внутрь трубки со стороны ее дистального конца (рис. 7). Подведя дистальный конец шнека к вырезанному в ткани столбику ткани узла, продолжают двигать шнек в направлении дистального конца трубки с одновременным его вращением вокруг продольной оси, как это показано стрелками на рис. 7. При этом за один оборот вокруг продольной оси шнек перемещается на расстояние, равное шагу t винтовой поверхности.

Благодаря такому комбинированному вращательно-поступательному движению шнека, его режущая кромка разрезает столбик ткани по спирали. Ткань размещается между витками винтовой поверхности шнека. Как только режущая кромка достигает торца дистальной части трубки, поступательное движение шнека прекращают, но вращение шнека вокруг продольной оси продолжают, по меньшей мере, еще на один полный оборот. На таком завершающем повороте шнека (без осевого движения) столбик отрезается режущей кромкой винтовой поверхности шнека от ткани железы. В итоге получают пробу ткани в виде спирально разрезанного столбика, которую извлекают из железы вместе с трубкой и шнеком. Впоследствии шнек вместе с пробой, размещенной в виде спиральной ленты между витками винтовой поверхности, извлекают из трубки, пробу отделяют от шнека и направляют на гистологическое исследование. Все этапы процедуры удается сравнительно легко контролировать с помощью УЗ-сканера.

Для осуществления гемостаза в зоне взятия образца ткани использовали светодиодный лазерный коагулятор АЛМОХ – 0,1 ЛАМН. Световод коагулятора, по диаметру меньший внутреннего диаметра наружной трубки устройства, вводят в нее и продвигают до участка забора фрагмента ткани. В дальнейшем, извлекая трубку под ультразвуковым контролем, проводят коагуляцию всего раневого канала, достигая надежного гемостаза (рис. 8).

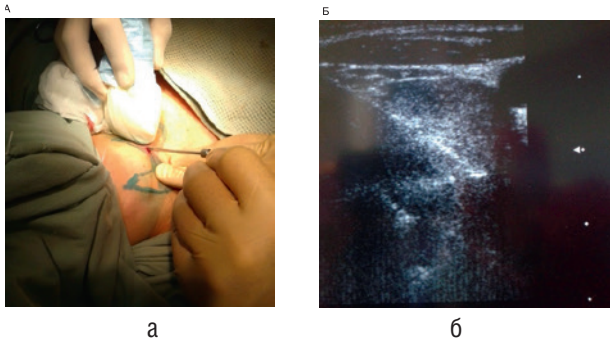


Рис. 3. а – устройство для взятия пробы ткани щитовидной железы под УЗ-контролем прокалывает мягкие ткани передней области шеи; б – устройство под УЗ-контролем вводится в ткань узла щитовидной железы

Figure 3. а – thyroid tissue biopsy device penetrates anterior neck tissues under ultrasound control; б – device inserted into thyroid tissue under ultrasound

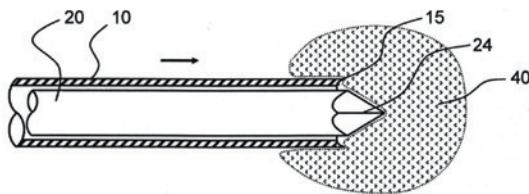


Рис. 4. Стадия проникновения устройства в составе трубки и стилета к месту взятия пробы: 10 – трубка; 15 – зубчатая режущая кромка; 20 – стилет; 24 – острый стилета; 40 – ткань узла щитовидной железы

Figure 4. Phase of getting to biopsy focus: the device is inside the tube and the stylet. 10 – tube; 15 – serrate cutting edge; 20 – screw; 24 – screw edge; 40 – thyroid nodule tissue

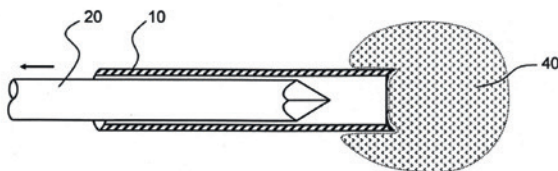


Рис. 5. Стадия изъятия стилета из трубки после достижения места взятия пробы: 10 – трубка; 20 – стилет; 40 – ткань узла щитовидной железы

Figure 5. Phase of screw taking out after sampling procedure. 10 – tube; 20 – screw; 40 – thyroid nodule tissue

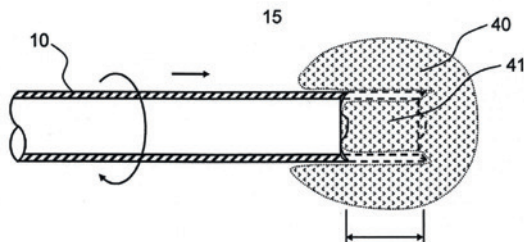


Рис. 6. Стадия вырезания пробы ткани в виде столбика с помощью трубки за счет ее вращения и продвижения в ткань щитовидной железы: 10 – трубка; 15 – зубчатая режущая кромка; 40 – ткань узла щитовидной железы; 41 – столбик ткани узла щитовидной железы

Figure 6. Phase of cutting tissue sample with the tube due to its rotation and moving further into thyroid. 10 – tube; 15 – serrate cutting edge; 40 – thyroid nodule tissue; 41 – thyroid tissue pile

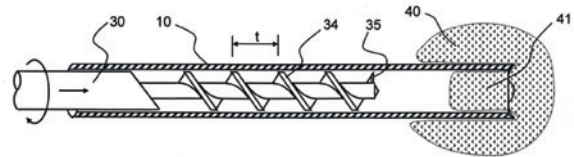


Рис. 7. Стадия забора вырезанного образца ткани из трубки, осуществляют с помощью шнека: 10 – трубка; 30 – шнек; 34 – винтовая поверхность; 35 – режущая кромка; 40 – ткань узла щитовидной железы; 41 – столбик ткани узла щитовидной железы

Figure 7. Phase of sample taking out from the tube by the screw. 10 – tube; 30 – screw; 34 – helical surface; 35 – cutting edge; 40 – thyroid nodule tissue; 41 – thyroid sample pile

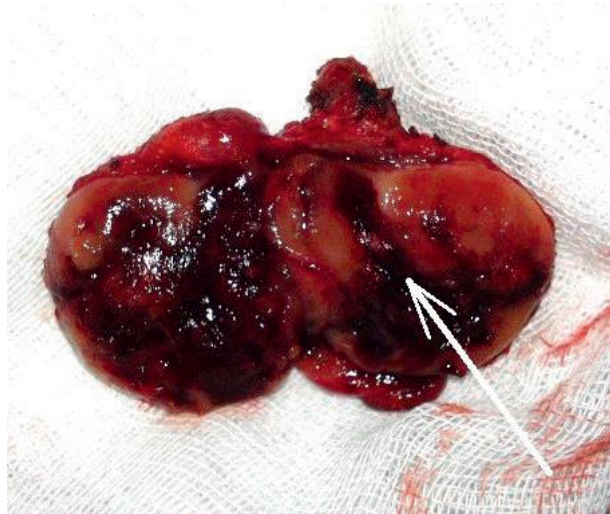


Рис. 8. Коагулированный с помощью светодиодного лазерного коагулятора раневой канал в ткани узла щитовидной железы (указан стрелкой)

Figure 8. Wound tract in thyroid nodule (arrow) coagulated via LED laser

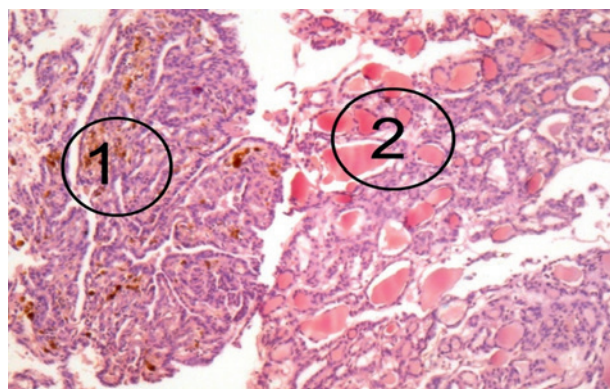


Рис. 9. Гистологический препарат №1. Под цифрой 1 обозначены папиллярные структуры, характерные для гистологической картины папиллярного рака щитовидной железы. Под цифрой 2 обозначены гипертрофированные фолликулы, характерные для гистологического строения коллоидного зоба

Figure 9. Specimen №1. 1 – papillary structures considered as papillary carcinoma. 2 – hypertrophic follicles considered as colloid goiter

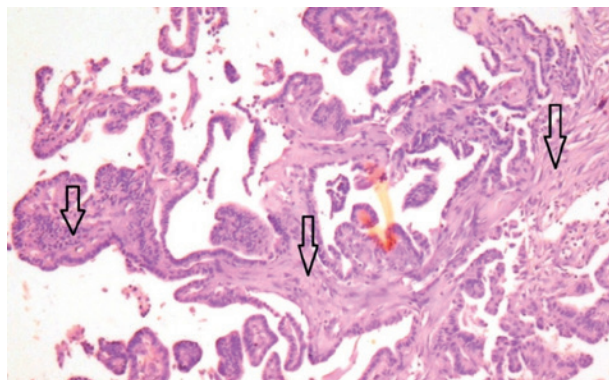


Рис. 10. Гистологический препарат №2. Стрелками обозначены папиллярные структуры, характерные для гистологической картины папиллярного рака

Figure 10. Specimen №2. Arrows – papillary structures considered as papillary carcinoma

Полученные результаты и обсуждение

При исследовании 5 гистологических препаратов у пациентов, оперированных по поводу «фолликулярной опухоли», диагноз «фолликулярная аденома» был установлен только в 1 случае (20%) при размере узла 1,0x0,5 см. В остальных случаях при значительно больших размерах узла не было получено достаточного количества ткани для точной верификации диагноза. Вероятно, это связано с тем, что степень выраженности пролиферативных изменений тиреоцитов при фолликулярной аденоме и фолликулярном раке щитовидной железы отличаются незначительно. Поэтому в большинстве случаев морфологический диагноз «фолликулярный рак» устанавливается по выявленному факту прорастания тиреоцитами капсулы узла или стенки микрососуда внутри узла, что требует гистологического исследования всей капсулы узла и микрососудов внутри него.

Таким образом, в большинстве наших наблюдений проведение трепанобиопсии узла щитовидной железы с цитологическим заключением «фолликулярная опухоль» не позволило установить точный диагноз.

В то же время, при исследовании 10 биоптатов у пациентов с цитологическим заключением «подозрение на злокачественность» диагноз папиллярного рака щитовидной железы установлен в 8 из 10 случаев (80%), что полностью совпало с данными морфологического исследования удаленного препарата в послеоперационном периоде. При микроскопическом исследовании трепанобиоптата узла щитовидной железы злокачественной природы установлено, что более точная диагностика обеспечивается за счет значительного увеличения клеточного материала и более качественной оценки в микропрепарате сосочковых структур (рис. 9, 10).

Таким образом, трепанобиопсия узлов щитовидной железы, проведенная до операции с помощью предложенного устройства, является малоинвазивной методикой получения пробы ткани щитовидной железы, достаточной для выполнения морфолого-гистологического исследования. Она позволяет надежно верифицировать морфологическую структуру узла при подозрении на наличие папиллярного рака щитовидной железы, что представлено на рисунках 9 и 10. В то же время, полученное при выполнении предлагаемой методики количество ткани узла щитовидной железы является, в большинстве случаев, недостаточным для дифференциальной диагностики фолликулярной аденомы и фолликулярного рака щитовидной железы.

Выводы

Предложенное устройство для взятия пробы ткани щитовидной железы может быть использовано в клинической практике.

При цитологическом диагнозе «подозрение на злокачественность» с помощью трепанобиопсии возможно достоверно верифицировать папиллярный рак щитовидной железы.

Получаемая с помощью трепанобиопсии проба ткани щитовидной железы не позволяет надежно дифференцировать фолликулярную аденому и злокачественный процесс.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Матяшук С.И., Найдя Ю.Н., Шелковой Е.А., Недзельская О.Н. Показания к пункционной биопсии (ТАПБ) узлов щитовидной железы. Журнал «Ліки України». 2011;157(6):61–70. Matyashuk S.I., Naidia Yu.N., Shelkovi E.A., Nedzelskaya O.N. Indications for thyroid nodules needle biopsy. «Liki Ukraini» 2011;157(6):61–70.
2. Семкина Г.В., Абдулхабилова Ф.М., Смирнова В.А., Ванушко В.Э. Терминологические и классификационные аспекты Бетестовской системы классифицирования цитологических заключений щитовидной железы. Клиническая и экспериментальная тиреологическая. 2012;8(4):18–24. Semkina G.V., Abdulkhabirova F.M., Smirnova V.A., Vanushko V.E. Term and classification aspects of Berestev system. Clinical and experimental thyroidology, 2012;8(4):18–24.
3. Пат. 2551957 РФ, МПК А 61 В 10/00, А 61 В 17/02. Устройство для взятия пробы ткани щитовидной железы / Е.М. Трунин, В.В. Татаркин, А.А. Смирнов, В.П. Шульга (РФ). № 2014118035/14; Заявлено 05.05.2014; Опубликовано 10.06.2015 Бюл. № 16. 4 с.: ил. Patent 2551957 RF, Device for thyroid biopsy. E.M. Trunin, et al. RF. Published 10.06.2015.
4. Черников Р.А., Воробьев С.Л., Слепцов И.В., Семенов А.А., Чинчук И.К., Макарьин В.А., Куляш А.Г., Успенская А.А., Тимофеева Н.И., Новохионов К.Ю., Карелина Ю.В., Федоров Е.А., Ишейская М.С., Федотов Ю.Н., Бубнов А.Н. Тонкоигольная аспирационная биопсия щитовидной железы (диагностические возможности, технические аспекты и анализ результатов применения метода). Клиническая и экспериментальная тиреологическая. 2013;9(4):31–38. Chernikov R.A., Vorobiov S.L., et al. Fine needle aspiration thyroid biopsy (diagnostic opportunities, technical aspects and application analysis). Clinical and experimental thyroidology, 2013;9(4):31–38.
5. Cibas E.S., Ali S.Z. The Bethesda System of Reporting Thyroid Pathology. Am J Clin Pathol. 2009;132:658–665.
6. Hakala T., Kholová I., Sand J., Saaristo R., Kellokumpu-Lehtinen P. A Core Needle Biopsy Provides More Malignancyspecific Results Than Fine-needle Aspiration Biopsy in Thyroid Nodules Suspicious for Malignancy. J Clin Pathol. 2013;66(12):1046–1050.
7. Nayar R., Ivanovic M. The indeterminate thyroid fine-needle aspiration: experience from an academic center using terminology similar to that proposed in the 2007 National Cancer Institute Thyroid Fine Needle Aspiration State of the Science Conference. Cancer. 2009;117:195–202.
8. Jo V.Y., Stelow E.B., Dustin S.M., Hanley K.Z. Malignancy Risk for Fine-needle Aspiration of Thyroid Lesions according to the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. Am J Clin Pathol. 2010;134(3):450–456.
9. Yang J., Schnadig V., Logrono R. et al. Fine-needle aspiration of thyroid nodules: a study of 4703 patients with histologic and clinical correlations. Cancer. 2007;111:306–15.
10. Yassa L., Cibas E.S., Benson C.B. et al. Long-term assessment of a multidisciplinary approach to thyroid nodule diagnostic evaluation. Cancer. 2007;111:508–16.

КОМБИНИРОВАННОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ФЕРМЕНТОВ И ПРОБИОТИКОВ С ЦЕЛЬЮ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИМИКРОБНОЙ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ТОНЗИЛЛИТОМ

ENZYMES AND PROBIOTICS USE FOR INCREASING ANTIBACTERIAL EFFECTIVENESS OF PHOTODYNAMIC THERAPY IN PATIENTS WITH CHRONIC TONSILLITIS

Е.В. Логунова^{1,2}, В.И. Егоров^{1,2}, А.Н. Наседкин^{1,2}, Е.В. Русанова^{1,3}

¹Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского, Москва

²Кафедра оториноларингологии, заведующий кафедрой – доктор медицинских наук, заслуженный врач РФ В.И. Егоров

³Лаборатория клинической микробиологии, руководитель – кандидат медицинских наук Е.В. Русанова

Контакты: Логунова Елена Витальевна – e-mail: mmaelena@rambler.ru, mmaelena2015@yandex.ru

E.V.Logunova^{1,2}, V.I.Egorov^{1,2}, A.N.Nasedkin^{1,2}, E.V.Rusanova^{1,3}

¹ SBIIH of Moscow region M.F.Vladimirskij regional scientific research clinical institute, Moscow

² Department of otorhinolaryngology, chairman – V.I.Egorov, MD, PhD

³ Laboratory of clinical microbiology, head – E.V.Rusanova, MD

Contacts: Logunova Elena – Laboratory of clinical microbiology, head – E.V.Rusanova, MD

Проблема резистентности микроорганизмов к антимикробным препаратам и, как следствие, проблема эффективности лечения была и остается одной из самых актуальных проблем медицины, а в оториноларингологии при лечении хронического тонзиллита она имеет первостепенное значение, т.к. заболеваемость хроническим тонзиллитом колеблется, по оценкам разных авторов, от 22,1 до 40,1% в популяции [1, 2]. В настоящее время хронический тонзиллит (ХТ) занимает одно из ведущих мест среди ЛОР-патологии. Тонзиллярная проблема на современном этапе приобретает все большую актуальность в связи с ростом тонзиллогенной патологии как местного, так и системного характера [3]. К тому же этим заболеванием в большей степени страдают пациенты трудоспособного возраста. Одним из альтернативных методов лечения ХТ в настоящее время стала рассматриваться антимикробная фотодинамическая терапия (АФДТ). В оториноларингологии АФДТ уже применяется для лечения хронического тонзиллита и его осложнений [4], а также для лечения хронического фарингита, ринитов, гнойного воспаления придаточных пазух носа, хронического среднего отита [5]. Однако работы предыдущих лет показали, что и она не всегда эффективна, особенно при наличии у пациента ХТ токсико-аллергической формы II степени (ТАФ-II) [4]. Снижению эффективности лечения ХТ способствует бесконтрольное применение антибиотиков, что приводит к появлению резистентности микроорганизмов к используемым препаратам.

Также установлено, что бактериальным популяциям как в естественных условиях обитания, так и при культивировании *in vitro* свойственно образование биопленок, т.е. организованных сообществ бактерий, обладающих уникальными биологическими свойствами. Биопленка существенно повышает толерантность микроорганизмов, внедренных в ее матрикс, к иммунной системе хозяина, антимикробным агентам и стрессам окружающей среды (например, ограничения в кислороде и питании). Эта толерантность может способствовать полной резистентности к факторам, которые могли бы легко уничтожить этих же самых микробов в случае их роста в незащищенном, планктонном состоянии [6].

Поскольку резидентные бактерии в составе биопленок устойчивы как к воздействию неспецифических и специфических факторов естественной резистентности человеческого организма, так и к действию антибактериальных препаратов, можно предположить, что формирование бактериальных биопленок в криптах небных миндалин может быть одной из основных причин хронизации и рецидивирующего течения ХТ [7]. Следовательно, возможное использование ферментов, приводящих к разрушению межклеточного матрикса биопленки, будет способствовать переходу микроорганизмов в состояние планктона, что, несомненно, повысит эффективность АФДТ.

Ключевые слова: резистентность, биопленка, антимикробная фотодинамическая терапия, ферменты, хронический тонзиллит, пробиотики.

ABSTRACT

The resistance of bacteria to antibacterial drugs and, consequently, ineffectiveness of treatment has always been a challenging problem in medicine while in otorhinolaryngology it is always of great importance concerning the treatment of chronic tonsillitis. The incidence of tonsillitis varies from 22,1 up to 40,1% in population, as estimated by different authors [1, 2].

Currently chronic tonsillitis (CT) takes one of the leading positions among all ORL diseases. Tonsillar problems become increasingly important due to the rising incidence of tonsillogenic etiology of both local and systemic nature [3]. In addition, this disease affects mostly able-bodied population. Antibacterial photodynamic therapy (APDT) is considered to be one of the alternative treatment methods

APDT is widely applied in otorhinolaryngology for the treatment of chronic tonsillitis and its complications [4], as well as for chronic pharyngitis, rhinitis, suppurative sinusitis, and chronic middle otitis treatment [5]. However, recent studies showed that it is not so effective, especially in case of stage II toxic allergic CT [4]. Uncontrolled antibiotics use followed by drug resistance contributes to reduce of treatment effectiveness.

It was also shown that bacterial populations tend to formation of biofilms, both in vivo and in vitro, which are the organized communities of bacteria with unique biological properties. Biofilm significantly increases the tolerance of microorganisms to the immune system of the owner, as well as to antibacterial drugs and environmental stresses (such as oxygen and nutritional limits). Such tolerance may facilitate the total resistance to the factors which could be detrimental for unprotected microorganisms [6].

Since resident bacteria in biofilms are so resistant both to specific and non-specific factors of human organism and to antibacterial drugs, it can be assumed that the formation of bacterial biofilms in the crypts of the tonsils can be a major cause of chronic and recurrent tonsillitis [7]. Therefore, possible use of enzymes destroying intercellular matrix of biofilm will facilitate the transition of bacteria to their plankton state which undoubtedly will increase the effectiveness of APDT.

Key words: resistance, biofilm, antibacterial photodynamic therapy, enzymes, chronic tonsillitis, probiotics.

Введение

Хронический тонзиллит (ХТ) – многофакторный иммунопатологический процесс, сопровождающийся угнетением неспецифической естественной резистентности организма, нарушением гуморального и клеточного звеньев общего и местного иммунитета [8–10]. Одним из наиболее эффективных методов лечения ХТ в настоящее время является антимикробная фотодинамическая терапия (АФДТ), а превентивное использование ферментов, разрушающих межклеточный матрикс биопленки, способствует переходу микроорганизмов в состояние планктона, что, несомненно, повышает эффективность АФДТ.

В настоящее время показана эффективность иммунобиологических препаратов в местной терапии заболеваний ротоглотки [11–13]. В частности, для этого успешно применяют пробиотики, изучение влияния которых на микрофлору небных миндалин при лечении хронического тонзиллита является перспективным направлением [14–16].

Цель

Повышение эффективности антимикробной фотодинамической терапии больных с различными формами ХТ путем превентивного использования литических ферментов и последующего назначения пробиотиков.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 124 человека (76 женщин, 48 мужчин) в возрасте от 18 до 67 лет, страдающих различными формами ХТ. Количество пациентов основной группы, получивших лечение методом АФДТ, составило 74% (92 человека: 55 женщин и 37 мужчин). В контрольной группе пациенты получали традиционный курс консервативного лечения – 26% (33 человека: 18 женщин и 15 мужчин). По данным наших наблюдений, у всех женщин контрольной и основной групп (68 человек) ХТ впервые был диагностирован в возрасте 18–24 лет, а у мужчин (59 человек) – в возрасте 15–18 лет.

Диагноз пациентам с простой формой ХТ (49 человек) выставляли при наличии местных признаков заболевания и обострений в виде ангин в анамнезе. Пациентам, страдающим простой формой ХТ, присущи следующие местные признаки: жидкий гной или казеозно-гнойные пробки в лакунах миндалин (могут быть с запахом); миндалины у взрослых чаще небольшие, могут быть гладкими или с разрыхленной поверхностью; стойкая гиперемия краев небных дужек (признак Гизе); отечны края верхних отделов небных дужек (признак Зака); валикообразно утолщенные края передних небных дужек (признак Преображенского); сращение и спайки миндалин с дужками и треугольной складкой; увеличение отдельных регионарных лимфатических узлов, иногда болезненных при пальпации (при отсутствии других очагов инфекции в этом регионе). К сопутствующим заболеваниям относят те, которые не имеют единой инфекционной основы с ХТ, патогенетическая связь через общую и местную реактивность.

Токсико-аллергическую форму ХТ I степени (ТАФ-I) (57 человек) диагностировали при наличии признаков простой формы и токсико-аллергических проявлений (периодический субфебрилитет, тонзиллогенная интоксикация, шейный лимфаденит, периодические боли в суставах, функциональные нарушения со стороны сердца, не определяющиеся при объективном исследовании). Сопутствующие заболевания такие же, как при простой форме. К ним относятся те, которые не имеют единой этиологической основы с ХТ и протекают как отдельные самостоятельные заболевания. Однако ХТ через общую реактивность организма отягощает сопутствующие заболевания. И, наоборот, эти заболевания неблагоприятно отражаются на течении ХТ. К сопутствующим заболеваниям относятся, например, гипертоническая болезнь, гипертиреоз, сахарный диабет, туберкулез, эпилепсия, болезни желудочно-кишечного тракта и др.

При наличии у пациента сопряженных заболеваний или более выраженных токсико-аллергических явлений, а также функциональных нарушений внутренних органов инфекционного характера, диагностировали токсико-аллергическую форму ХТ II степени (ТАФ-II). Для ТАФ-II характерны следующие клинические признаки: периодические функциональные нарушения сердечной деятельности (больной предъявляет жалобы,

регистрируются нарушения на ЭКГ); сердцебиение, нарушения сердечного ритма; боли в области сердца или суставах бывают как во время ангины, так и вне обострения ХТ; субфебрильная температура тела (может быть длительной); функциональные нарушения инфекционной природы в работе почек, сердца, сосудистой системы, суставов, печени и других органов и систем, регистрируемые клинически и с помощью лабораторных методов. Сопутствующие заболевания могут быть такими же, как при простой форме (не связаны с инфекцией). Сопряженные заболевания имеют с ХТ общие инфекционные причины. Местные заболевания: паратонзиллярный абсцесс; парафарингит. Общие заболевания: острый и хронический (нередко с завалуированной симптоматикой) тонзиллогенный сепсис; ревматизм; артрит; приобретенные пороки сердца; инфекционно-аллергической природы заболевания мочевыделительной системы, суставов и других органов и систем.

При осмотре всех пациентов мы оценивали состояние слизистой оболочки полости рта, цвет небных дужек, величину и структуру небных миндалин, характер содержимого небных миндалин, а также состояние регионарных лимфатических узлов. Диагноз устанавливали на основании жалоб больного, анамнеза, данных клинического и лабораторного обследования, наличия сочетанных или сопряженных заболеваний.

По способу проведенной нами терапии ХТ все пациенты были разделены на три группы.

I группа, контрольная – 32 пациента, получавших консервативную традиционную терапию, в которой все пациенты были разделены на 3 подгруппы в зависимости от формы ХТ:

1а) пациенты, страдающие простой формой ХТ, 10 человек (8 женщин, 2 мужчин);

1б) пациенты с ТАФ-I ХТ, 17 человек (11 женщин, 6 мужчин);

1в) пациенты с ТАФ-II ХТ, 5 человек (2 женщины, 3 мужчин).

Всем больным контрольной группы ранее проводили консервативное лечение – промывание лакун небных миндалин по Н.В. Белоголовому различными антисептическими средствами (8–10 сеансов), на фоне которых пациенты получали физиотерапевтическое лечение (лазеротерапию области регионарных лимфатических узлов; ультрафиолетовое облучение задней стенки глотки; ультразвук на область регионарных лимфатических узлов, тубус-кварц и др.), местную и общую противовоспалительную терапию. Длительность эффекта от такого лечения у пациентов контрольной группы сохранялась от 0 до 6 месяцев.

При этом пациенты с ТАФ-II ХТ, которые вошли в контрольную группу, воздерживались от тонзиллэктомии и лечились консервативно в связи с наличием у них тяжелой сопутствующей патологии (аутоиммунная тромбоцитопения, декомпенсированный сахарный диабет с полинейропатией, ишемическая болезнь сердца, артроз тазобедренных суставов и т.п.).

Все пациенты II группы – 45 человек с ХТ, получивших АФДТ в комплексе с лидазой, также были разделены на 3 подгруппы: 2а) пациенты, страдающие простой формой ХТ, 18 человек (11 женщин, 7 мужчин);

2б) пациенты, страдающие ТАФ-I ХТ, 21 человек (12 женщин, 9 мужчин);

2в) пациенты, страдающие ТАФ-II ХТ – 6 человек (2 женщины, 4 мужчин).

Подобным образом все пациенты III группы – 47 человек с ХТ, получивших АФДТ в комплексе с лидазой и пробиотиком, были разделены на 3 подгруппы:

3а) пациенты, страдающие простой формой ХТ, 21 человек (15 женщин, 6 мужчин);

3б) пациенты, страдающие ТАФ-I ХТ, 19 человек (12 женщин, 7 мужчин);

3в) пациенты, страдающие ТАФ-II ХТ, 7 человек (3 женщины, 4 мужчин).

Распределение больных по группам лечения осуществляли случайным образом. Катамнез во всех группах больных составлял 6–12 месяцев. Исследование проводили на базе ЛОР-клиники, консультативно-диагностического отделения и лаборатории клинической микробиологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

Микробиологическое исследование содержимого лакун небных миндалин произведено у больных всех трех групп. Забранный материал в сухой стерильной пробирке в течение часа доставляли в лабораторию, где проводили определение вида микроорганизмов, их титр и чувствительность к антибактериальным препаратам. Процент обсемененности проб клинического материала рассчитывали как отношение количества выделенных культур к количеству проб с ростом (табл. 1).

Результаты микробиологического исследования у всех наблюдавшихся нами больных были схожими – из лакун небных миндалин были выделены стрептококки группы *Viridians*, *Neisseria spp.*, *S. aureus*, *S. группы D*, *Enterococcus spp.*, *Enterobacteriaceae* и *Candida albicans*. Средняя концентрация

Таблица 1. Процентное содержание титра микрофлоры лакун небных миндалин у пациентов с различными формами хронического тонзиллита до лечения

Table 1. Percentage of tonsillar crypts microflora titer in patients with various forms of chronic tonsillitis before treatment

Состав микрофлоры <i>Microflora composition</i>	Группы пациентов <i>Groups of patients</i>								
	I группа (N=32) <i>I group</i>			II группа (N=45) <i>II group</i>			III группа (N=47) <i>III group</i>		
	Простая форма (n=10) <i>Simple form</i>	ТАФ-I (n=17)	ТАФ-II (n=5)	Простая форма (n=18) <i>Simple form</i>	ТАФ-I (n=21)	ТАФ-II (n=6)	Простая форма (n=21) <i>Simple form</i>	ТАФ-I (n=19)	ТАФ-II (n=7)
<i>S. Viridans</i>	33	25	8	35	18	12	37	16	10,5
<i>Neisseria spp.</i>	25	25	17	23	12	6	26	10,5	10,5
<i>Enterococcus</i>	17	17	8	23	18	12	26	10,5	10,5
<i>Enterobacter</i>	17	17	17	23	12	12	21	16	10,5
<i>S. aureus</i>	25	17	25	29	18	18	21	16	16
<i>C. albicans</i>	17	17	17	23	12	18	21	10,5	10

Достоверных различий процентного содержания высеваемой микрофлоры из лакун небных миндалин у пациентов разных терапевтических групп обнаружено не было.

There was no significant differences between the groups in terms of percentage of tonsillar microflora.

Таблица 2. Изменение титра микроорганизмов биопленок (КОЕ/мл) после воздействия на них различными ферментами в эксперименте

Table 2. Change in microorganisms from biofilms titer (unit/ml) after experimental enzymes affecting

Ферменты Enzymes	Концентрация микроорганизмов биопленки, КОЕ/мл Concentration of biofilm microorganisms, unit/ml		
	<i>S. aureus</i>	Enterococcus spp. + CNS	<i>S. группы D</i> <i>S. of group D</i>
Контроль Control	$1,76 \times 10^8$ ($1,2 \times 10^8$)	$2,8 \times 10^6$ ($1,4 \times 10^6$)	$1,9 \times 10^6$ ($1,8 \times 10^6$)
Трипсин Trypsin	$1,3 \times 10^8$ ($1,2 \times 10^8$)	$2,0 \times 10^6$ ($1,8 \times 10^6$)	$1,7 \times 10^6$ ($1,4 \times 10^6$)
Рибонуклеаза Ribonuclease	$1,8 \times 10^8$ ($1,6 \times 10^8$)	$2,7 \times 10^6$ ($2,1 \times 10^6$)	$1,8 \times 10^6$ ($1,6 \times 10^6$)
Лидаза Lidasa	$4,6 \times 10^5$ ($2,4 \times 10^5$)*	$1,8 \times 10^4$ ($1,6 \times 10^4$)*	$3,2 \times 10^3$ ($2,4 \times 10^3$)*

* – достоверность различий ($p < 0,05$)* – statistically significant ($p < 0,05$)

составила $5,2 \pm 10^7 \pm 2,7 \times 10^7$ КОЕ/мл. Микробиологический материал, полученный со слизистых оболочек небных миндалин у пациентов, страдавших различными формами ХТ, обладал высокой степенью пленкообразования, что было отмечено при микроскопическом исследовании.

В дальнейшем, с учетом полученных микробиологических данных, была проведена экспериментальная работа по изучению действия ферментов (трипсин (лиофилизат для приготовления раствора для инъекций и местного применения, рег. №: ЛС-000403 от 05.05.10, Россия), лидаза (лиофилизат для приготовления раствора для инъекций и местного применения 64 МЕ, рег. №: Р N000820/01 от 22.10.09), рибонуклеаза (лиофилизат для приготовления раствора для инъекций и местного применения, рег. № ЛС-000391)) на зрелые бактериальные биопленки, сформированные монокультурами и их ассоциациями.

Работы выполнялись с предварительно выращенными биопленками в 96-луночных планшетах следующим образом: в первой группе культур на биопленки воздействовали ферментами, разведенными в терапевтической концентрации; во второй группе ферменты не использовались (контроль). По окончании периода инкубации лунки промывали физиологическим раствором 3 раза и из лунок планшета стерильным тампоном брали мазок. Микроорганизмы высевали на кровяной агар и через 12 часов производили подсчет колоний.

Все используемые ферменты были приготовлены в жидком виде в концентрации, рекомендуемой инструкцией. По истечении 10 минут воздействия фермента биопленки оставались без изменений, через 20 минут – определялось краевое фрагментирование матрикса, через 40 минут – вся биопленка при микроскопировании была разделена на фрагменты, через 60 минут – биопленка эмульгировалась. Эффективность разрушения матрикса определяли по концентрации микроорганизмов, оставшихся в лунке планшета, по отношению к таковым результатам в группе контроля, где воздействия ферментов не было.

Сравнительный анализ результатов показал, что трипсин и рибонуклеаза за 60 минут воздействия практически не разрушали бактериальные биопленки, сформированные монокультурами. Титр микроорганизмов в опытных и контрольных образцах был одинаков и составил от 10^6 до 10^8 КОЕ/мл. Подобный результат был получен и после воздействия этих ферментов на биопленки, сформированные ассоциациями коагулазонегативных стафилококков в одном случае с энтерококками, а в другом – со стрептококками группы D. Однако после воздействия лидазы в тех же условиях концентрация микробных клеток снижалась в 100–1000 раз (табл. 2).

Как видно из таблицы 2, после воздействия лидазы на биопленки трипсина и рибонуклеазы значения титра микроорганизмов, образующих биопленки, не изменились, а после воздействия лидазы эти значения снизились в 100 и более раз в сравнении с исходными.

Таким образом, для разрушения бактериальной биопленки, сформированной наиболее часто встречающимися ассоциациями микроорганизмов, эффективным ферментом оказалась лидаза. Этот факт и послужил обоснованием в выборе данного препарата для проведения клинической части нашей работы.

В условиях клиники пациенты I группы получали только консервативное лечение ХТ (промывание лакун небных миндалин, антибактериальную терапию, физиолечение и др.). Пациентам II группы была проведена АФДТ, которую осуществляли по методике, разработанной в клинике оториноларингологии МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (фотосенсибилизатор (ФС) «Радахлорин», 0,35% раствор для внутривенного введения (ОГУП «Челябинская областная станция переливания крови», регистрационное удостоверение ЛС-001868 от 04.08.06) и лазер «Лакта-Милон», длина волны излучения 662 нм, мощность до 2,5 Вт (ООО «МИЛОН ЛАЗЕР», Санкт-Петербург, регистрационное удостоверение № ФС 02262003/2932-06 от 06 марта 2006). Пациентам III группы также была выполнена АФДТ, но предварительно, в целях разрушения межклеточного матрикса биопленок, перед введением ФС в лакуны небных миндалин при помощи канюли вводили фермент лидазу по 1–2 капли, повторяя введение 34 раза (64 ЕД в 10 мл 0,9% физиологического раствора на 2 небные миндалины). Время воздействия фермента соответствовало экспериментально установленным 50–60 мин. После этого лакуны промывали 0,9% физиологическим раствором и вводили ФС при помощи канюли по 1–2 капли в каждую лакуну, повторяя введение 2–3 раза. Количество введенного ФС составило от 2 мл до 5 мл на обе миндалины. Через 50–60 минут остатки ФС удаляли путем полоскания полости рта физиологическим раствором (для исключения эффекта экранирования). В завершение проводили процедуру фотодинамического воздействия. После проведенной АФДТ пациентам III группы назначался пробиотик Флорин Форте (код EAN: 4600561030339, № ЛС-002119, 2011-10-24, Россия) – порошок, содержащий бифидобактерии, сорбированные на активированном угле не менее 50 млн (5×10^7) КОЕ и лактобактерии не менее 50 млн (5×10^7) КОЕ, вспомогательное вещество (лактозы моногидрат – до 0,85 г). Пациент использовал данный пробиотик как для полоскания ротоглотки, так и для приема внутрь – по 2 пакетика 3 раза в день в течение 10 дней с периодичностью 1 раз в месяц.

Микробиологический контроль осуществляли на 5, 12, 24-е сутки после АФДТ и через 6–9 месяцев.

Результаты и обсуждение

У пациентов I группы (контроль) после проведенного консервативного лечения частота рецидивов в последующие 6–9 месяцев осталась прежней (1–2 обострения ХТ за 3–4 месяца). Мезофарингоскопия выявляла незначительное уменьшение гиперемии слизистой оболочки небных миндалин и небных дужек. Перечень высеваемой микрофлоры небных миндалин на 5, 9 и 12-е сутки остался прежним, но концентрация выделенных микроорганизмов снизилась в 10–100 раз. Через 7 месяцев у всех пациентов проявления ХТ, количество и состав микрофлоры вернулись на прежний уровень.

У пациентов II группы на 5, 9 и 12-е сутки после АФДТ отмечали положительную динамику, характеризующуюся отсутствием выраженных признаков воспаления, что коррелировало со значительным снижением частоты встречаемости и концентрации выделенных микроорганизмов на 2 порядка. Через 7–9 месяцев после АФДТ у всех пациентов результаты мезофарингоскопии указывали на отсутствие гиперемии слизистой оболочки небных миндалин, уменьшение валикообразного утолщения передних небных дужек, исчезновение явлений шейного лимфаденита и отсутствие казеозных пробок, а микробиологические результаты характеризовались выделением стрептококков группы *Viridians* 10^6 КОЕ/мл, стрептококков группы D и *Candida albicans* в концентрации 10^3 КОЕ/мл.

У пациентов III группы после лечения методом АФДТ в комплексе с лидазой на 5–9-е сутки сохранялась только умеренная гиперемия слизистой оболочки небных миндалин, к 12-м суткам было отмечено полное купирование реактивных явлений, отсутствие запаха изо рта и наличия казеозных пробок, уменьшение признаков воспаления шейных регионарных лимфатических

узлов. Микробиологическое исследование показало наличие на слизистой оболочке стрептококков группы *Viridians* и *Neisseria spp.* в концентрации 10^5 – 10^6 КОЕ/мл, которые являются стабилизатором данной экониши, и отсутствие условных патогенов (*S. aureus*, *Candida albicans*). Клиническая картина в последующие 8–9 месяцев у всех пациентов III группы после АФДТ оставалась прежней.

Пятеро пациентов из III группы, страдавшие ХТ ТАФ-II, после проведенной АФДТ в последующие 6–8 месяцев отметили явное улучшение общего самочувствия: температура тела нормализовалась, обострения ХТ не повторялись, запах изо рта и казеозные пробки исчезли, исчезла боль в крупных и мелких суставах, улучшились все лабораторные показатели, в т.ч. антистрептолизин-О, ревматоидный фактор, С-реактивный белок. При мезофарингоскопии у них было отмечено уменьшение отечности в области угла между небо-язычной и небо-глоточной дужками и гиперемии слизистой оболочки небных миндалин. Отмечали уменьшение валикообразного утолщения передних небных дужек в размерах и снижение количества и размеров казеозных пробок и запаха изо рта. У двух пациентов, страдающих хроническим гломерулонефритом, в последующие 9 месяцев после АФДТ рецидивов почечного заболевания не возникло.

У всех пациентов из I и у двух пациентов из II группы, страдавших ХТ ТАФ-II, жалобы, клинические проявления и микробиологический пейзаж после АФДТ оставались без изменений. В последующие 5–6 месяцев ввиду неэффективности АФДТ им была выполнена тонзиллэктомия. Двум пациентам из III группы, страдающим ХТ ТАФ-II и прошедшим курс лечения методом АФДТ в комплексе с лидазой и пробиотиком, в последующем была выполнена тонзиллэктомия в связи с продолжавшимися обострениями ХТ и рецидивами сопряженных заболеваний (табл. 3).

Данные из табл. 3 показывают, что частота обострений ХТ у пациентов III группы была значительно меньше, чем у пациен-

Таблица 3. Клинические признаки у пациентов с различными формами хронического тонзиллита после лечения, %
Table 3. Clinical features of various forms of chronic tonsillitis after treatment, %

Клинические проявления <i>Clinical features</i>	Группы пациентов <i>Groups of patients</i>								
	I группа (N=32) <i>I group</i>			II группа (N=45) <i>II group</i>			III группа (N=47) <i>III group</i>		
	Простая форма (N=10) <i>Simple form</i>	ТАФ-I (N=17)	ТАФ-II (N=5)	Простая форма (N=18) <i>Simple form</i>	ТАФ-I (N=21)	ТАФ-II (N=6)	Простая форма (N=21) <i>Simple form</i>	ТАФ-I (N=19)	ТАФ-II (N=7)
Обострения ХТ <i>Recrudescence CT</i>	100	100	100	13*	20*	50*	0*	0*	25*
Шейный лимфаденит <i>Cervical lymphadenitis</i>	80	100	100	13*	20*	50*	0*	0*	0*
Обострение сопряженных заболеваний <i>Recrudescence concomitant diseases</i>	0	0	100	0	0	75	0	0**	50*
Субфебрилитет <i>Low fever</i>	0	100	100	0	20*	50*	0	0*	25*
Гиперемия небных дужек <i>Flushing palate pillar</i>	100	100	100	0*	0*	75	0*	0*	25*
Утолщение передних небных дужек <i>Thickened palate pillar</i>	100	100	100	0*	0*	75	0*	0*	50*
Болезненность в суставах <i>Soreness in joints</i>	100	100	100	0*	0*	75	0*	0*	25*
Запах изо рта, отхождение казеозных пробок <i>Halitosis, caseous discharge</i>	100	100	100	0*	20*	50*	0*	0*	25*

* – достоверные различия по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$)

* – statistically significant comparing to control group ($p < 0,05$)

тов I и II групп, соответственно проведение АФДТ в комплексе с лизазой повышает эффективность проведенного лечения.

Результаты проведенных нами микробиологических и клинических исследований указывают на возможность повышения эффективности АФДТ ХТ путем превентивного воздействия ферментом (лизазой) на слизистую оболочку небных миндалин, что способствует разрушению межклеточного матрикса биопленки и снижению ее резистентности к фотодинамическому воздействию.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Цветков Э.А., Науменко Н.Н. Лимфоэпителиальное глоточное кольцо в иммунной системе организма. *Российская оториноларингология*. 2003;3:7–14. Tzvetkov E.A., Naumenko N.N. *Lymphoepithelial pharyngeal ring in immune system. Russian otorhinolaryngology*. 2003;3:7–14.
2. Пальчун В.Т., Господарь М.А., Колокольчикова Е.Г. и соавт. Морфологическое радиоавтографическое исследование небных миндалин при хроническом тонзиллите и у здорового человека. *Вестн. оториноларингологии*. 2006;2:4–7. Palchun V.T. et al. *Morphological radioautographic examination of palate tonsils in chronic tonsillitis and in healthy people. Bull. otorhinolaryng*. 2006;2:4–7.
3. Крюков А.И., Лучишева Ю.В., Баландин А.В., Димова А.Д. Рациональная антибиотикотерапия при ангине и хроническом тонзиллите. *Consilium medicum*. 2005;7(4):297–300. Kryukov A.I. et al. *Rational antibacterial therapy of angina and chronic tonsillitis. Consilium medicum*. 2005;7(4):297–300.
4. Пыхтеева Е.Н. Фотодинамическая терапия в лечении хронического тонзиллита, дисс. ... канд. мед. наук. М., 2008. Pыхtееva E.N. *Photodynamic therapy in the treatment of chronic tonsillitis. Diss.cand. med.sci. M.*, 2008.
5. Залевский И.Д., Решетников А.В. Фотодинамическая терапия в оториноларингологии. М.: Медицина, 2008. Zalevskij I.D., Reshetnikov A.V. *Photodynamic therapy in otorhinolaryngology. M.: Medicine*, 2008.
6. Costerton J.W. *Microbial biofilms Ann. Rev. Microbiol.* 1995;49:711–745.
7. Крюков А.И., Товмасян А.С., Жуховицкий В.Г. Роль микрофлоры в этиологии хронического тонзиллита. *Вестник оториноларингологии*. 2010;3:4–6. Kryukov A.I. et al. *Role of microflora in chronic tonsillitis etiology. Bull. otorhinolaryng*. 2010;3:4–6.
8. Дмитриева И.А. Клинико-иммуноморфологическая оценка эффективности лечения хронического тонзиллита антисептическими препаратами: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2007. Dmitrieva I.A. *Clinical and immunomorphological evaluation of effectiveness of chronic tonsillitis treatment with antiseptics. Autoref. diss. cand. med.sci. SPb.*, 2007.
9. Пащнин А.Н., Петренко В.М., Дмитриева И.А. Клинико-иммуноморфологическая оценка эффективности лечения хронического тонзиллита препаратом мирамистин в различных концентрациях. *Российская оториноларингология*. 2007;4:27–34. Pazshinin A.N. et al. *Clinical and immunomorphological evaluation of treatment effectiveness with various concentrations of miramistin in chronic tonsillitis patients. Russian otorhinolaryng*. 2007;4:27–34.
10. Солдатов И.Б. Хронический неспецифический тонзиллит: руководство по оториноларингологии. М.: Медицина, 1997. С. 348–353. Soldatov I.B. *Chronic non-specific tonsillitis: guidelines in otorhinolaryngology. M.: Medicine*, 1997. P. 348–353.
11. Гарашенко Т.И., Богомилский М.Р. Топические бактериальные лизаты в профилактике воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей у детей. *Фарматека*. 2002;11:49–53. Garaschenko T.I., Bogomilskij M.R. *Topic bacterial lysates for upper respiratory tract inflammation prophylaxis in children. Pharmateka*. 2002;11:49–53.
12. Кондракова О.А., Ещина А.С., Дмитриева Н.Ф. и соавт. Чувствительность бета-гемолитических стрептококков к антибиотикам и альтернативным препаратам. *Антибиот. и химиотер.* 1998;43(7):26–30. Kondrakova O.A. et al. *Sensitivity of beta-hemolytic streptococci to antibiotics and alternative drugs. Antibiot. and chemother.* 1998;43(7):26–30.
13. Полякова Т.С., Магомедов М.М., Артемьев М.Е. и др. Новый подход к лечению хронических заболеваний глотки. *Лечащий врач*. 2002;4:64–65. Polyakova T.S. et al. *New approach towards chronic pharyngeal diseases treatment. Doctor*. 2002;4:64–65.
14. Руш К., Руш Ф. Микробиологическая терапия. Теоретические основы и практическое применение. Пер. с нем. М.: Арнебия, 2003. С. 97–103. Rush K., Rush F. *Microbiological therapy. Theoretic basis and practical application. Transl. from german. M.: Arnebia*, 2003. P. 97–103.
15. Tagg J.R., Dierksen K.P. *Trends Biotechnol.* 2003;21(5):217–223.
16. Tagg J.R. Prevention of streptococcal pharyngitis by anti-Streptococcus pyogenes bacteriocin-like inhibitory substances (BLIS) produced by *Streptococcus salivarius*. *Indian J Med Res*. 2004;119:13–16.

ЭВОЛЮЦИЯ ХИРУРГИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ГОЛОСОВОЙ ФУНКЦИИ ПОСЛЕ ЛАРИНГЭКТОМИИ

EVOLUTION OF SURGICAL METHODS OF VOCAL FUNCTION RESTORATION AFTER LARYNGECTOMY

Л.Г. Кожанов¹, А.М. Сдвижков¹, И.В. Решетов⁴, А.И. Крюков^{2,3}, А.Л. Кожанов³

¹Онкологический клинический диспансер №1 Департамента здравоохранения г. Москвы

²Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии имени Л.И. Свержевского Департамента здравоохранения г. Москвы

³Кафедра оториноларингологии лечебного факультета РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

⁴Научно-клинический и образовательный центр пластической хирургии Первого медицинского государственного университета имени И.М. Сеченова, Москва

Контакты: Кожанов Андрей Леонидович – e-mail: kojanov_a@mail.ru

L.G. Kozhanov¹, A.M. Sdvizhkov¹, I.V. Reshetov⁴, A.I. Kryukov^{2,3}, A.L. Kozhanov³

¹*Oncological clinical dispensary №1, Healthcare department, Moscow*

²*L.I. Sverzhetskij scientific research clinical institute of otorhinolaryngology, Moscow*

³*N.I. Pirogov Russian scientific research medical university, otorhinolaryngology department, Moscow*

⁴*I.M. Sechenov 1st medical state university, scientific research and educational center of plastic surgery, Moscow*

Contacts: Kozhanov Andrey – e-mail: kojanov_a@mail.ru

Несмотря на широкие возможности современной диагностики, большинство больных раком гортани (60–70%) начинают лечение в III и IV стадиях заболевания. При местно-распространенных опухолях гортани проводится, как правило, комбинированное лечение с выполнением ларингэктомии с пред- или послеоперационным облучением. В настоящее время разработаны хирургические методы восстановления голоса после полного удаления гортани, основанные на принципе шунтирования, т.е. создания соустья между глоткой и трахеей, пищеводом и трахеей.

Трахеопищеводное шунтирование получило развитие в 2 аспектах: формирование шунта за счет аутоканей, протезирование трахеопищеводного шунта. За последние 25 лет в нашей стране применяются различные протезы для восстановления голосовой функции после полного удаления гортани. Наш опыт основан на применении хирургических методов восстановления голоса после полного удаления гортани у 229 больных: формирование шунта за счет аутоканей у 140 человек, трахеопищеводное шунтирование с применением отечественных голосовых протезов у 89 больных.

Одномоментное трахеопищеводное шунтирование выполнено у 204 человек, отсроченное – у 25. С целью повышения эффективности методики восстановления голоса с трахеопищеводным шунтированием и эндопротезированием нами разработан алгоритм ведения этих больных. На основании проведенных исследований установлено, что проведение комбинированного лечения местно-распространенных опухолей гортани с выполнением ларингэктомии с трахеопищеводным шунтированием не ухудшает онкологические результаты, и пятилетняя выживаемость составляет 47,6%. Применение отечественных голосовых протезов позволяет восстановить защитную и голосовую функции у 95,5% больных.

Ключевые слова: ларингэктомия, рак гортани, трахеопищеводное шунтирование, эндопротезирование, голосовые протезы.

ABSTRACT

Despite the wide opportunities of modern diagnostics, most of laryngeal cancer patients start their treatment having III or IV stages of disease. Combined treatment with laryngectomy and pre- or postoperative radiotherapy is an appropriate option for locally advanced tumors. Effective surgical methods of vocal function restoration are based on shunting principle, i.e. making an anastomosis between pharynx and trachea, esophagus and trachea. Tracheoesophageal anastomosis had been developed in two aspects: shunt formation from autologous tissues and tracheoesophageal shunt prosthesis. Various prosthetic devices for vocal function restoration after laryngectomy were developed within the last 25 years in our country. Our experience is based on the use of the surgical treatment in 229 patients: autologous shunt formation in 140 of them, and tracheoesophageal shunting with prosthetic devices setting in 89 patients.

Single-step tracheoesophageal shunting was performed in 204 patients while 25 had delayed shunting. With the aim of more effective voice restoration we developed an algorithm of patients' treatment and control. We found out that combined treatment of locally advanced tumors with laryngectomy and tracheoesophageal shunting does not worsen the results, and the overall survival at 5 years is about 47,6%. National prosthetic devices allow for vocal function restoration in 95,5% of patients.

Key words: laryngectomy, laryngeal cancer, tracheoesophageal shunting, endoprosthesis, vocal prosthetic devices.

Рак гортани занимает 2,5–5% в общей структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями. За последние 10 лет установлено снижение заболеваемости раком данной локализации у мужчин на 2,8% и прирост заболеваемости на 18,2% у женщин. Уровень заболеваемости раком гортани в настоящее время составляет 4,6:100 000 населения [1]. Несмотря на широкие возможности современной диагностики, большинство больных раком гортани (60–70%) начинают лечение в III и IV стадиях заболевания [1–6]. В настоящее время в России на учете состоят более 25 тыс. больных, страдающих раком гортани, причем ежегодно в восстановлении голосовой функции нуждаются более 2500 человек [5–7].

При местно-распространенных опухолях гортани проводится, как правило, комбинированное лечение с выполнением ларингэктомии с пред- или послеоперационным облучением. Эта операция приводит к инвалидизации, нарушая все функции органа. Дыхательная функция осуществляется через концевую трахеостому [2–20, 23, 24–37].

Важнейшим аспектом после этой операции является реабилитация голосовой функции, которая может быть восстановлена с помощью логопедических методик, голосообразующих аппаратов и реконструктивно-пластических операций [6–10, 21].

Для выбора метода восстановления голосовой функции необходимо учитывать желание больного, проведенное лечение, объем оперативного вмешательства, состояние нервной, сердечно-легочной систем и сопутствующие заболевания.

Основным принципом восстановления голоса после ларингэктомии является индивидуальный подход к каждому больному и выбор им метода реабилитации. Однако наиболее предпочтительным вариантом является овладение больным всеми тремя методиками восстановления голоса и их использование в зависимости от обстоятельств.

Разработанные в настоящее время хирургические методы восстановления голоса после полного удаления гортани основаны на принципе шунтирования, т.е. создания соустья между глоткой и трахеей, пищеводом и трахеей [4–35].

Трахеоглоточное шунтирование не получило дальнейшего развития, так как операция предусматривает сохранение первого кольца трахеи и не совсем адекватна в онкологическом плане при местно-распространенных опухолях гортани. Кроме того, у этой группы больных значительно страдала функция защиты, что сопровождалось аспирацией слюны и пищи в легкие [9].

Трахеопищеводное шунтирование получило развитие в 2 аспектах: формирование шунта за счет аутоканей, протезирование трахеопищеводного шунта [4, 6, 9, 21].

Разработка операций трахеопищеводного шунтирования за счет аутоканей была направлена на формирование защитного клапанного механизма. Методика формирования шунта и создания клапана из слизистой оболочки пищевода была разработана В.О. Ольшанским с соавт. (патент 1125805, 1986 г.). Эта операция позволяла восстановить голосовую функцию после ларингэктомии у 86,2% больных, защитную – у 71,7%. Умеренно-выраженные нарушения функции защиты, ограничивающиеся применением консервативной терапии, возникли у 23,3% больных, значительные нарушения, потребовавшие хирургической коррекции шунта, – у 5% больных [37].

Нарушения функции защиты трахеопищеводного шунта почти у 30% больных указали на необходимость создания шунта и клапана со стабильными размерами, т.е. голосового протеза [9].

За последние 25 лет в нашей стране применяются различные протезы для восстановления голосовой функции после полного удаления гортани [6, 7, 9, 10]. Известно, что первый голосовой протез был разработан американскими учеными Singer-Bloom (1980). Он представлял собой полую силиконовую трубку 5–6 мм диаметром различной длины с клапаном на одном конце. Недостатками этого протеза являлись плохая фиксация и высокое аэродинамическое сопротивление [9].

Другую конструкцию протеза предложил Panje (1981) в виде поллой силиконовой трубки с двумя фланцами и клапаном в области трахеопищеводного шунта. Несмотря на хорошую фиксацию, его применение было ограничено ввиду высокого сопротивления воздушного потока. Кроме того, были разработаны протезы Groningen [9, 23].

Проведенные исследования Hilgers et al. (1991) по аэродинамическим характеристикам различных протезов установили: при физиологичной величине потока в 0,15 кПа/л/сек сопротивление для обычного протеза Groningen составляет 21 кПа/л/сек, протеза Groningen с малым сопротивлением – 11,3 кПа/л/сек, протеза Singer-Bloom – 9,3 кПа/л/сек [9, 12, 23].

Известно, что протезирование шунта зависит не только от особенностей пациента и состояния тонуса глотки и пищевода [10], одномоментного или отсроченного протезирования, но наиболее важным аспектом является аэродинамическое сопротивление самого протеза.

На основании проведенных исследований сопротивление протеза должно быть сравнимо или, по крайней мере, не должно значительно превышать сопротивление нормальной гортани [9].

Установлено, что сопротивление воздушному потоку нормальной гортани при произношении звуков находится в пределах 3,5–4,3 кПа/л/сек [38]. Поэтому дальнейшее усовершенствование и разработка голосовых протезов были направлены на снижение сопротивления воздушному потоку. За последние годы за рубежом разработаны и усовершенствованы голосовые протезы Provox (аэродинамическое сопротивление в среднем составляет 1,9 кПа/л/сек) и протез Singer-Bloom (3,6 кПа/л/сек), Groningen (2,9 кПа/л/сек) и др. [7, 10, 12, 23, 27].

Первые отечественные голосовые протезы были разработаны в МНИОИ им. П.А. Герцена В.О. Ольшанским и Л.Г. Кожановым в 1989 г. (патент №1683738), (рис. 1) [9].



Рис. 1. Первый отечественный голосовой протез

Figure 1. First home vocal prosthetic device

Первый протез представлял собой трубку с двумя фланцами, у пищеводного конца которого находился защитный клапан в виде ласточкиного хвоста.

Второй протез имеет клапан в виде язычка, выполненный из более мягкой резины, чем фланцы. При положительном давлении в трахее, обратный клапан открывается, при отсутствии давления он закрыт за счет конструкции клапана.

Проведены исследования по изучению аэродинамических характеристик голосовых протезов. С этой целью было создано специальное приспособление. Аэродинамическое сопротивление представляет собой отношение перепада давления в протезе к величине воздушного потока в кПа/л/сек. Сопротивление вычислялось для восьми значений потока 0,05 и 0,4 с интервалом 0,05 л/сек. На основании проведенных исследований было установлено: аэродинамическое сопротивление протеза с клапаном в виде язычка составило 6 кПа/л/сек, аэродинамическое сопротивление голосового протеза с клапаном в виде ласточкиного хвоста – 2,3 кПа/л/сек, что значительно ниже показателей зарубежных аналогов [9].

В МНИОИ им. П.А. Герцена Л.Г. Кожановым с соавт. (патент № 2038061) предложен способ восстановления голосовой функции с использованием отечественного голосового протеза путем формирования трахеопищеводного шунта с эндопротезированием [9]. Клапанное устройство протеза исключало попадание слюны и пищи в трахею и предупреждало развитие бронхита, трахеита и пневмонии.

Пример.

Больной Ф. 1937 г.р., и/б № АЭ3977, диагноз Рак гортани Т3НОМО, Состояние после ДГТ СОД 40 Гр. (гист.: плоскоклеточный ороговевающий рак). Опухоль инфильтративного роста занимала обе голосовые складки, распространяясь на гортанный желудочек, переднюю комиссуру, подкомиссуральную область, вызывая неподвижность правой половины гортани.

С 17.07.1989 по 14.08.1989 в онкологическом диспансере г. Калининграда проведена дистанционная гамма-терапия 40 Гр. Эффект от лучевой терапии не получен. 26.09.89 выполнена ларингэктомия с трахеопищеводным шунтированием и установкой отечественного голосового протеза. Рана зажила первичным натяжением, на 14-е сутки больной произносил единичные звуки, через месяц голос хорошего качества. Больной прослежен 29 месяцев с хорошим функциональным результатом.

В.В. Дворниченко в 2004 г. в своей работе провела клиническую оценку голосовых протезов Singer-Bloom, Singer-Bloom indwelling, Provox. На основании проведенных исследований было установлено, что при применении протеза Singer-Bloom голосовая функция восстановлена у 89%. Неудачи были связаны с выпадением голосового протеза у 9,5%, что обусловлено конструктивными дефектами. Длительность использования этого протеза составила 3–4 месяца. Автор отмечает, что протез Singer-Bloom indwelling, Provox выходит из строя не вследствие износа, а в результате поражения грибками и патогенной микрофлорой. Конструктивные особенности этих протезов улучшают фиксацию их в шунте и улучшают эффективность реабилитации голосовой функции [7].

Дальнейшие исследования с применением трахеопищеводного шунтирования и эндопротезирования с использованием протеза Provox представлены в работе Е.Н. Новожиловой (2009). Определены достоинства и недостатки этой методики, изучены осложнения, функция внешнего дыхания, сроки службы протеза, разработана методика профилактики кандидоза, лечения фарингоспазма [10].

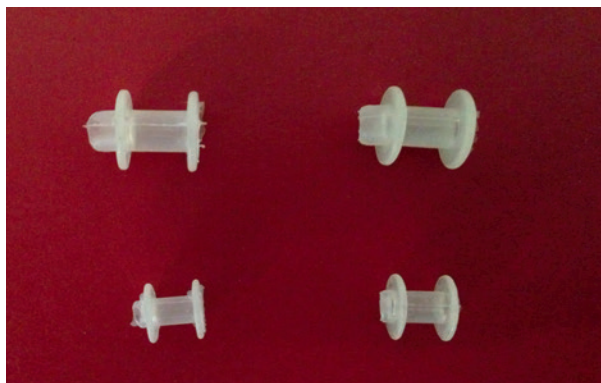


Рис. 2. Вид новых голосовых протезов

Figure 2. New vocal prosthetic devices

В настоящее время (2012) созданы новые виды отечественных голосовых протезов разных размеров (рис. 2) и оригинальной конструкции с более надежной фиксацией в трахеопищеводном шунте (Л.Г. Кожанов с соавт., патент № 2446774) [40]. Голосовой протез представляет собой цельную силиконовую конструкцию, имеет два фланца (трахеальный и пищеводный) одинакового диаметра, что позволяет надежно фиксировать его в тканях трахеопищеводного шунта. Защитный клапан размещен с внешней стороны пищеводного фланца, имеет равную толщину по всей площади поверхности и выполнен в форме лепестка. Указанные конструктивные элементы позволяют осуществлять легкое открытие клапана на выдохе. Диаметр отверстия пищеводного фланца меньше внутреннего диаметра основного цилиндра, а диаметр лепесткового клапана больше диаметра отверстия пищеводного фланца, что обеспечивает надежное закрытие клапана при отсутствии давления на выдохе. Основанием клапана служит утолщение нижней части пищеводного фланца, что увеличивает надежность всей конструкции в процессе эксплуатации. Имеется 4 вида голосовых протезов, каждый экземпляр которого изготавливается индивидуально. Конкретные габаритные размеры выбирают в зависимости от анатомических особенностей пациента, в частности от толщины задней стенки трахеи и передней части пищевода.

Материалы и методы

Наш опыт основан на применении хирургических методов восстановления голоса после полного удаления гортани у 229 больных: формирование шунта за счет аутоканей у 140 человек, трахеопищеводное шунтирование с применением отечественных голосовых протезов у 89 больных. Одномоментное трахеопищеводное шунтирование выполнено у 204 человек, отсроченное – у 25. Среди наблюдавшихся больных было 224 (98,7%) мужчины и 3 (1,3%) женщины. Плоскоклеточный рак гортани был установлен у 99,1% человек, саркома гортани – у 2 (0,9%).

Распространенность опухолевого процесса Т3 и Т4 (36,1% и 41,2% соответственно) установлена у 177 из 229 (77,3%) человек. Рецидив заболевания после полной дозы лучевой терапии, комбинированного и хирургического лечения выявлен у 52 (22,7%), метастазы в лимфоузлы шеи – у 58 человек (25,3%).

Этим больным выполнены следующие виды операций: ларингэктомия с трахеопищеводным шунтированием у 83, комбинированная ларингэктомия с трахеопищеводным шунтированием – у 88, комбинированная ларингэктомия с трахеопищеводным шунтированием и операцией на лимфоузлах – у 58.

Из них комбинированные операции при протезировании шунта выполнены у 52 из 89 (58,4%) человек. Хирургические вмешательства на лимфопутях – у 21.

Комбинированное лечение проведено 175 больным первичным местно-распространенным раком гортани (с пред- или послеоперационным облучением).

Разработаны различные варианты формирования трахеопищеводного шунта за счет аутоканей [39, 41]: из слизистой оболочки пищевода у 70 больных (голосовая функция восстановлена у 82,4%, защитная у 64,4%). Однако этот клапан имел вытянутую форму, недостаточно прикрывал шунт и был склонен к атрофии, что приводило к нарушению функции защиты. Для предупреждения атрофии его формировали из слизистой оболочки пищевода и свободного слизисто-мышечного лоскута нижней губы у 42 человек (рис. 3). Голосовая функция восстановлена у 90,5% больных, защитная – у 84,6% [9, 41].

Предложены методики армирования защитного клапана фрагментами подъязычной кости и надгортанником у 14 человек [9]. Эти методики не улучшали восстановление голосовой и защитной функций, вследствие чего мы отказались от их применения.

С целью восстановления голоса в отдаленные сроки после ларингэктомии разработан способ формирования трахеопищеводного шунта с помощью эндоскопической техники и лазера путем создания соустья между трахеей и пищеводом сверху вниз в косом направлении. Эта методика выполнена амбулаторно у 14 человек и обеспечивала восстановление голосовой функции у 84,6%, защитной – у 76,9% больных [39].

Анализируя данные методики, отмечено достоверное улучшение защитной функции при формировании защитного клапана трахеопищеводного шунта с использованием слизисто-мышечного лоскута нижней губы и пищевода на 20,2% [9]. Эти операции требовали ухода за шунтом с введением в него катетера для предупреждения облитерации и у части больных – аспирации. Однако у ряда больных отмечалась облитерация шунта (10%) и атрофия клапана с расширением трахеопищеводного отверстия, что требовало его ушивания у 5,7% больных.

Трахеопищеводное шунтирование с использованием отечественных голосовых протезов выполнялось у 89 человек, одновременно с ларингэктомией у 78, отсроченно – у 11.

Голосовая функция восстановлена у 85 из 89 больных (95,5%). Причиной отсутствия голоса у трех человек был фарингоспазм, у одного – формирование фарингостомы. Этим больным выполнена миотомия и пластика фарингостомы, что способствовало восстановлению голосовой функции.

При динамическом наблюдении у двоих (2,2%) больных отмечено погружение протеза в шунт, что потребовало его коррекции. Протекание слюны вокруг протеза установлено у 4 (4,4%) человек, что было обусловлено слабостью трахеопищеводной стенки. Из них каркас шунта с помощью консервативных методов восстановлен у 2 человек, а 2 больным произведено ушивание трахеопищеводного шунта в связи с его расширением и выпадением протеза. Длительность эксплуатации протезов зависела от их грибкового поражения и патогенной микрофлоры.

Цель. С целью повышения эффективности методики восстановления голоса с трахеопищеводным шунтированием и эндопротезированием нами разработан алгоритм ведения этих больных. В предоперационной подготовке необходима санация полости рта, обработка водными растворами антисептиков. На интраоперационном этапе важным аспектом является создание шунта таких размеров, чтобы голосовой протез плотно фиксировался в нем. В послеоперационный период назначаются антибактериальные препараты, трахеостома и протез обрабатываются антисептическими растворами (1% раствор диоксида, мирамистин, перманганат калия, противогрибковые препараты и т.д.). С целью укрепления кольца трахеопищеводного шунта проводится обработка его 5% раствором йода.

После заживления раны и удаления назогастрального зонда больного обучали произносить звуки, делая глубокий вдох, и на выдохе, закрывая трахеостому, направляли поток воздуха в протез и пищевод. Больной может произносить звуки, применяя перфорированную трахеостомическую трубку. Первый звук, который произносит больной, – «Ха», затем короткие слова и

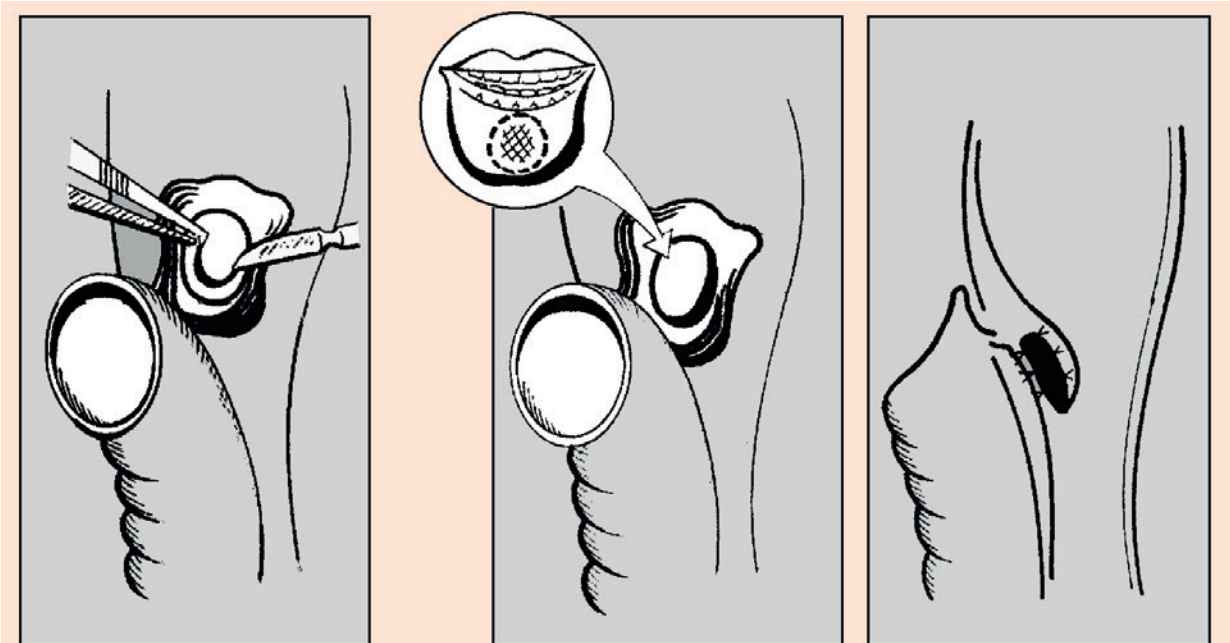


Рис. 3. Способ формирования защитного клапана трахеопищеводного шунта из слизистой оболочки пищевода и слизисто-мышечного лоскута нижней губы

Figure 3. Protective valve for tracheoesophageal shunt formation from esophageal mucosa and mucosa-muscular lip flap

чение текста. Для быстрого произношения слов и уменьшения шумового компонента проводится дыхательная гимнастика, при которой соотношение вдох/выдох должно быть 1:3. При этом необходимо расслабление нижней челюсти, выбор позиции головы и выполнение артикуляционных упражнений.

Для ухода за трахеостомой и трахеобронхиальным деревом необходимо закапывать в стому 2% раствор соды, 0,5% раствор диоксида, ретинола. Также проводится ингаляционная терапия с гормональными, антигистаминными препаратами на щелочной воде с использованием ультразвукового ингалятора.

Так как голосовой протез установлен в стенке между трахеей и пищеводом, он подвержен воздействию различных факторов: мокроты, пищи, слюны, пыли и т.д., что приводит к нарушению функции защитного клапана. Это требует ежедневного ухода за ним. Для этого необходимо с использованием специальной щетки удалять остатки пищи, корки со стенок протеза и с защитного клапана, промывать антисептическими растворами (хлоргексидин, мирамистин и т.д.) и обрабатывать противогрибковыми препаратами [39].

Срок службы голосовых протезов был весьма изменчив. Минимальный срок составил 2 месяца, а максимальный – 5 и 11 лет. Средний срок эксплуатации голосового протеза составил 22 месяца.

При акустическом исследовании голоса был изучен речевой тракт до и после удаления гортани, проведена оценка голоса после ларингэктомии с эндопротезированием. Отмечено значительное, до 30 дБ, понижение уровня высокочастотных шумовых компонентов спектра звуков после операции по сравнению со спектрами до удаления гортани. Спектральный анализ показал, что протез обеспечивает лучшее качество голоса за счет большей устойчивости частоты основного тона и уменьшения шумовых компонентов в высокочастотном спектре [6, 8, 9].

Максимальный срок прослеженных больных, которые пользовались голосовыми протезами, составил 11 и 19 лет.

Результаты. На основании проведенных исследований установлено, что проведение комбинированного лечения местнораспространенных опухолей гортани с выполнением ларингэктомии с трахеопищеводным шунтированием не ухудшает онкологические результаты, и пятилетняя выживаемость составляет 47,6%.

Выводы. Таким образом, хирургическое восстановление голосовой функции после полного удаления гортани возможно двумя путями: за счет аутоканей и эндопротезирования. Разработанные методики восстановления голосовой функции путем создания клапанного шунта за счет слизистой оболочки пищевода и свободного слизисто-мышечного лоскута нижней губы, армирование защитного клапана костью или хрящом позволяют восстановить звучную речь, но у значительного числа больных страдает защитная функция. Применение отечественных голосовых протезов позволяет восстановить защитную и голосовую функции у 95,5% больных.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению в 2014 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2015. <http://oncology-association.ru/docs/medstat/sostoyznie/2014.pdf> Kaprin A.D., Starinskij V.V., Petrova G.V. *Oncological care state in 2014*. М.: MSROI, 2015.
2. Ольшанский В.О. Рак гортани. В кн.: *Оториноларингология. Национальное руководство*. Под. Ред. В.Т. Пальчуна. М.: Гэотар-

3. *Medua*, 2008:801–811. Olshanskij V.O. *Laryngeal cancer*. In book *Otorhinolaryngology. National guidelines*. Edit.VY Palchun. М.: GEOTAR-Media, 2008:801–11.
4. Пачес А.И. *Опухоли головы и шеи. Клиническое руководство*. 5-е издание. М.: ИД Практическая Медицина, 2013. Paches A.I. *Head and neck tumors. Clinical guidelines*. 5th edition. М.: PH Practical Medicine, 2013.
5. Решетов И.В., Чиссов В.И., Трофимов Е.И. *Рак гортаноглотки*. М., 2005:118–213. Reshetov I.V., Chissov V.I., Trofimov E.I. *Laryngopharyngeal carcinoma*. М., 2005:118–213.
6. Чиссов В.И., Дарьялова С.Л. *Клинические рекомендации. Онкология*. М.: Издательство: Гэотар-Медиа, 2006:108–124. Chissov V.I., Daryalova S.L. *Clinical recommendations*. Oncology. М.: GEOTAR-Media, 2006:108–124.
7. Чойнзонов М.Л., Мухамедов М.Р., Балацкая Л.Н. *Рак гортани. Современные аспекты лечения и реабилитации*. Томск: Изд-во НТЛ, 2006:157–194. Choizonov M.L. et al. *Laryngeal cancer. Current aspects of treatment and rehabilitation*. Tomsk: NTL, 2006:157–194.
8. Дворниченко В.В. *Ларингэктомия с трахеопищеводным шунтированием и протезированием (клинические, методологические и функциональные аспекты)*. Дисс. ... док. мед. наук 14.00.14. М., 2004. Dvornichenko V.V. *Laryngectomy with tracheoesophageal shunting and prosthesis (clinical, methodological and functional aspects)*. Diss.doc. med. sci. М., 2004.
9. Залуцкий И.В., Жуковец А.Г., Белоцерковский И.В., Кузьмин Е.Н. *Реабилитация голосовой функции у больных после ларингэктомии с использованием трахеопищеводного шунтирования с протезированием*. Инструкция по применению. ГУ «Научно-исследовательский институт онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова». М., 2007. Zalutzkij I.V. et al. *Rehabilitation of vocal function in patients after laryngectomy with tracheoesophageal shunting with prosthesis*. Instruction. N.N.Alexandrov sci.research institute of oncology and medical radiology. М., 2007.
10. Кожанов Л.Г. *Хирургические аспекты лечения и реабилитации больных распространенным раком гортани с применением эндопротезов*: Дисс. ... д-ра мед. наук. 14.00.14. М., 1996. Kozhanov L.G. *Surgical aspects of treatment and rehabilitation of patients with locally advanced laryngeal cancer with endoprosthesis*. Diss.doc.med. sci. М., 1996.
11. Новожилова Е.Н. *Восстановление голосовой и дыхательной функций у больных после ларингэктомии и ларингофарингэктомии по поводу рака*. Дисс. ... док. мед. наук. М., 2009. Novozhilova E.N. *Vocal and respiratory functions restoration in cancer patients after laryngectomy and laryngopharyngectomy*. Diss.doc.med.sci. М., 2009.
12. Чижевская С.Ю., Чойнзонов Е.Л., Балацкая Л.Н. *Качество жизни больных раком гортани и гортаноглотки на этапах комбинированного лечения и в отдаленные сроки*. Сибирский онкологический журнал. 2015;2:15–22. Chizhevskaya S.Yu. et al. *Quality of life of laryngeal cancer patients during combined treatment and afterwards*. Sibir Oncology Jour. 2015;2:15–22.
13. Balm A.J.M., van den Brekel M.W.M., Tan I.B., Hilgers F.J.M. *The Indwelling Voice Prosthesis for speech rehabilitation after total laryngectomy: a safe approach*. *Otolaryngologia polska. The Polish otolaryngology*. 2011;65(6):402–09.
14. Blom E., Hamaker R., Myers E., Suen J. *Tracheoesophageal voice restoration following total laryngectomy*. *Cancer of the Head and Neck*. Philadelphia. 1996;839:52.
15. Решетов И.В., Ольшанский В.О., Сергеев С.А., Дворниченко В.В., Новожилова Е.Н. *Методологические аспекты восстановления голосовой функции после ларингэктомии с применением голосовых протезов*. *Российский онкологический журнал*. 2004;3:16–19.

- Reshetov I.V. et al. Methodological aspects of vocal function restoration after laryngectomy with the use of vocal prosthetic devices. *Russian Oncology Journal*. 2004;3:16–19.
15. Blom E., Hameker R.C., Singer M.J. *Tracheoesophageal voice restoration on following total laryngectomy*. London, 1998.
 16. Cruz S., Viana R., Guimare J., Fernandez J., Silva J.C., Monteiro E. Tracheoesophageal voice prosthesis outcomes: success or insuccess? *International Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery*. 2014;3:14–22.
 17. Kadah B., Papaspyrou, Schneider M., Schick B. Novel modification of voice prosthesis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2015.
 18. Lorenz K.J., Nolte S. Solving problems after rehabilitation with voice prostheses: two rare cases of fistula-related complications. *HNO* 2015.
 19. Lukivic J., Bilic M., Raguz T., Kovac-Bilic L., Prgomel D. Overview of 100 Patients with Voice Prosthesis after Total Laryngectomy – Experience of Single Institution. *Coll. Antropol*. 2012;36(Suppl. 2):99–102.
 20. Naik S.M. Aspirated Voice prosthesis: a unique complication of post total laryngectomy voice rehabilitation. *Int J Phonosurg Laryngol* 2012;2(1):41–45.
 21. Singer M., Bailey B., Johnson J., Kohut K. eds. *Voice rehabilitation after laryngectomy*. Head and Neck surgery-otolaryngology. Philadelphia 1993;136:1-72.
 22. Koscielny S. Restorative procedures in cases of impaired voice function following complete laryngectomy Department of the Friedrich Schiller University, Jena, Germany *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg* 2005;4.
 23. Van der Torn M.P., de Vries J.M., Festen I.M. Verdonck-de Leeuw H.F. Mahieu Alternative voice after laryngectomy using a sound-producing voice prosthesis. *Laryngoscope*. 2001;111:336–346.
 24. Амиралиев Н.М., Исаева Э.Г. Восстановление голосовой функции после полной ларингэктомии по поводу рака гортани с применением голосовых протезов. *Журнал ушных, носовых и горловых хвороб*. Киев, 2010;2:20–24. Amiraliev N.M., Isayeva E.G. Vocal function restoration after radical laryngectomy with vocal prosthetic devices use. *Журнал ушных, носовых и горловых хвороб*. Киев, 2010;2:20–24.
 25. Гащенко А.Д. Опыт трахеопищеводного шунтирования с протезированием в условиях Краснодарского краевого онкодиспансера. *Онкохирургия*. 2009;2:14. Gaschenko A.D. Experience of tracheoesophageal shunting with prosthesis in Krasnodar regional oncodispensary. *Oncosurgery*. 2009;2:14.
 26. Дворниченко В.В., Мирочник М.В., Свирепик М.А. Эффект молочнокислого продукта на длительность использования голосовых протезов у ларингэктомированных пациентов. *Сибирский медицинский журнал*. 2013;1:122–124. Dvornichenko V.V., et al. Effect of lactates on duration of vocal prosthetic devices use in patients after laryngectomy. *Sibir medical journal*. 2013;1:122–4.
 27. Ольшанский В.О., Новожилова Е.Н., Дворниченко В.В. Клинические и акустические характеристики трахеопищеводного шунтирования с эндопротезированием. *Вестник оториноларингологии*. 2004;2:17–19. Olshanskij V.O. et al. Clinical and acoustic characteristics of tracheoesophageal shunting with endoprosthesis. *Bull.otorhinolaryng*. 2004;2:17–19.
 28. Кожанов Л.Г., Сдвижков А.М. Хирургические методы лечения рака гортани. *Онкохирургия*. IV международный конгресс «Опухоли головы и шеи» 02.09-04.09. 2011:58. Kozhanov L.G., Sdvizhkov A.M. *Surgical methods of laryngeal cancer treatment*. *Oncosurgery. Materials of IV international congress «Head and neck tumors»* 2011: 58.
 29. Крехно О., Фролов А. Голосовая реабилитация больных после ларингэктомии. *Вестник РОИЦ им. Н.Н. Блохина*. М., 2009;20:120. Krekhno O., Frolov A. Vocal rehabilitation of patients after laryngectomy. *Bull.ROSC*. М., 2009;20:120.
 30. Кузьмин Е.Н., Белоцерковский И.В., Жуковец А.Г. Опыт использования голосовых протезов для реабилитации голосовой функции у пациентов после расширенной ларингэктомии. II междисциплинарный конгресс по заболеваниям органов головы и шеи, Тезисы докладов. М., 2014. Kuzmin E.N. et al. Experience of vocal prosthetic devices use for vocal function rehabilitation in patients after extended laryngectomy. II interdisciplinary congress on head and neck tumors. Abstract book, М., 2014.
 31. Марголин Г., Карлинг Я. Голосовая и легочная реабилитация после ларингэктомии: новейшие техники и методики. *Вестник РОИЦ им. Н.Н. Блохина РАМН*. 2009;2:125. Margolin G., Karling Ya. Vocal and respiratory rehabilitation after laryngectomy: new techniques and methods. *Bull.ROSC* 2009;2:125.
 32. Ольшанский В.О., Новожилова Е.Н., Дворниченко В.В. Голосовые протезы – оптимальный способ реабилитации голосовой функции после ларингэктомии. III съезд онкологов и радиологов СНГ. Материалы съезда. Минск, 2004;16. Olshanskij V.O. et al. Vocal prosthetic devices as the optimal method of vocal function rehabilitation after laryngectomy. III congress of oncologists and radiologists CIS. Materials, Minsk 2004:16.
 33. Ольшанский В.О., Решетов И.В., Новожилова Е.Н., Дворниченко В.В. Восстановление голоса у больных раком гортани после ларингэктомии при помощи голосовых протезов. Материалы регионального семинара «Современные методы лечения и реабилитации больных раком гортани». *Сибирский онкологический журнал*. 2003;2(6):40–43. Olshanskij V.O. et al. Voice restoration in laryngeal cancer patients after laryngectomy with vocal prosthetic devices. Materials of regional seminar «Current methods of treatment and patients rehabilitation». *Siberian oncology journal*. 2003;2(6):40–43.
 34. Ramalingam W., Chikara D., Rajagopal G., Mehta A.R., Sarkar S. Tracheoesophageal puncture (TEP) for voice rehabilitation in laryngectomized patients blom-singer Vs Provox Prosthesis: Our experience. *Medical Journal Armed Forces India*. 2007;63:15–18.
 35. Remueller A., Lenhard M., Mancusi G., Gaechter J.N., Bigenzahn W., Schneider-Stickler B. Pharyngolaryngectomy with free jejunal autograft reconstruction and tracheoesophageal voice restoration: indications for replacements, microbial colonization, and indwelling times of the Provox 2 voice prostheses. *Head Neck*. 2011;33(8):1144–53.
 36. Singer M.G., Margolin J., Karling. Voice and pulmonary rehabilitation after laryngectomy with the latest news concerning techniques and methodology developed in recent time. *Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden Вестник РОИЦ им. Н.Н. Блохина*. М., 2009;20(S2).
 37. Ольшанский В.О., Лонский В.В., Кешелева В.В. Патент (RU 1125805). Способ хирургической реабилитации голоса после полного удаления гортани. 1986. Olshanskij V.O. et al. Patent on surgical vocal function rehabilitation method after radical laryngectomy, 1986.
 38. Smitheran J., Hixon T. A clinical method for estimating laryngeal airway resistance during vowel production. *Journal of Speech and Hearing Disorders*. 1981;46:138–146.
 39. Соколов В.В., Ольшанский В.О., Максимов И.А., Кожанов Л.Г. Патент (RU 1575350). Способ восстановления голосовой функции после полного удаления гортани. Sokolov VV et al. Patent on vocal function restoration after laryngectomy.
 40. Кожанов Л.Г., Сдвижков А.М., Гербова Л.В., Кожанов А.Л. Патент (№2446774) Голосовой протез. 2012. Kozhanov L.G. et al. Patent on vocal prosthesis. 2012.
 41. Кожанов Л.Г., Ольшанский В.О. Патент (№2028091). Способ коррекции трахеопищеводного шунта. 1995. Kozhanov L.G., Olshanskij V.O. Patent on tracheoesophageal shunt correction, 1995.
 42. Ольшанский В.О., Новожилова Е.Н., Дворниченко В.В., Митрохин С.Д. Микрофлора голосовых протезов. *Вестник оториноларингологии*. 2004;1. Olshanskij V.O. et al. Microflora of vocal prosthetic devices. *Bull. otorhinolaryng*. 2004;1.

ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЭЛАСТОПОЗИЦИОНЕРА-КОРРЕКТОРА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С МЫШЕЧНО-СУСТАВНОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ ВИСОЧНО-НИЖНЕЧЕЛЮСТНОГО СУСТАВА

THE EXPERIENCE OF ELASTIC POSITIONER-CORRECTOR USE IN COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH MUSCULO - ARTICULAR DYSFUNCTION OF TEMPORO-MANDIBLE JUNCTION (TMJ)

О.И. Арсенина, Н.В. Попова, А.В. Попова, А.В. Комарова

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Контакты: Комарова Анастасия Валерьевна – e-mail: romaska-7@mail.ru

O.I. Arsenina, N.V. Popova, A.V. Popova, A.V. Komarova

*FBSI Central Research Institute of Stomatology and Maxillofacial Surgery, Moscow
Contacts: Komarova Anastasiya – e-mail: romaska-7@mail.ru*

Был проведен анализ результатов функциональных исследований у пациентов с мышечно-суставной дисфункцией височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС) до и после использования эластопозиционера-корректора. В результате исследования были выявлены существенные функциональные нарушения жевательных мышц, которые корректировались после применения эластопозиционера-корректора. Отмечалась тенденция к снижению активности жевательных и височных мышц, особенно в состоянии покоя; нормализация коэффициента координационных соотношений одноименных мышц правой и левой сторон; увеличение количества множественных контактов зубов-антагонистов при сжатии зубных рядов, более равномерно распределенных по всей зубной дуге.

Ключевые слова: дисфункция височно-нижнечелюстного сустава, корректор, функциональные изменения, электромиография, стабилметрия.

ABSTRACT

The results of functional studies on patients with musculo-articular dysfunction of TMJ before and after elastic positioner-corrector use were analyzed. As a result, significant functional masticatory disorders were registered which had to be corrected via elastic positioner corrector application. A tendency towards masseteric activity decrease was noticed, especially in quiescence. Coordination balance ratio was normalized from both sides, and multiple teeth-antagonists occlusal contacts were apportioned more equally along the entire dental arch.

Key words: *temporo-mandible junction dysfunction, corrector, functional disorders, electromyography, frequency deviation.*

Значимыми вопросами в современной стоматологии являются своевременная диагностика и лечение патологии височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС). Частота поражения ВНЧС у взрослого населения составляет от 14 до 89% [1, 6]. По разнящимся данным литературы, 76–89% населения имеют симптомы и признаки нарушений в ВНЧС [3, 5].

Изучению причинных факторов, патофизиологических механизмов, диагностике и лечению мышечно-суставной дисфункции ВНЧС посвящено много публикаций в отечественной и зарубежной литературе [7, 8].

Распространенным методом лечения дисфункции жевательной системы остаются окклюзионные шины, которые применяются для восстановления окклюзионной высоты, центрического положения головок нижней челюсти в суставной ямке с учетом результатов функционального анализа для каждого пациента [2, 4, 5].

Выдвигаются различные гипотезы, объясняющие их действие, но научных доказательств недостаточно.

Таким образом, сегодня все еще являются актуальными вопросы исследования патогенетических механизмов развития дисфункции ВНЧС, повышение качества ее ранней диагностики, а также осуществление дифференциальной целенаправленной ортодонтической коррекции выявленных нарушений и предупреждение развития осложнений у пациентов с дисфункцией ВНЧС.

Материал и методы

Проведено комплексное обследование 132 пациентов (из них женщин – 58%, мужчин – 42%), в возрасте от 18 до 50 лет, с различными видами окклюзии зубных рядов и мышечно-суставной дисфункцией ВНЧС (табл. 1). Дальнейшее лечение с помощью

Таблица 1. Распределение пациентов с аномалией окклюзии по возрастным группам и половой принадлежности
Table 1. Age and gender distribution of patients with occlusion anomalies

Нозологическая форма по классификации Л.С. Персина, 1989 Nosology according to L.S.Persin classification	Пол						Итого
	Женщины Females			Мужчины Males			
	ВОЗРАСТ AGE						
	18–24 лет у.о.	25–34 лет у.о.	35–50 лет у.о.	18–24 лет у.о.	25–34 лет у.о.	35–50 лет у.о.	
Ортогнатическая окклюзия Orthognatic occlusion	8	5	3	4	6	3	29
2. Дистальная окклюзия Distal occlusion	7	13	6	3	14	1	44
3. Медиальная окклюзия Medial occlusion	2	1	–	1	–	1	5
4. Глубокая резцовая окклюзия Deep incisive occlusion	5	6	7	3	2	6	29
5. Вертикальная резцовая дизокклюзия Vertical incisive dysocclusion	2	3	1	4	1	3	14
6. Перекрестная окклюзия Criss-cross occlusion	–	2	1	3	5	–	11
ВСЕГО Total	24	30	18	18	28	14	132

стандартного отечественного эластопозиционера-корректора продолжили 50 человек.

Пациентам был проведен комплекс методов объективной оценки, включающий в себя:

- антропометрическое изучение гипсовых моделей челюстей;
- клиническое обследование;
- рентгенологическое обследование: ортопантограмма (ОПТГ) и телерентгенография (ТРГ) в боковой проекции (ортопантомограф OrthophosXG, XGPlus/Серр (фирма SironaDentalSystem, Германия), компьютерная томография (КТ) ВНЧС или зонография ВНЧС (конусно-лучевой компьютерный томограф NewTom 3G (QRS.R.L., Италия)), а также магнитно-резонансная томография (МРТ) ВНЧС (магнитно-резонансный томограф Toshiba EXCELART Vantage 1,5 T (Япония));
- электромиографию жевательных мышц (электромиограф Synapsis НМФ «Нейротех», Россия);
- компьютерный анализ окклюзии (T-Scan III (фирма Teksan, США));
- стабилometriю («Стабилотренажер ST-150» (Россия)).

После комплексного обследования и заключения специалистов проводилось ортодонтическое лечение с помощью эластопозиционера-корректора. Эластичная каппа для коррекции прикуса выпускается 8 типоразмеров. Каждый типоразмер соответствует длине 4 резцов, измеренной по экватору вестибулярной поверхности верхней и нижней челюстей. Всем пациентам назначалось использование эластопозиционера-корректора: ночью во время сна и днем 1,5–2 часа.

Результаты и обсуждение

При клиническом обследовании выявлено сочетание нескольких признаков дисфункции ВНЧС: у 86% пациентов отмечалась болезненность при движении нижней челюсти на стороне гипертонуса височных мышц, у 36% – девиация нижней челюсти, у 4% – дефлексия нижней челюсти при открывании рта, у 24% – ограничение открывания рта, у 42% – гипермобильность ВНЧС, у 92% пациентов – хруст и щелканье в ВНЧС.

При анализе диагностических моделей челюстей до лечения у 86% пациентов было выявлено статистически достоверное ($p \leq 0,05$) сужение зубных рядов различной степени: сужение апикального базиса зубных дуг челюстей на $1,7 \pm 0,5$

мм ($p \leq 0,05$), дефицит места для постоянных зубов верхней челюсти – $1,5 \pm 0,7$ мм, нижней челюсти – $2,0 \pm 0,5$ мм ($p \leq 0,05$). Индекс иррегулярности, измеренный до начала использования стандартного эластопозиционера-корректора, имел среднее значение для верхнего зубного ряда – $2,8 \pm 0,5$ (легкая скученность), для нижнего зубного ряда – $3,4 \pm 0,3$ (умеренно выраженная скученность) (табл. 2).

Результаты исследования диагностических моделей зубных рядов у пациентов после использования эластопозиционера-корректора показали, что сагиттальные размеры зубных рядов верхней и нижней челюстей улучшены, а именно – средние значения длины передних отрезков верхней и нижней челюстей по Коркхаузу составили $16,98 \pm 0,4$ мм и $14,96 \pm 0,2$ мм (табл. 4). После использования стандартного эластопозиционера-корректора значения индекса иррегулярности для верхнего и нижнего зубных рядов приближались к значениям нормы (I, II

Таблица 2. Средние антропометрические показатели размеров зубных рядов до лечения
Table 2. Average anthropometric data on denture size before treatment

№	Параметры Parameter	Норма Norm	Скученное положение зубов Crowded teeth	P
		M1±m1	M2±m2	
1.	\sum 4 резцов верхней челюсти \sum 4 upper incisor teeth	31,75±0,55	32,13±0,21	>0,05
2.	\sum 4 резцов нижней челюсти \sum 4 lower incisor teeth	23,51±0,41	22,87±0,33	>0,05
3.	Ширина 14/24 Width 14/24	38,2±0,30	36,3±0,28	<0,001
4.	Ширина 16/16 Width 16/16	50,8±0,41	46,6±0,54	<0,001
5.	Lo	18,76±0,20	16,37±0,45	<0,05
6.	Ширина 34/44 Width 34/44	38,20±0,33	36,98±0,44	<0,001
7.	Ширина 36/46 Width 36/46	50,8±0,41	48,21±0,58	<0,001
8.	Lu	16,76±0,20	14,45±0,41	>0,05

степень скученности по Little), что свидетельствовало о тенденции к нормализации положения резцов в зубном ряду (табл. 3).

Таблица 3. Сравнительная характеристика размеров зубных рядов до и после лечения с данными индивидуальной нормы (в трансверсальном и сагиттальном направлениях)
Table 3. Comparative characteristics of denture sizes with individual normal data before and after treatment (in transverse and sagittal dimensions)

Изученные размеры Sizes		Величина, мм Value, mm		
		Мд±m	Мп±m	p
Ширина зубных дуг Denture width	4-4	32,13±0,21	37,6±0,5	≤0,05
	6-6	46,6±0,54	47,8±0,4	≤0,05
Длина переднего отрезка Anterior segment length	lo	16,37±0,45	16,98±0,4	≤0,05
	lu	14,45±0,41	14,96±0,2	≤0,05

Мд – антропометрические параметры до лечения;
 Мп – антропометрические параметры после лечения.
 Мд – anthropometric parameters before treatment;
 Мп – anthropometric parameters after treatment

Анализ результатов ЭМГ-исследований показал, что у пациентов с МСД ВНЧС имелись существенные функциональные нарушения жевательных мышц.

Данные табл. 4 свидетельствуют, что у 84% пациентов с дистальной окклюзией, глубокой резцовой дизокклюзией, глубокой резцовой окклюзией активность собственно жевательных и височных мышц при сжатии зубных рядов до использования корректора характеризовалась высокими показателями максимальной амплитуды по сравнению с нормой, наблюдалась асимметрия максимальной биоэлектрической активности (БЭА) височных мышц правой и левой сторон, что является объективным критерием оценки состояния жевательных мышц.

При изучении максимальной амплитуды биоэлектрической активности височных мышц при сжатии зубных рядов до лечения у пациентов с дистальной окклюзией было выявлено ее увеличение в среднем на 56%, с глубокой резцовой окклюзией – на 27%, у пациентов с резцовой дизокклюзией – на 5% по сравнению со среднестатистическими значениями нормы. Снижение максимальной амплитуды БЭА височных мышц отмечалось в среднем на 22% у пациентов с дистальной окклюзией и на 14% у пациентов с глубокой резцовой окклюзией.

Данные свидетельствовали, что активность собственно жевательных и височных мышц при сжатии зубных рядов до лечения характеризовалась высокими показателями максимальной амплитуды (БЭАср. височных мышц – 2996±15 мкВ; БЭАср. собственно жевательных мышц – 1050±11 мкВ), по сравнению с нормой. БЭА в височных мышцах преобладала над собственно жевательными, и коэффициент соотношения (Кс) был равен от 1,5 до 5,5 при норме 1–1,2. Кроме того, наблюдалась асимметрия максимальной БЭА височных мышц правой и левой сторон (Кас собственно жевательных мышц – 1,63; Кас височных – 1,9).

При изучении соотношения БЭА собственно жевательных и височных мышц в покое было выявлено, что в 68% случаев наблюдали увеличение средней БЭА височных мышц и увеличение средней БЭА собственно жевательных мышц, в 24% – увеличение средней БЭА собственно жевательных мышц и снижение средней БЭА височных мышц, в 18% оба показателя были незначительно выше нормы и в 4% – оба показателя были ниже нормы.

При анализе динамики максимальной амплитуды БЭА жевательных мышц выявили, что после 6 мес использования эластопозиционера-корректора БЭА собственно жевательных мышц снизилась у 52% пациентов, по сравнению с данными, полученными до начала лечения. Через 12 мес после лечения с помощью эластопозиционера-корректора значения БЭА собственно жевательных и височных мышц совпадали со среднестатистическими значениями нормы у 86% пациентов, что послужило показателем того, что наступила адаптация функции мышц при жевании.

При анализе окклюзиограмм у пациентов с дисфункцией ВНЧС до лечения было обнаружено наличие преждевременных контактов зубов в 94% случаев, неравномерное распределение окклюзионной нагрузки между левой и правой сторонами зубного ряда – в 82% случаев. На протяжении всего акта смыкания зубов отмечалось суммарное превалирование окклюзионных сил то правой, то левой стороны, что свидетельствовало о дисбалансе.

При анализе динамики максимальной амплитуды БЭА жевательных мышц при сжатии зубных рядов выявлено, что после использования эластопозиционера-корректора БЭАср. височных мышц составила 1082±12 мкВ; БЭАср. жевательных мышц – 894±10 мкВ. Через 12 мес лечения сокращающая способность этих мышц приблизилась к показателям нормы, что явилось показателем того, что наступила адаптация функции мышц при жевании.

При анализе изменений коэффициента асимметрии (Кас) одноименных мышц правой и левой сторон выявлено, что до начала лечения его значение для собственно жевательных мышц было равно 1,63, височных – 1,9; после окончания лечения – 1,02 и 0,98 соответственно. Эти данные указывали на нормализацию координационных соотношений собственно жевательных и височных мышц разных сторон (см. рисунок).

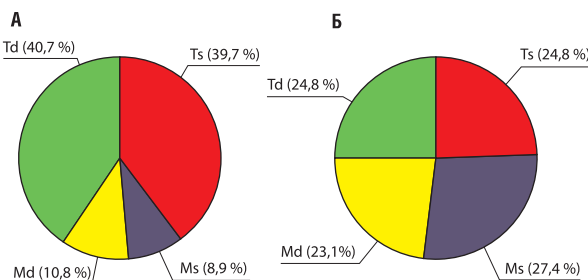


Рис. Результаты ЭМГ-исследования при сжатии зубных рядов: а – до использования корректора; б – после лечения с помощью эластопозиционера-корректора

Figure. EMG results at dental occlusion: a – before corrector use; б – after treatment with elastic positioner

При анализе окклюзиограмм у пациентов с дисфункцией ВНЧС (у всех трех групп с патологией прикуса) до лечения было обнаружено наличие преждевременных контактов зубов в 94% случаев, неравномерное распределение окклюзионной нагрузки между левой и правой сторонами зубного ряда – в 82% случаев.

Анализ окклюзиограмм на этапах лечения эластопозиционером-корректором через 6 месяцев свидетельствовал о формировании множественных окклюзионных контактов при сжатии зубных рядов, более равномерно распределенных по всей зубной дуге – у 22% пациентов; снижение количества преждевременных контактов – у 44% пациентов. Через 12 месяцев

Таблица 4. Динамика БЭА мышц при нагрузке, до и на этапах лечения эластопозиционером-корректором
 Table 4. Bioelectric activity (BEA) dynamics at strain, before and during treatment

Диагноз Diagnosis	До лечения, БЭА BEA before treatment				Через 6 мес лечения, БЭА BEA after 6 months				Через 12 месяцев лечения, БЭА BEA after 12 months			
	Td	Ts	Md	Ms	Td	Ts	Md	Ms	Td	Ts	Md	Ms
Дистальная окклюзия Distal occlusion	1381±40	1536±76	557±23	1132±61	1132±36	1409±56	616±25	1089±27	493±38	554±57	418±33	534±47
Глубокая резцовая дизокклюзия Deep incisive dysocclusion	892±10	865±77	592±55	670±65	744±12	515±11	525±10	547±16	534±10	523±36	487±12	522±20
Глубокая резцовая окклюзия Deep incisive occlusion	1016±72	1323±15	701±64	702±62	641±63	590±17	446±57	505±60	548±61	536±23	415±51	520±13

Примечание : при $p \leq 0,05$ (Note: $p \leq 0,05$).

Td – правая височная мышца (Td – right temporal muscle); Md – правая собственно жевательная мышца (Md – right masseter); Ts – левая височная мышца (Ts – left temporal muscle); Ms – левая собственно жевательная мышца (Ms – left masseter).

Таблица 5. Показатели стабилметрического исследования у пациентов с дисфункцией ВНЧС и различными видами окклюзии
 Table 5. Stabilometric data of patients with TMJ dysfunction and various occlusions

Диагноз Diagnosis	До использования корректора Before corrector use		После 12 мес использования корректора 12 months after corrector use	
	площадь, S (square)	длина, L (length)	площадь, S	длина, L
Дистальная окклюзия Distal occlusion	387±52,7	394±38,64	304±49,84	301±38,56
Глубокая резцовая окклюзия Deep incisive occlusion	353±48,4	368±51,5	289±38,51	294±47,41
Глубокая резцовая дизокклюзия Deep incisive dysocclusion	365±51,84	376±44,56	301±48,31	291±39,24

использования эластопозиционера-корректора отмечается равномерное распределение контактов по всей зубной дуге у 42% пациентов; количество преждевременных контактов снизилось у 62% пациентов. Отдельные остаточные преждевременные контакты, после использования эластопозиционера-корректора корректируются на дальнейших этапах лечения (ортопедическом, ортодонтическом, терапевтическом).

При оценке двигательной стратегии пациентов с дисфункцией ВНЧС с помощью метода стабилметрии на основе анализа энергозатрат (Ei) на поддержание или изменение позы (Гроховский С.С., Кубряк О.В., 2012) выявлено увеличение показателя механической работы (Ei) в Джоулях, связанной с перемещением центра давления в плоскости опоры – Ei=3,15 Дж.

При анализе результатов стабилметрического исследования у пациентов с дисфункцией ВНЧС и дистальной окклюзией наблюдалось снижение стабильности тела в пространстве (увеличение показателя длины L= 387±52,76) и площади статокинезиограммы (S=394±38,64).

У пациентов с дисфункцией ВНЧС и глубокой резцовой окклюзией было отмечено увеличение показателя L=353±48,4 и площади статокинезиограммы S=368±51,5, что, в свою очередь, подтверждало снижение стабильности тела в пространстве.

У пациентов с дисфункцией ВНЧС и глубокой резцовой дизокклюзией при анализе статокинезиограммы также было обнаружено увеличение показателя L=365±51,84 и площади S=376±44,56 (табл. 5).

Анализ данных стабилметрического исследования после начала использования эластопозиционера-корректора свидетельствовал об уменьшении длины статокинезиограммы в среднем на 70±5,4 мм и площади статокинезиограммы на 84±3,2 мм, что, в свою очередь, свидетельствовало об увеличении стабильности тела в пространстве (табл. 5). Анализ энергозатрат на поддержание или изменение позы выявил снижение показателя механической работы (Ei), связанной с перемещением центра давления в плоскости опоры. С закрытыми глазами отмечались признаки улучшения контроля позы, = 1,19 Дж, что является объективным критерием адекватности метода лечения.

Анализ данных функциональных методов исследования позволил спланировать алгоритм лечебных мероприятий.

Нами был рекомендован междисциплинарный подход в лечении данной группы пациентов с участием следующих специалистов:

- рефлексотерапевт. При смещении диска ВНЧС проводилось его вправление, и врач назначал медикаментозную терапию по показаниям, в том числе: противовоспалительную, миорелаксирующую, укрепляющую терапии; иглоукальвание;
- стоматолог-хирург. По необходимости проводилась медикаментозная терапия, назначались нестероидные противовоспалительные препараты, хондропротекторы; физиотерапия (магнито- и лазеротерапия);
- консультация и лечение у врачей общего профиля.

Во время использования эластопозиционера-корректора пациенты отмечали чувство расслабленности в области ниж-

ней челюсти, снижение напряжения в жевательных мышцах, исчезновение болезненности при движениях нижней челюсти. Отмечена нормализация глубины резцового перекрытия у 92% пациентов, отсутствие чувства утомляемости в области жевательных мышц у 86% пациентов, отсутствие болезненности при открывании рта у 84%, устранено ограничение открывания рта у 94%, исчезли девиация и зигзагообразные движения у 76% пациентов. При анализе регулярности использования эластопозиционера-корректора нами было выявлено, что 70% пациентов регулярно использовали аппарат, нерегулярно эластопозиционер-корректор использовали 18%, сразу после исчезновения болевых ощущений отказывались от него. Отказались использовать эластопозиционер-корректор после первых дней начала лечения 12% пациентов.

После проведенного подготовительного этапа лечения с помощью эластопозиционера-корректора 6% пациентов продолжили дальнейшее ортопедическое лечение, 14% – активное ортодонтическое лечение с помощью брекет-системы, 80% пациентов ограничились использованием только эластопозиционера-корректора.

Заключение

Анализ данных функциональных методов исследования позволил спланировать алгоритм лечебных мероприятий.

Был рекомендован междисциплинарный подход в лечении данной группы пациентов, с участием следующих специалистов:

- рефлексотерапевт. При смещении диска ВНЧС проводилось его вправление, и врач назначал медикаментозную терапию по показаниям, в том числе: противовоспалительную, миорелаксирующую, укрепляющую терапии; иглоукалывание;
- стоматолог-хирург. По необходимости проводилась медикаментозная терапия, назначались нестероидные противовоспалительные препараты, хондропротекторы; физиотерапия (магнито- и лазеротерапия);
- консультация и лечение у врачей общего профиля.

Таким образом, можно говорить о том, что применение эластопозиционера-корректора у пациентов с мышечно-суставной дисфункцией ВНЧС приводит к нормализации функции собственно жевательных и височных мышц, увеличению

количества множественных контактов зубов-антагонистов при сжатии зубных рядов, более равномерно распределенных по всей зубной дуге. Применение эластопозиционера-корректора является эффективным на начальных этапах комплексного лечения пациентов с мышечно-суставной дисфункцией ВНЧС.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Аболмасов Н.Г., Аболмасов Н.Н. Ортодонтия. Учебное пособие. М.: Медпресс-информ, 2008. 424 с. Abolmasov N.G., Abolmasov N.N. Orthodontia. Education book. M.: Medpress-inform, 2008. 424 p.
2. Хорошилкина Ф.Я. Ортодонтия. М.: МИА, 2006. 541 с. Khoroshilkina F.Ya. Orthodontia. M.; MIA, 2006. 541 p.
3. Ананьев А.М., Богатов А.И., Слесарев О.В. Оптимизация ортопедического лечения миорелаксирующими кэппами при патологии височно-нижнечелюстного сустава. Нижегород. мед. журн. 2003. Прил. С. 171–172. Ananyev A.M., Bogatov A.I., Slesarev O.V. Optimization of orthopedic treatment via myorelaxing kappas in TMJ pathologies. NN Med J. 2003. Appl. P. 171–172.
4. Левченко Л., Славичек Р. Эстетика и функция в междисциплинарном лечении с CAD/CAM технологиями. Цифровая стоматология. 2015:63–70. Levchenko L., Slavichek R. Esthetics and function in interdisciplinary treatment with CAD/CAM technique. Digital dentistry. 2015:63–70.
5. Арсенина О.И., Надточий А.Г., Попова Н.В., Попова А.В. Состояние окклюзии зубных рядов до и после ортодонтического лечения. Ортодонтия. 2009;3:47–50. Arsenina O.I., et al. TMJ status in patients with distal denture occlusion before and after orthodontic treatment. Orthodontia. 2009;3:47–50.
6. Хватова В.А., Чукунов С.О. Окклюзионные шины (современное состояние проблемы). М.: МИГ «Медицинская книга». 2010. С. 16–19. Khvatova V.A., Chikunov S.O. Occlusion frames (current state). M.: MIG Medical book, 2010:16–19.
7. Slavicek R. Relationship between occlusion and temporomandibular disorders: implications for the gnatologist. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 2011;1:10–14.
8. Manfredini D. Etiopathogenesis of disk displacement of the temporomandibular joint: A review of the mechanisms. Indian J Dent Res. 2009;20:S212–221.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ВОЗМОЖНОСТЕЙ ЛАЗЕРНОЙ И РАДИОВОЛНОВОЙ МИРИНГОТОМИИ

EXPERIMENTAL AND CLINICAL EVALUATION OF LASER AND RADIO WAVE MYRINGOTOMY OPPORTUNITIES

В.М. Свистушкин¹, А.В. Золотова¹, Е.А. Шевчик¹, Д.А. Рогаткин², О.Д. Смирнова³

¹Кафедра болезней уха, горла и носа ГБОУ ВПО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова, Москва

²Лаборатория медико-физических исследований, ГБУ здравоохранения Московской области Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского, Москва

³Национально-исследовательский центр "Курчатовский институт", Москва

Контакты: Золотова Анна Владимировна – e-mail: zolotova.anna.vl@gmail.com

V.M. Svistushkin¹, A.V. Zolotova¹, E.A. Shevchik¹, D.A. Rogatkin², O.D. Smirnova³

¹SBEI the 1st I.M. Sechenov Moscow state medical university, department of otorhinolaryngology

²SBI M.F. Vladimirski Moscow regional scientific research clinical institute, laboratory of medical and physical researches

³National research center "Kurchatov Institute", Moscow

Contacts: Zolotova Anna – e-mail: zolotova.anna.vl@gmail.com

В настоящее время проблема экссудативного среднего отита является достаточно актуальной. Несмотря на широкий спектр возможностей консервативного лечения, в определенном проценте случаев требуется выполнение хирургического лечения. Последнее направлено на удаление экссудата и восстановление вентиляции барабанной полости. Среди методов хирургического лечения установка шунта в барабанную перепонку до сих пор остается приоритетной во всем мире, несмотря на возможное развитие таких осложнений, как атрофия барабанной перепонки, формирование ретракционных карманов и мирингосклероза. Все это ограничивает применение шунтирования.

Используемые на современном этапе такие альтернативные методы, как миринготомия с помощью энергии лазера или электротока высокой частотой, лишены указанных осложнений и позволяют адекватно наладить аэрацию среднего уха. Однако не изучена выраженность воспалительных изменений в тканях барабанной перепонки после радиоволновой и лазерной миринготомии в раннем послеоперационном периоде. Первым этапом нами проведено экспериментальное исследование по оценке уровня порфирина в тканях барабанной перепонки крысы с помощью метода флуоресцентной спектроскопии. Исследование выполнялось до хирургического воздействия и после указанных методов хирургического лечения. Метод флуоресцентной спектроскопии заключается в регистрации спектра вторичного излучения ткани при ее зондировании лазерным излучением на длине волны, соответствующей длине волны максимального поглощения излучения определенным флюорофором. К таким флюорофорам относится и порфирин, который активно синтезируется на фоне процессов гликолиза и гипоксии тканей. Гликолиз запускается в случае недостатка тканям кислорода, в том числе и в случае развития воспалительной реакции. Нами прооперировано 12 крыс линии Вистар с помощью энергии лазера, 11 крыс – с помощью электротока частотой 4 МГц. Проведена оценка уровня порфирина, а следовательно, воспалительных изменений в тканях барабанной перепонки крыс после обоих видов хирургического воздействия. Вторым этапом обследован 41 пациент с экссудативным средним отитом. В 1-й группе пациентов (20 человек) перфорация выполнена электрохирургическим аппаратом с частотой тока 4 МГц, во 2-й группе (21 человек) – с помощью излучения лазера. Проведена оценка воспалительных явлений барабанной перепонки в раннем послеоперационном периоде с помощью отомикроскопии, а также сроков закрытия перфорационного отверстия.

Ключевые слова: экссудативный средний отит, радиоволновая миринготомия, лазерная миринготомия, барабанная перепонка.

ABSTRACT

Currently the problem of exudative middle otitis is of extreme interest worldwide. Despite the broad spectrum of conservative treatment options existence, in some cases surgery is needed for exudate evacuation and tympanum ventilation restoration. Shunting of tympanum remains a priority among all the other methods although such complications as tympanic membrane atrophy or retraction excavation and myringosclerosis formation (which are the limits for shunting use) are possible.

Alternative methods such as myringotomy with laser or current of high frequency are free of complications mentioned above and enable adequate middle ear aeration. However the intensity of inflammation in tympanic membrane tissue after radio wave and laser myringotomy is not studied well yet. Firstly we investigated the porphyrin level in rat's tympanic membrane via fluorescent microscopy before and after surgery.

Fluorescent microscopy presumes the registration of the secondary radiation from tissues after its laser sounding with wave length corresponding with the one maximally captured by definite fluorophore such as porphyrin actively produced during glycolysis and tissue hypoxia. Glycolysis is initiated due to tissue hypoxia including inflammation. The authors performed surgeries on 12 Wistar rats with laser and 11 rats with 4 MHz current, and evaluated porphyrin level in tympanic membrane tissue after both types of surgery. Then 41 patients with exudative middle otitis were examined. Twenty patients from the 1st group underwent tympanotomy with 4 MHz electrosurgical device while 21 patients from the 2nd group were operated by laser. Inflammation intensity in tympanic membrane tissue was evaluated in the early postoperative period via otomicroscopy, and the timing of perforation wound closing was also detected in both groups.

Key words: *exudative middle otitis, radio wave myringotomy, laser myringotomy, tympanic membrane.*

В настоящее время распространенность экссудативного среднего отита (ЭСО), основным проявлением которого является скопление выпота в среднем ухе за барабанной перепонкой без признаков острой инфекции, высока и не имеет тенденции к снижению. По данным литературы, наиболее часто ЭСО встречается у детей в возрасте от 4 месяцев до 6 лет, а к 10 годам до 90% детей имеют в анамнезе хотя бы один эпизод ЭСО. В структуре общей заболеваемости среднего уха в нашей стране экссудативный отит составляет более 46%. Продолжается дискуссия об этиологии и патогенезе патологического процесса. Наиболее вероятным считается нарушение вентиляционной и дренажной функции слуховой трубы [1–5].

Лечение больных ЭСО направлено на устранение дисфункции слуховой трубы и удаление выпота из барабанной полости, оно должно быть комплексным и своевременным.

При неэффективности курсов консервативной терапии, а также длительности заболевания более 3 месяцев применяется хирургическое лечение [2, 3, 5–7].

Шунтирование барабанной полости или установка в барабанную перепонку вентиляционной трубки на современном этапе является самым распространенным среди хирургических способов лечения экссудативного отита. Преимуществами метода являются удаление экссудата и восстановление вентиляции барабанной полости. При этом существует высокая вероятность развития холестеатомы, мирингосклеротических очагов, стойкой перфорации и атрофических изменений барабанной перепонки, ретракционных карманов [2, 8–10]. Указанные осложнения ограничивают применение шунтирования и требуют поиска более оптимальных методов лечения. К таковым можно отнести миринготомию с помощью энергии различных видов лазера. Создаваемое перфорационное отверстие достаточно стойкое для восстановления аэрации барабанной полости, а осложнений, возможных при шунтировании, не отмечается [9, 11–13].

Известно, что ток высокой частоты оказывает на ткани минимальное повреждающее действие. При этом, чем выше частота тока, тем чаще боковое повреждение стенок раны практически отсутствует. В литературе имеются отдельные данные о выполнении миринготомии с помощью различных электрохирургических приборов частотой тока до 3,8 МГц. При отсутствии осложнений, характерных при установке шунта, перфорация является стойкой для оптимальной вентиляции среднего уха и заживает без образования грубого рубца, а само вмешательство является безопасным [14–16].

Целью нашего исследования явилась оценка выраженности воспалительных изменений тканей барабанной перепонки после миринготомии с помощью энергии лазера и электротока частотой 4 МГц в условиях эксперимента и в клинической практике.

Экспериментальное исследование

Под нашим наблюдением находились 2 группы самок крыс линии Вистар.

Первой группе, включающей в себя 12 животных, под микроскопом выполняли миринготомию с помощью энергии гольмиевого лазера ($E = 0,6$ Дж), 2-й группе (11 крыс) – с помощью электрохирургического аппарата Curis (частота тока 4 МГц, мощность 10 Ватт). Операцию проводили под уретановым наркозом. Диаметр перфорации составил 1 мм у всех животных. Далее наблюдали за сроком закрытия перфорационного отверстия. В 1-й группе он составил 14 дней, во 2-й группе – 16.

Для оценки явлений воспаления, протекающих в барабанной перепонке после хирургического воздействия, производилась оценка уровня порфиринов с помощью метода флюоресцентной спектроскопии.

В живых тканях существует множество эндогенных флюорофоров, излучающих свет определенных длин волн при возбуждении в определенных спектральных диапазонах. Наиболее известными из них являются коллаген, эластин, кератин, пигменты дыхательной цепи, порфирины и липофусцин.

Механизм флюоресценции обусловлен существованием основного и возбужденных квантовых уровней энергии у некоторых внешних электронов в молекулах. При поглощении фотона с энергией, равной разности этих уровней, электрон может перейти в одно из короткоживущих возбужденных состояний, из самого нижнего из которых затем переходит обратно в основное с излучением фотона с энергией, равной разности этих уровней.

Методика флюоресцентной спектроскопии заключается в регистрации спектра вторичного излучения ткани при ее зондировании излучением на длине волны, соответствующей длине волны максимального поглощения излучения определенным флюорофором. При этом на диагностируемую ткань перпендикулярно без нажима устанавливают оптоволоконный зонд, по которому на ткань подается возбуждающий флюоресценцию свет мощностью не более 1 мВт, а на спектрометр диагностического прибора поступает обратно рассеиваемое тканью излучение, содержащее, в том числе, и эндогенную флюоресценцию. Таким образом, получаемый сигнал содержит в себе информацию о поглощающих, рассеивающих и флюоресцентных свойствах ткани [17–19].

Исследование проводили с помощью многофункционального лазерного неинвазивного диагностического комплекса «ЛАКК-М» (ООО НПП «ЛАЗМА», г. Москва) в режиме работы «Флюоресценция». Выносной оптоволоконный зонд устанавливался перпендикулярно поверхности задних квадрантов барабанной перепонки крысы, где предполагалось и проводилось хирургическое воздействие. По этому же волокну обратно

рассеянное излучение ткани попадало на спектроанализатор диагностического комплекса (рис. 1). Возбуждение флюоресценции происходило на длине волны 630 нм, соответствующей флюоресценции порфиринов.

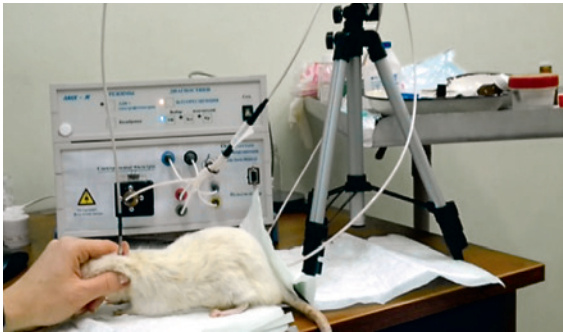


Рис. 1. Проведение флюоресцентной спектроскопии (аппарат ЛАКК-М) с поверхности барабанной перепонки крысы
Figure 1. Fluorescent spectroscopy on rat's tympanic membrane surface (LAK-M device)

Порфирины являются макроциклическими тетрапиррольными соединениями, широко участвующими в путях метаболизма крысы [20]. Из огромного разнообразия у крыс наибольшей флюоресцентной активностью отличается протопорфирин IX, вырабатываемый в норме гардеровой железой, обладающий максимумом флюоресценции на длине волны 630 нм. Большинство авторов указывают на наличие повышенной флюоресценции порфиринов в тканях с длительной гипоксией. Развитие сосудистых изменений, альтерации в зоне воспалительных изменений сочетается с типовыми расстройствами метаболизма. В очаге воспаления происходит набухание митохондрий различных клеток, разобщение аэробного окисления и сопряженного с ним окислительного фосфорилирования. При этом активируется гликолиз, накапливаются молочная, яблочная и другие кислоты, недоокисленные продукты липолиза и протеолиза, в том числе и порфирин [18–21]. Следовательно, при повышении коэффициента флюоресцентной контрастности для порфирина относительно нормы, в тканях происходит выраженное гипоксическое состояние и усиливается процесс гликолиза ввиду продолжающихся воспалительных процессов.

Для удобства сопоставления все полученные данные распределения интенсивностей обратно отраженного возбуждающего излучения Laser и флюоресцентного сигнала тканей Iflu преобразованы в коэффициенты флюоресцентной контрастности $k_f(\lambda)$.

Для оценки вклада порфирина в общеинтегральный спектр флюоресценции вычисляли среднеинтегральное значение k_f на участке его флюоресценции по формуле 1 в спектральном диапазоне от $\lambda_1 = 629$ до $\lambda_2 = 632$ нм:

$$k_f = \frac{1}{\lambda_2 - \lambda_1} \cdot \int_{\lambda_1}^{\lambda_2} k_f(\lambda) \cdot d\lambda$$

Формула 1. Вычисление среднеинтегрального значения коэффициента флюоресцентной контрастности на участке флюоресценции порфирина.

Formula 1. The calculation of the average integral value of fluorescent contrast ratio on a plot of fluorescence of the porphyrin

Исследование проводилось до хирургического воздействия, а также сразу же после закрытия перфорационного отверстия (см. таблицу).

Таблица. Показатели флюоресцентной контрастности для порфирина в барабанной перепонке крысы
Table 1. Porphyrin fluorescence contrast value in rat's tympanic membrane

Барабанная перепонка Tympanic membrane	До хирургического воздействия Before surgery	После закрытия перфорации After perforation hole closing
Неповрежденная Unaltered	0,13±0,03	
После радиоволновой мириготомии After radiowave myringotomy		0,14±0,03
После лазерной мириготомии After laser myringotomy		0,17±0,08

Из представленных данных видно, что показатель флюоресценции порфирина в барабанной перепонке крысы после лазерного воздействия значительно выше нормы, в отличие от радиоволновой мириготомии, где указанный коэффициент практически совпадает со значением нормы. Это свидетельствует о том, что после проведения мириготомии с помощью лазера в тканях МТ крысы происходит воспалительный процесс, требующий повышенного содержания кислорода, что приводит к запуску процесса гликолиза, в результате которого накапливаются порфирины. Таким образом, более выраженные воспалительные процессы протекают в тканях барабанной перепонки после лазерной мириготомии, по сравнению с воздействием электрического тока частотой 4 МГц.

Клиническое исследование

Под нашим наблюдением находился 41 больной с диагнозом – экссудативный средний отит. Возраст пациентов составил от 18 до 70 лет (средний возраст 41 год). Длительность заболевания во всех случаях – от 2 до 8 месяцев, следовательно, у всех больных выявлена секреторная стадия ЭСО (по классификации Дмитриева Н.С., 1996) [22].

Все пациенты предъявляли типичные жалобы: ощущение заложенности, переливания жидкости в ухе, снижение слуха.

При отомикроскопии визуализировали барабанную перепонку с желтоватым или синюшным оттенком. Опознавательные знаки слабо выражены или отсутствовали. В ряде случаев за барабанной перепонкой отмечали уровень жидкости, иногда с пузырьками воздуха.

При тимпанометрии в большинстве случаев определялась тимпанометрическая кривая типа «В». Лишь у 4 больных отмечена кривая типа «С» с отрицательным давлением от –295 даПа/с. Акустическая рефлексометрия проводилась всем пациентам с тимпанограммой типа «С», рефлексы отсутствовали. Полученные результаты тимпанометрии свидетельствовали о наличии жидкости в барабанной полости у всех больных.

По данным аудиологического обследования, слух в пределах нормы установлен лишь у 5 больных, у остальных отмечена кондуктивная либо смешанная тугоухость. При этом величина костно-воздушного разрыва варьировала от 20 до 30 дБ.

Проведенное консервативное лечение оказалось неэффективным у всех больных. В связи с этим всем больным проведено хирургическое лечение. Методом случайных чисел пациенты были разделены на 2 группы. Первой группе (20 человек) выполнена миринготомия с помощью воздействия электротоком (аппарат Curis, частота 4 МГц, мощность воздействия 10 Ватт). Второй группе больных (21 человек) проведена лазерная миринготомия (YAG-Но лазер, длина волны 2,09 мкм, E = 0,6 Дж). Экссудат получен во всех случаях. Ни в одном случае осложнений после хирургического лечения (снижение слуха, вестибулярная симптоматика) отмечено не было. Сразу же после операции все больные отметили улучшение слуха. В послеоперационном периоде в течение 7 дней проводилось транстимпанальное нагнетание дексаметазона в барабанную полость.

В раннем послеоперационном периоде с помощью отомикроскопии наблюдали за явлениями воспаления вокруг края перфорации барабанной перепонки.

На 1-е сутки после операции в 1-й группе лишь в 3 случаях выявлена гиперемия барабанной перепонки вокруг края перфорации, в отличие от пациентов 2-й группы, где у 9 человек отмечены явления воспаления барабанной перепонки вокруг перфорации, при этом у 3 больных реактивные явления захватывали полностью задненижний квадрант. В 1-й группе к 5-м суткам и в последующие дни воспалительная реакция отсутствовала во всех случаях. В отличие от этого на 5-е сутки у всех пациентов барабанная перепонка имела серый цвет, у 3 из них визуализировались реактивные явления вокруг перфорационного отверстия, которые в последующие дни уменьшались и на 10-е сутки отсутствовали во всех случаях.

На 10-е сутки в обеих группах отмечали серый цвет барабанной перепонки, визуализировали инъецированность сосудов вдоль рукоятки молоточка и вокруг перфорации, более выраженную у 2-й группы пациентов, которая сохранялась до закрытия перфорационного отверстия.

Время закрытия перфорации в 1-й группе составило 32 дня, во 2-й группе – 28 суток.

По данным аудиометрии после закрытия перфорации костно-воздушный разрыв ликвидирован во всех случаях.

Вывод

Миринготомия с помощью электротока частотой 4 МГц и энергии гольмиевого лазера является безопасным методом хирургического лечения экссудативного отита, не вызывающим осложнений и обеспечивающим достаточную аэрацию барабанной полости. Однако формирование перфорационного отверстия с помощью энергии лазера сопровождается более выраженными воспалительными изменениями со стороны тканей барабанной перепонки в отличие от миринготомии электротоком частотой 4 МГц, где реактивные явления выражены минимально.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Преображенский Н.А., Гольдман И.И. Экссудативный средний отит. М.: Медицина, 1987. 192 с. *Preobrazhenski N.A., Goldman I.I. Exudative middle otitis. M.: Medicine, 1987. 192 p.*
2. Стратиева О.В., Ланцов А.А., Арефьева Н.А. Экссудативный средний отит: причины, диагностика, лечение. Уфа: Башкирский гос. мед. университет, 1998. 322 с. *Stratiyeva O.V., Lantsov A.A.,*

- Arefiyeva N.A. Exudative middle otitis: causes, diagnostics, treatment. Ufa: Bashkir state med.university, 1998. 322 p.*
3. Berkman N.D., Wallace I.F., Steiner M.J., Harrison M. et al. Otitis Media With Effusion: Comparative Effectiveness of Treatments. *Comparative Effectiveness Reviews. 2013;101.*
4. D'Alatri L., Picciotti P.M., Marchese M.R., Fiorita A. Alternative treatment for otitis media with effusion: eustachian tube rehabilitation. *Acta Otorhinolaryngol Ital. 2012;32(1):26–30.*
5. Rosenfeld R.M., Culpepper L., Doyle K.J., Grundfast K.M., Hoberman A., Kenna M., Liebertal A.S., Mahoney M., Wahl R.A., Woods C.R. and Yawn B. Clinical practice guideline: Otitis media with effusion. *Otolaryngol Head Neck Surg. 2004;130(5 Suppl):S95–118.*
6. Дмитриев Н.С., Милешина Н.А. Хирургическое лечение больных экссудативным средним отитом. *Вестник оториноларингологии. 2003;6:49–51. Dmitriev N.S., Mileshina N.A. Surgical treatment of patients with exudative otitis. Bull.otorhinolaryng. 2003;6:49–51.*
7. Крюков А.И., Ивойлов А.Ю., Пакина В.П., Яновский В.В. Патогенетический подход к лечению экссудативного среднего отита в детском возрасте. *Российский медицинский журнал. 2013;11:545–548. Kryukov A.I., et al. Pathogenic approach to exudative otitis treatment in children. Rus med J, 2013;11:545–548.*
8. Косяков С.Я. Избранные вопросы практической отоларингологии. М.: МЦФЭР, 2012. 224 с. *Kosyakov S.Ya. Selected questions of practical otosurgery. M.: MCFER, 2012. 224 p.*
9. Семенов Ф.В., Лазарева Л.А., Славинский А.А. Применение ИАГ-Nd лазера для шунтирования барабанной полости у больных экссудативным средним отитом. *Вестник оториноларингологии. 2002;5:31–32. Semenov F.V. et al. IAG-Nd laser application for shunting of tympanum in patients with exudative middle otitis. Bull.otorhinolaryng. 2002;5:31–32.*
10. Яковлев В.Н., Кунельская Н.Л., Янюшкина Е.С. Экссудативный средний отит. *Вестник оториноларингологии. 2010;6:77–80. Yakovlev V.N. et al. Exudative middle otitis. Bull.otorhinolaryng. 2010;6:77–80.*
11. Вишняков В.В., Синьков Э.В., Саракуева А.П. Современные методы диагностики и лечения больных с экссудативным средним отитом. *Материалы II Петербургского форума оториноларингологов России. Санкт-Петербург, 2013. С. 44–46. Vishnyakov V.V. et al. Current methods of diagnostics and treatment of patients with exudative middle otitis. Materials of II St. Petersburg forum of otorhinolaryngologists, 2013. P.44–46.*
12. Овчинников Ю.М., Свистушкин В.М., Мошняга В.Б. Лазерная миринготомия при лечении больных экссудативным отитом. *Лазерная медицина. 2002;6(4):65. Ovchinnikov Yu.M. et al. Laser myringotomy for patients with exudative otitis. Laser medicine. 2002;6(4):65.*
13. Самбулов В.И., Наседкин А.Н. ИАГ-гольмиевый лазер при лечении патологии среднего уха у детей. III Евразийский конгресс по медицинской физике и инженерии «Медицинская физика». 2010. С. 418–420. *Sambulov V.I., Nasedkin A.N. IAG-holmium laser for middle ear diseases treatment. III Eurasian congress on medical physics.*
14. Свистушкин В.М., Никифорова Г.Н., Пряников П.Д. Опыт применения методов электрохирургии радиоволнового и молекулярно-резонансного диапазонов в оториноларингологии (обзор литературы). *Российская оториноларингология. 2014;5:128–137. Svistushkin V.M., et al. Experience of electro-surgery methods use in otorhinolaryngology (review). Rus Otorhinolaryngology. 2014;5:128–137.*
15. Кузнецова Н.Е. Радиоволновая тимпанотомия и эндоскопическая аденотомия при экссудативном среднем отите у детей. Автореф. дис. на соиск. учен. степ. канд. мед. наук. М., 2013. 27 с. *Kuznetzova N.E. Radio wave tympanotomy and endoscopic adenotomy*

- for exudative middle otitis in children. *Autoref.diss.cand.med.sci. M.*, 2013. 27 p.
16. Макаrchук А.И., Журавель С. В. Радиоволновая миринготомия в лечении секреторного среднего отита. Радиоволновая хирургия на современном этапе: Материалы междунар. конгресса. М., 2004. С. 204–205. Makarchuk A.I., Zhuravel S.V. Radiowave myringotomy in secretory middle otitis treatment. Radio wave surgery on the current stage. *Materials of international congress. M., 2004. P. 204–205.*
 17. Красовицкий Б.М., Болотин Б.М. Органические люминофоры. 2-е издание. М.: Химия, 1984. 334 с. Krasovitzki B.M., Volotin B.M. *Organic luminofores. 2nd edition. M.: Chemistry, 1984. 334 p.*
 18. Тучин В.В. Оптическая биомедицинская диагностика. В 2-х томах. М.: Физмалит, 2007. Т. 1. 368 с. Tuchin V.V. *Optic biomedical diagnostics. 2 issues. M.: Physmalit, 2007. T. 1. 368 p.*
 19. Koenig K., Schneckenburger H. *Laser-Induced Autofluorescence for Medical Diagnosis. Journal of Fluorescence. 1994;4(4):17–40.*
 20. Smirnova O.D., Rogatkin D.A., Litvinova K.S. Collagen as in vivo quantitative fluorescent biomarkers of abnormal tissue changes. *Journal of Innovative Optical Health Sciences. 2012;05(02):71–79.*
 21. Рогаткин Д.А., Быченков О.А., Лапаева Л.Г. Точность, достоверность и интерпретация результатов in vivo лазерной флюоресцентной диагностики в спектральном диапазоне флюоресценции эндогенных порфиринов. *Оптический журнал. 2009;46–54. Rogatkin D.A. et al. Accuracy, validity and interpretation of the results of in vivo laser fluoescence diagnosis in the spectral range of the endogenous porphyrins fluoescence. Optic Journal. 2009:46–54.*
 22. Дмитриев Н.С., Милешина Н.А., Колесова Л.И. Экссудативный средний отит у детей. Патогенетический подход к лечению. Методические указания. Научный центр аудиологии и слухопротезирования. М., 1996. 19 с. Dmitriyev N.S. et al. *Exudative middle otitis in children. Pathogenic approach towards treatment. Guidelines. Scientific center of audiology and hearing prosthesis. M., 1996. 19 p.*

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ В МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНОМ ПОДХОДЕ ЛЕЧЕНИЯ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ГОЛОВЫ И ШЕИ

PHARMACOTHERAPY IN MULTIDISCIPLINARY APPROACH TO HEAD AND NECK SQUAMOUS CELL CARCINOMA TREATMENT

Л.В. Болотина

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена, Москва – филиал ФГБУ «НМИРЦ МЗ РФ»
Контакты: Болотина Лариса Владимировна – email: lbolotina@yandex.ru

L.V. Bolotina

P.A. Herten scientific research oncological institute, Moscow
Contacts: Bolotina Larisa – email: lbolotina@yandex.ru

При плоскоклеточных раках головы и шеи наибольшую сложность в выборе оптимальной последовательности методов лечения представляют местно-распространенные процессы. Весьма перспективным для такой клинической ситуации может быть использование мультидисциплинарного подхода с применением на 1-м этапе индукционной химиотерапии (ИХТ) с последующей химиолучевой терапией (ХЛТ). Замена цисплатина на цетуксимаб на этапе ХЛТ является эффективной опцией, позволяющей уменьшить профиль и тяжесть токсических реакций. В статье представлен обзор литературы, посвященный данной тематике.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак головы и шеи (ПРГШ), индукционная химиотерапия (ИХТ), химиолучевая терапия (ХЛТ), консервативная терапия, цетуксимаб.

ABSTRACT

Locally advanced squamous cell carcinoma of head and neck seems to be the most problematic in terms of the optimal treatment methods sequence. Multidisciplinary approach with induction chemotherapy as the first step followed by chemoradiotherapy may be promising in such a complicated situation. The substitution of cisplatin for cetuximab makes chemoradiotherapy more effective changing the toxicity profile and decreasing the intensity of complications. The following article presents the latest literature review on this topic.

Key words: *squamous cell carcinoma of head and neck, induction chemotherapy, chemoradiotherapy, conservative treatment, cetuximab.*

Плоскоклеточные раки головы и шеи (ПРГШ) на протяжении многих лет стабильно занимают 5–6-е место, составляя около 5% в структуре всех злокачественных новообразований в мире [1]. Ежегодно регистрируется более 500 000 новых случаев ПРГШ. В данную патологию специалисты в первую очередь включают рак полости рта, различных отделов глотки и гортани. На протяжении последних 30 лет отмечается увеличение заболеваемости ПРГШ [2]. К факторам риска развития этих опухолей относят употребление табака, алкоголя, а также инфицирование вирусом папилломы человека 16-го типа. Считается, что среди современных пациентов до 25% ПРГШ сопряжено с позитивным статусом HPV, а для опухолей полости рта этот процент повышается до 60% [3].

Несмотря на визуальную локализацию большинства опухолей головы и шеи, а также очень характерные первые симптомы заболевания, более 50% больных на момент установления диагноза не подлежат радикальному хирургическому лечению. После выполнения хирургических вмешательств в последующем у них развивается местный рецидив или возникают отдаленные метастазы. У 10% больных отдаленные метастазы диагностируются на момент установления диагноза, 5-летний рубеж при этом

переживают лишь 4%. Количество цитостатиков, эффективных при ПРГШ, крайне мало. Попытки поиска новых активных противоопухолевых препаратов осложняются гетерогенностью опухоли и малым числом активирующих мутаций в опухолевых клетках. Наиболее часто встречаются супрессирующие мутации (p53; NOTCH1), чем обусловлено и ограниченное число эффективных таргетных препаратов.

Наибольшую сложность в выборе оптимальной последовательности методов лечения представляют местно-распространенные процессы, при которых традиционно предполагается проведение химиолучевой терапии (ХЛТ). Однако весьма перспективным может быть использование мультидисциплинарного подхода с применением на 1-м этапе индукционной химиотерапии (ИХТ). Безусловно, отбор больных для такого вида лечения должен проводиться очень тщательно. Необходимо учитывать как определенные факторы, касающиеся больного, так и характеристики опухолевого процесса. Помимо этого, надо очень четко понимать, какую же цель мы преследуем, предлагая пациенту такой сложный, весьма токсичный и тяжело переносимый вариант лечения. Конечно, одной из важнейших целей является попытка сохранения функционирующего органа (гортани). Но в

ряде случаев не менее важными могут оказаться задачи увеличения общей и беспродвинутой выживаемости, уменьшения размеров опухоли, контроля симптомов заболевания, улучшения качества жизни, минимизации токсичности лечения.

Необходимо сразу отметить, что пациенты с серьезными сопутствующими заболеваниями, психологическими проблемами, ослабленные больные должны лечиться более простыми и стандартными методами.

Рак ротоглотки сегодня разделен на 2 различных заболевания в зависимости от HPV-статуса: HPV-положительные и HPV-отрицательные опухоли. Первые из них имеют благоприятный прогноз со стойким местным контролем после первичного лечения. Для вторых характерно агрессивное течение и неблагоприятный прогноз. Подтверждением этого служат результаты нескольких международных исследований, в связи с чем в настоящее время ведутся активные дебаты об объеме терапии HPV-положительных опухолей, и обсуждается вопрос, может ли этой категории больных проводиться менее интенсивная ХЛТ. Пятилетние результаты исследования TAX 324 [4] и 3-летние исследования RTOG 01-29 [5], оценивавшие выживаемость без прогрессирования (ВБП) и общую выживаемость (ОВ), продемонстрировали увеличение этих показателей среди больных с HPV-положительными раками, как при применении ИХТ с последующей ХЛТ, так и при назначении только ХЛ вариантов лечения (см. таблицу).

В настоящее время продолжают исследования, которые помогут ответить на вопрос: может ли быть для таких больных редуцирована доза ЛТ с целью уменьшения токсических реакций? Конечно, исследования подобного рода проводить очень сложно, так как всегда необходимо помнить, что недопустимо изменять существующие стандарты лечения без убедительных доказательств равной эффективности новых подходов. Таким примером могут быть предварительные результаты продолжающегося в настоящее время исследования ESOG 1308, в котором больным с местно-распространенным HPV-положительным раком ротоглотки проводилась ИХТ паклитакселом, цисплатином и цетуксимабом. По предварительным данным, после завершения ИХТ полный клинический ответ был зарегистрирован в 71,3% наблюдений и частичный – в 8,8%. Вторым этапом лечения больным с ПР назначалась низкодозовая IMRT (ЛТ с модулированной

интенсивностью) в комбинации с цетуксимабом, в то время как больные с ЧР или стабилизацией получали стандартную дозу терапии с продолжением введения цетуксимаба. По окончании лечения непосредственный ответ (ПР + ЧР) увеличился до 94%, а годовая БРВ составила 91% и 87% для различных доз ЛТ соответственно [6].

Для HPV-отрицательных опухолей ротоглотки результаты лечения остаются неутешительными, что диктует необходимость применения более агрессивного лечебного подхода. Поскольку локальный контроль остается наибольшей проблемой, более агрессивные варианты ХЛТ в плане последовательного подхода или в плане самостоятельной ХЛТ требуют изучения.

Необходимо отметить, что лишь один таргетный препарат – цетуксимаб остается активным как при HPV-положительных, так и при HPV-отрицательных ПРГШ. Как ни удивительно, другой препарат из этой же группы моноклональных антител, блокирующих экстрацеллюлярный домен EGFR, не показал активности в лечении ПРГШ. В исследовании SPECTRUM оценивалась целесообразность добавления панитумумаба к режиму PF (цисплатин + 5-фторурацил) при рецидивном/метастатическом ПРГШ. В рамках него было отмечено, что панитумумаб улучшает результаты лечения только при HPV-отрицательных опухолях [7]. В целом результаты исследования были оценены как негативные, и препарат не получил одобрения для использования при ПРГШ. В отличие от этого, цетуксимаб увеличивает эффективность как лекарственной, так и лучевой терапии независимо от HPV-статуса. Накопленные на сегодняшний день знания позволяют рассматривать HPV-статус как прогностический фактор течения заболевания, а не предиктивный маркер в отношении эффективности цетуксимаба.

Останавливаясь на аспектах отбора больных для комбинированного лечения, основанных на качестве жизни после лечения, нельзя обойти вниманием несколько исследований, оценивших этот показатель после хирургического вмешательства. Одноцентровое исследование, объединившее 570 пациентов, перенесших ларингэктомию или другие операции на первичном очаге с последующим проведением ЛТ или без нее, продемонстрировало значимое снижение качества жизни у этих больных после завершения лечения. Основные проблемы были связаны со сложностями питания [8].

Таблица. Выживаемость при HPV-положительных и HPV-отрицательных опухолях ротоглотки в рамках исследований TAX 324 и RTOG 01-29

Table. Survival in HPV-positive and HPV-negative oropharyngeal tumors (TAX324 and RTOG 01-29 trials)

Исследование <i>Trial</i>	Число тестируемых больных <i>Number of patients tested</i>	Лечебные режимы <i>Treatment schemes</i>	HPV+/HPV- (% HPV+)	Время наблюдения <i>Observation period</i>	Выж-ть HPV+/HPV- <i>Overall survival HPV+/HPV-</i>	Выж-ть без про- грессии HPV+/HPV- <i>Progression-free survival HPV+/HPV-</i>
RTOG 01-29	323/433 (75%)	ХЛТ* vs ХЛТ** CRT* vs CRT**	206/323 (65%)	3 года <i>3 years</i>	82,4% vs 57,1%	73,7% vs 43,4 %
TAX 324	111/264 (42%)	ЦФ-ПТ vs ТЦФ-ПТ CF-seq vs TCF-seq	56/55 (50%)	2 года <i>2 years</i> 5 лет <i>5 years</i>	89% vs 48% 82% vs 35%	83% vs 35% 78% vs 28%

Сокращения: ХЛТ* – цисплатин болюс в сочетании с ежедневной лучевой терапией; ХЛТ** – цисплатин болюс и лучевая терапия в режиме гиперфракционирования; ЦФ-ПТ – цисплатин/5-фторурацил последовательная терапия; ТЦФ-ПТ – доцетаксел/цисплатин/5-фторурацил последовательная терапия.

Abbreviations: CRT* – cisplatin bolus with daily radiotherapy; CRT** – cisplatin bolus and hyperfractionated radiotherapy; CF-conseq – cisplatin/5-fluorouracil sequentially; TCF-seq – docetaxel/cisplatin/5-fluorouracil sequentially

В другое, чуть менее масштабное исследование включены 174 больных, которым была выполнена тотальная ларингэктомия [9]. До операции 63% из них проведена ЛТ, а 20% пациентов получили предоперационную ХТ. Сохранение негативных последствий хирургии более года отметили все пациенты. Основные жалобы включали плохое физическое состояние, социальную дезадаптацию, потерю аппетита и чувствительности, диспноэ и сложности с речью. Обширные хирургические вмешательства без дополнения консервативными методами также могут оказывать значимое влияние на качество жизни больных ПРГШ.

Консервативная терапия, безусловно, сопряжена с еще большим риском развития токсических реакций, оказывающих влияние на показатели общей продолжительности жизни. Токсичность делят на раннюю и позднюю. Ранние токсические реакции развиваются в процессе лечения или вскоре после его окончания [10]. К ранним относят такие негативные эффекты терапии, как цитопения, слабость, алопеция, периферическая нейропатия. В большинстве случаев эти реакции пациенты переносят спокойно, так как понимают их временность, и, кроме того, в это время фокус жизни сконцентрирован на борьбе с онкологическим заболеванием. По завершении же лечения больные сосредоточены на качестве жизни, возможности вновь находиться в обществе, сохранить работоспособность. И вот здесь могут подстергивать поздние эффекты проведенного лечения, которые встречается часто, длительно сохраняются, но изучены недостаточно. Доступны данные метаанализа 3 исследований, в котором была отмечена высокая частота поздней токсичности у больных после шейной лимфодиссекции с последующей ХЛТ, в связи с чем, возможно, возрастала частота фиброза [11]. Факторами риска развития поздней токсичности могут быть: возраст, локализация первичной опухоли и стадия заболевания. Задача работы специалистов, вовлеченных в лечение больных ПРГШ, состоит в выборе такого варианта комбинации методов, который помог бы найти баланс между эффективностью терапии и, соответственно, результатами лечения и риском развития поздней токсичности [12].

Базисным препаратом для режимов химиотерапии ПРГШ остается цисплатин, однако он обладает рядом побочных эффектов, ограничивающих его использование. К ним относятся нефротоксичность, нейротоксичность, высокая эметогенность, ототоксичность, миелотоксичность, а также способность вызывать электролитные нарушения.

Нефротоксичность является главной проблемой при использовании цисплатина. Для предотвращения повреждения почек используются адекватная гидратация и форсированный диурез. Этот вид токсичности является дозозимитирующим побочным эффектом. Другой значимый негативный эффект представлен нейротоксичностью, которая регистрируется часто и включает нарушения зрительного восприятия и слуха, возникающие вскоре после начала лечения. На сегодняшний день не существует эффективного лечения для предотвращения этого побочного эффекта, а для оценки тяжести ототоксичности может потребоваться проведение аудиометрии. Цисплатин является одним из самых эметогенных химиотерапевтических препаратов. Все цисплатинсодержащие режимы предполагают обязательное использование антиэметиков, в том числе комбинированной антиэметической терапии. Помимо этого, цисплатин может вызывать глубокое угнетение костномозгового кроветворения. Зарегистрированы случаи, когда после нескольких курсов с применением цисплатина развивалась гемолитическая анемия. Дополнительной токсической реакцией являются электролитные

нарушения, возникающие при назначении препарата. Наиболее часто регистрируются гипомagneмизация, гипокалиемия и гипокальциемия.

В рандомизированных исследованиях было показано, что добавление высоких доз цисплатина к лучевой терапии значительно увеличивает раннюю токсичность [13, 14]. Так, было показано, что добавление цисплатина в дозе 100 мг/м² приводило к развитию токсических реакций 3–4-й степени у 85% больных, в то время как при самостоятельной лучевой терапии реакции зафиксированы лишь у 51% пациентов ($p < 0,0001$). Наиболее часто наблюдались мукозиты и дисфагия (43% vs 32%), лейкопения (40% vs 1%, $p < 0,001$), анемия (17% vs 0%, $p < 0,001$), тошнота и рвота (15% vs 6%, $p = 0,03$), а также снижение почечной функции (8% vs 1%, $p = 0,01$). Более того, кумулятивная доза цисплатина могла служить причиной развития потенциально неразрешимой токсичности [14]. Поздняя токсичность после завершения ХЛТ с цисплатином при местно-распространенном ПРГШ была оценена в метаанализе 3 проспективных исследований ($n = 230$) [10]. Среди факторов, предсказывающих высокий риск развития поздней токсичности, оказались значимыми возраст ($p = 0,001$), распространенность первичной опухоли (Т3/Т4 vs Т1/Т2; $p = 0,0036$), а также ее локализация (гортань/гортаноглотка vs полость рта/ротоглотка; $p = 0,0041$) и выполнение шейной лимфаденэктомии после ЛТ ($p = 0,018$). Проблемы любого рода были отмечены у 43% пациентов, вовлеченных в анализ. Наиболее часто жалобы были связаны с проблемами с глотанием (27%), проблемами с питанием (13%), дисфункцией гортани (12%). Более того, у 10% больных летальный исход связывали с токсичностью после проведенного лечения. Еще в одном ретроспективном анализе 5 мультицентровых исследований II фазы, объединившем 324 больных ПРГШ, которым была проведена одновременная ХЛТ (5ФУ ± цисплатин ± паклитаксел), было отмечено увеличение риска смерти, связанного с проведенным лечением [15]. Медиана времени до развития фатальных осложнений составила 0,3 года (0,03–3,4). В ранние сроки (до 6 месяцев) чаще регистрировались сепсис, эндокардит, тромбоэмболия легочной артерии, острая почечная недостаточность и пневмония. В более позднем периоде причиной смерти помимо эндокардита и пневмонии служили некроз гортани, почечная недостаточность и кровотечение.

Попытки снижения уровня и тяжести токсических реакций предпринимались за счет использования модифицированного режима ХЛТ с цисплатином. Примером может служить ретроспективный сравнительный анализ результатов лечения у двух групп больных местно-распространенным ПРГШ ($n = 94$), одной из которых проводилась ХЛТ с 3-недельным (100 мг/м²) введением цисплатина, другой же цисплатин назначали в еженедельном режиме (40 мг/м²) [16]. Оказалось, что в группе с еженедельным введением цисплатина реже регистрировалась почечная недостаточность, причем хронический ее вариант возникал достоверно реже (12,5% vs 29,6%, $p = 0,04$). Редукция дозы из-за токсичности потребовалась 5,5% больных при 3-недельном режиме vs 0% при еженедельном применении цисплатина. Интересным является тот факт, что мукозиты 3–4-й степени, напротив, практически в 2 раза чаще регистрировались в группе еженедельного введения платины (32,5% vs 16,6%). Но не окажет ли негативного влияния на результаты лечения снижение разовой дозы цисплатина? Ответом на этот вопрос могут служить результаты ретроспективного анализа эффективности ХЛТ этих двух режимов, опубликованные в 2011 и 2012 гг. В исследовании Espeli V. медиана ОВ при 3-недельном режиме

составила 4,3 года в сравнении с 1,9 годами при использовании еженедельного режима применения цисплатина ($HR=0,50$; $p=0,041$). Второе исследование III фазы ($n=308$) оказалось еще более показательным: снижение дозы цисплатина в еженедельном режиме до 20 мг/м² в сочетании с ЛТ не давало никакого преимущества перед проведением ЛТ в самостоятельном варианте, разницы в ОВ зарегистрировано не было ($p=0,81$). Таким образом, авторы обоих этих исследований делают вывод о том, что оптимальная доза и режим использования цисплатина с точки зрения соблюдения баланса между эффективностью и токсичностью еще не определены [16, 17]. На сегодняшний день можно констатировать, что лишь 3 режима ХЛТ являются эффективными при лечении ПРГШ, имея высокий (УД 1) уровень доказательности: ЛТ в сочетании с цисплатином 100 мг/м² 1 раз в 3 недели (13), карбоплатином и 5-ФУ (карбоплатин 70 мг/м² + 5ФУ 600 мг/м² 1–4 дни 1 раз в 3 недели) [18] и цетуксимабом 400 мг/м² (нагрузочная доза), далее 250 мг/м² еженедельно [19]. Целесообразность добавления цетуксимаба с целью повышения эффективности ЛТ была продемонстрирована в исследовании III фазы, проведенном Vonpep ($n=424$). Было показано, что добавление цетуксимаба позволяет обеспечить 2-летний локорегионарный контроль у 50% больных vs 41% пациентов, получавших лишь ЛТ, а ВБП за этот срок составила 46% и 37% соответственно. К 5 годам наблюдения показатель ОВ составил 45,6% для больных из группы цетуксимаба в сравнении с 36,4% из группы ЛТ ($HR 0,73$; $p=0,018$) [20]. Помимо эффективности терапии, в исследовании оценивалась и частота возникновения ранней и поздней токсичности. Так, для ранних токсических реакций 3–5-й степени были характерны такие, как мукозиты, дисфагия, лучевые дерматиты, ксеростомия, инфузионные реакции, частота возникновения которых оказалась равной для обоих использованных режимов, за исключением акнеподобной сыпи. Поздние реакции развивались несколько чаще при проведении комбинированной терапии и составили для группы с цетуксимабом около 20%.

Как уже упоминалось выше, проведение индукционной ХТ с последующей ХЛТ у грамотно отобранной группы больных позволяет улучшить результаты лечения при ПРГШ. Также, как оказалось, использование цисплатина в рамках ХЛТ предполагает использование лишь высоких доз. Но в этом случае резко возрастает риск развития токсических реакций, которые будут суммироваться от проведенной ИХТ и ХЛТ. Убедительным доказательством справедливости такого предположения являются данные исследования III фазы, в котором проводилась оценка нежелательных явлений при трех вариантах лечения больных нерезектабельным местно-распространенным ПРГШ: ТРФ (доцетаксел, цисплатин, 5-ФУ), далее ХЛТ с цисплатином х–1 вариант, или РФ (цисплатин, 5-ФУ) далее ХЛТ – 2 вариант, или ХЛТ – 3 вариант [21]. Было отмечено, что в процессе проведения ХЛТ ранее примененная ИХТ приводила к увеличению таких реакций, как нейтропения и стоматит в 1,5 раза и боли при глотании в 2 раза, а число больных, получивших 3 введения цисплатина в группе только ХЛТ, составило 81% в сравнении с 56% и 66% пациентов, предварительно перенесших ИХТ. Полученные результаты об усилении токсичности ХЛТ после ранее проведенной ИХТ подтверждаются данными исследований PARADIGM и DeCIDE [22, 23]. Какой же выход может быть предложен в этой ситуации? Возможности использования цетуксимаба в качестве альтернативы цисплатину в период ХЛТ были оценены в рамках исследования II фазы TREMPIN [24], в котором больным назначалась ИХТ в режиме ТРФ с последующей ЛТ в сочетании

с цетуксимабом. Группой сравнения служил режим ИХТ ТРФ с последующей «классической» ХЛТ с использованием цисплатина. Замена цисплатина на цетуксимаб привела к существенному снижению таких грозных поздних осложнений 3–4-й степени, как нарушение функции почек (22,4% vs 0%), мукозиты (3,5% vs 1,8%), подкожный фиброз (7% vs 2%) и нейропатия (3,4% vs 0%). В этом аспекте очень интересными представляются результаты межинститутского исследования лечения больных раком гортаноглотки ($n=2315$), подвергнутых IMRT в сочетании либо с цисплатином (62%), либо с цетуксимабом (12%). Как оказалось, из негативных факторов, влияющих на возможность нормального питания, значимым оказался лишь факт применения цисплатина ($p<0,001$). Назначение же цетуксимаба не приводило к снижению возможности нормального питания ($p=0,89$) [25].

Учитывая отсутствие четких факторов прогноза эффективности консервативного лечения ПРГШ, постоянно предпринимаются попытки вычлнить какие-либо значимые характеристики опухолевых клеток для выработки грамотной стратегии терапии. С этой целью был проведен ретроспективный поданализ исследования Vonpep, в который были отобраны только больные с опухолью ротоглотки, который позволил оценить эффективность терапии зависимости от HPV инфекции (p16-/p16+). И вновь было показано, что p16 статус является значимым прогностическим фактором при местно-распространенном ПРГШ с точки зрения влияния на ОВ. Так, при HPV-позитивных опухолях риск смерти от заболевания к 5 годам в рамках исследования при проведении ХЛТ с цетуксимабом снизился на 73% ($HR=0,27$). Причем роль инфицирования как позитивного фактора, влияющего на продолжительность жизни, была отмечена независимо от варианта проводимого лечения. В частности, к 3 годам наблюдения оставались живы 88% и 72% больных групп ЛТ с цетуксимабом и только ЛТ ($HR=0,38$) при p16-позитивных опухолях и лишь 42% и 33% при отсутствии инфекции. К дополнительным факторам прогноза высокой эффективности ЛТ в комбинации с цетуксимабом были отнесены поражение лимфоузлов, хорошее общее состояние и молодой возраст [26]. Таким образом, подводя итог вышеизложенному, можно констатировать, что проведение ХЛТ с цисплатином значимо ограничено развитием ранней и поздней токсичности, а применение ИХТ перед ХЛТ существенно увеличивает этот риск.

Существуют веские основания предполагать, что добавление цетуксимаба к ЛТ не усиливает раннюю токсичность в сравнении с ЛТ и может ассоциироваться с низким риском развития поздней токсичности в сравнении с ХЛТ, что позволяет рассматривать данный вариант лекарственного компонента как адекватную альтернативу цисплатину.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Jemal A. et al. *Cancer Statistics. CA Cancer J Clin.* 2007;57:43–66.
2. D'Souza G., Agrawal Y., Halpern J., Bodison S., Gillison M.L. *Oral sexual behaviors associated with prevalent oral human papillomavirus infection. J Infect Dis.* 2009;199:1263–129.
3. Gillison M.L., D'Souza G., Westra W. et al. *Distinct risk factor profiles for human papillomavirus type 16-positive and human papillomavirus type 16-negative head and neck cancers. J Natl Cancer Inst.* 2008;100:407–420.
4. Posner M.R., Norris C.M., Wirth L.J. et al. *Sequential therapy for the locally advanced larynx and hypopharynx cancer subgroup in TAX 324: survival, surgery, and organ preservation. Ann Oncol.* 2009;20:921–927.

5. Ang K.K., Harris J., Wheeler R., Weber R., Rosenthal D.I., Nguyen-Tân P.F., Westra W.H., Chung C.H., Jordan R.C., Lu C., Kim H., Axelrod R., Silverman C.C., Redmond K.P., Gillison M.L. Human Papillomavirus and Survival of Patients with Oropharyngeal Cancer. *N Engl J Med.* 2010;363(1):24–35.
6. Marur S.E. 1308: a phase II trial of induction therapy followed by cetuximab with low dose versus standart dose IMRT in patient with HPV-associated resectable squamous cell carcinoma of the oropharynx. *J Clin Oncol.* 2013;31:abs. 6005.
7. Vermorken J.B., Stohlmacher-Williams J. et al. Cisplatin and fluorouracil with or without panitumumab in patients with recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck (SPECTRUM): an open-label phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2013;14:697–710.
8. Terrell J.E., Chepeha D.B. Clinical predictors of quality of life in patients with head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004;130:401–08.
9. Singer S., Danker H., Guntinas-Lichius O., Oeken J. et al. Quality of life before and after total laryngectomy: results of a multicenter prospective cohort study. *Head Neck.* 2014;36:359–68.
10. Galloway T. et al. Available at: <http://www.uptodate.com/contents...> Last accessed 30 November 2014.
11. Machtay M., Moughan J., Trotti A. et al. Factors associated with severe late toxicity after concurrent chemoradiation for locally advanced head and neck cancer: an RTOG analysis. *J Clin Oncol.* 2008;26:3582–3589.
12. Reich M., Leemans C.R., Vermorken J.B. et al. Best practices in the management of the psycho-oncologic aspects of head and neck cancer patients: recommendations from the European Head and Neck Cancer Society Make Sense Campaign. *Ann Oncol.* 2014;25:2115–2124.
13. Adelstein D.J., Li Y., Adams G.L. et al. An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. *J Clin Oncol.* 2003;21:92–98.
14. Langer C.J. et al. Targeted Therapy in Head and Neck Cancer; State of the Art 2007 and Review of Clinical Applications *Cancer* 2008;112: 2635–264.
15. Argiris A., Brockstein B.E., Haraf D.J. et al. Competing causes of death and second primary tumors in patients with locoregionally advanced head and neck cancer treated with chemoradiotherapy. *Clin Cancer Res.* 2004;10(6):1956–1962.
16. Espeli V., Zucca E., Ghilmini M. et al. Weekly and 3-weekly cisplatin concurrent with intensity-modulated radiotherapy in locally advanced head and neck squamous cell cancer. *Oral Oncol* 2012;48:266–271.
17. Quon H., Leong T., Haselow R., Leipzig B., Cooper J., Forastiere A. Phase III study of radiation therapy with or without cis-platinum in patients with unresectable squamous or undifferentiated carcinoma of the head and neck: an intergroup trial of the Eastern Cooperative Oncology Group (E2382). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81(3):719–725.
18. Denis F., Garaud P., Bardet E. et al. Final results of the 94-01 French Head and Neck Oncology and Radiotherapy Group randomized trial comparing radiotherapy alone with concomitant radiochemotherapy in advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Clin Oncol.* 2004;22(1):69–76.
19. Bonner J.A. et al. Cetuximab plus Radiotherapy for Head and Neck Cancer *N Engl J Med.* 2006;354:567–578.
20. Bonner J.A., Harari P.M., Giral J. et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced squamous cell head and neck cancer: 5-year survival data from a phase III randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol.* 2010;11:21–28.
21. Hitt R., Grau J.J., Lopez-Pousa A. et al. A randomized phase III trial comparing induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy alone as treatment of unresectable head and neck cancer. *Ann Oncol.* 2014;25(1):216–225.
22. Cohen E.E., Karrison T.G., Kocherginsky M. et al. Phase III randomized trial of induction chemotherapy in patients with N2 or N3 locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol.* 2014;32(25):2735–2743.
23. Haddad R., O'Neill A., Rabinowits G. et al. Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy (sequential chemoradiotherapy) versus concurrent chemoradiotherapy alone in locally advanced head and neck cancer (PARADIGM): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(3):257–264.
24. Lefebvre J.L., Pointreau Y., Rolland F. et al. Induction chemotherapy followed by either chemoradiotherapy or bioradiotherapy for larynx preservation: the TREMPLEIN randomized phase II study. *J Clin Oncol.* 2013;31:853–859.
25. Setton J. et al. Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of oropharyngeal cancer: an update of the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;87:S141.
26. Rosenthal D.I. et al. Association of human papillomavirus (HPV)/p16 status with efficacy and safety in patients with oropharyngeal cancer (OPC) in the phase 3 radiotherapy (RT)/cetuximab registration trial. *ASCO 2014 (Abstract No. 6001).*

ПУТИ ВИТАЛИЗАЦИИ БИОИНЖЕНЕРНЫХ КОНСТРУКЦИЙ ДЛЯ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА (В РАМКАХ ГРАНТА РФФИ ПО ТЕМЕ «ИЗУЧЕНИЕ ПУТЕЙ ВАСКУЛЯРИЗАЦИИ И ИННЕРВАЦИИ 3D ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ИМПЛАНТОВ ДЛЯ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ»)

WAYS OF BIOENGINEERING CONSTRUCTIONS VITALIZATION FOR MUSCULOSKELETAL SYSTEM RECOVERY (WITHIN RFFR FELLOWSHIP FOR “STUDYING OF VASCULARIZATION AND INNERVATION WAYS OF 3-D INDIVIDUAL IMPLANTS FOR MUSCULOSKELETAL SYSTEM RESTORATION” STUDY)

И.В. Решетов¹, А.С. Залянин¹, В.В. Филиппов², Н.В. Харьковская¹, Н.С. Сукорцева¹,
В.К. Попов³, А.В. Миртов³, В.С. Комлев⁴

¹Кафедра пластической хирургии Института профессионального образования ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва

²Московский научно-образовательный центр МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва

³Институт проблем лазерных и информационных технологий РАН, Москва, г. Троицк

⁴Институт металлургии и материаловедения имени А.А. Байкова РАН, Москва

Контакты: Харьковская Наталья Владимировна – e-mail: natali198707@yandex.ru

*I.V. Reshetov¹, A.S. Zalyanin¹, V.V. Filippov², N.V. Kharkovskaya¹, N.S. Sukortzeva¹,
V.K. Popov³, A.V. Mirtov³, V.S. Komlev⁴*

¹The 1st I.M. Sechenov Moscow state medical university, department of plastic surgery

²Moscow research educational center of M.V. Lomonosov MSU

³Institute of laser and informational technologies problems, RAS, Troitzk

⁴A.A. Baikov Institute of metallurgy and material science of RAS

Contacts: Kharkovskaya Natalia – e-mail: natali198707@yandex.ru

Статья представляет собой обзор литературы, посвященной витализации биоинженерных конструкций для восстановления опорно-двигательного аппарата. В данной статье рассмотрены проблемы создания и формирования васкуляризации и иннервации. Проанализированы характерные особенности, влияющие на образование сосудов в костнозамещающей конструкции: факторы стимуляции ангиогенеза, превааскуляризация. Определены и проанализированы основные факторы стимуляции ангиогенеза: сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), костный морфогенетический белок (BMP), желатиновые системы (GMP), фактор стромальных клеток 1 альфа (SDF-1a), инсулиноподобный фактор роста (IGF), фактор роста фибробластов (FGF), интегрин, вирус-активированная матрица (VAM). Рассмотрены важные критерии поддержания и стимуляции нейрогенеза в остеозамещающем материале. Несмотря на огромные достижения, имеющиеся в настоящее время по изучению витализации синтетических биоматериалов, остается множество нерешенных вопросов, связанных с выбором материала, путем его васкуляризации и иннервации.

Ключевые слова: тканевая инженерия кости, васкуляризация, иннервация, сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), костный морфогенетический белок (BMP), желатиновые системы (GMP), инсулиноподобный фактор роста (IGF), эндотелиальные клетки (EC), фактор стромальных клеток 1 альфа (SDF-1a), интегрин, вирус-активированная матрица (VAM), фактор роста фибробластов (FGF), человеческие мезенхимальные стволовые клетки (hMSC), мозговой нейротрофический фактор (NGF), скаффолды.

ABSTRACT

The authors present the literature review on bioengineering construction vitalization for musculoskeletal restoration. The problems of vascularization and innervation organization were enlightened in the following article, and the factors which influence prevascularization and angiogenesis in bone replacing construction were also analyzed. The main angiogenesis stimulation factors were defined, and they are: vascular endothelial growth factor (VEGF), bone morphogenetic protein (BMP), gelatin systems, stromal cell-derived factor-1a, insulinoid growth factor, fibroblast growth factor, integrins, and virus activated matrix.

Main criteria of neurogenesis stimulation and maintaining in bone replacing material were also reviewed in this article. Besides the huge achievements in synthetic biomaterials vitalization, there are still lots of remaining questions about material choosing and ways of its vascularization and innervation.

Key words: *tissue engineering of bone, vascularization, innervation, vascular endothelial growth factor, bone morphogenetic protein, gelatin systems, stromal cell-derived factor-1a, insulinoid growth factor, fibroblast growth factor, integrins, virus activated matrix, human mesenchymal stem cells, neurotrophic growth factor, scaffolds.*

Важную роль в витализации костнозамещающих искусственных материалов играют их васкуляризация и иннервация. Нерешенность этих вопросов в значительной степени уменьшает возможность использования всего спектра лабораторных разработок для клинического применения. В настоящее время витализация остеозамещающих имплантов в большей степени зависит от постимплантации. Таким образом, изучение процессов васкуляризации и иннервации тканеинженерных конструкций является одной из основных целей для исследователей в области тканевой инженерии [1].

Отсутствие сосудистого русла в помещаемых имплантах, а также недостаточно быстрое его развитие и объединение с сетью сосудов рецепиентной области является одной из самых важных проблем, связанных с «отказом» импланта «работать» [2–5]. При отсутствии кровоснабжения транспортировка питательных веществ происходит в основном за счет диффузии, транспортного механизма, который эффективен только для клеток, расположенных на поверхности скаффолда.

Другая проблема, связанная с отсутствием васкуляризации, – удаление продуктов распада из биорезорбируемых каркасов [6]. Следовательно, накопление побочных продуктов вызывает негативные реакции [7].

В то же время, использование биоактивных систем способно улучшить свойства биоинженерных конструкций и позволить процессам витализации выйти на другой качественный уровень [8–9].

Проблема васкуляризации искусственных костнозамещающих имплантов развивается двумя путями: 1 – создание условий для активной васкуляризации после имплантации при помощи различных биоинженерных конструкций (использование факторов роста, стволовых клеток); 2 – создание сосудистой сети до имплантации в организм *in vitro*.

Факторы роста стимуляции ангиогенеза

Мощным ангиогенным и сосудистым фактором роста сосудов, часто применяемым в регенеративной медицине, является сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF). Из всех изоформ VEGF-A является доминирующим фактором в регулировании ангиогенеза и роста эндотелиальных клеток. VEGF продуцируется эндотелиальными клетками, макрофагами, фибробластами, клетками гладких мышц, остеобластами и гипертрофическими хондроцитами [10–13].

VEGF также косвенно стимулирует пролиферацию и дифференцировку клеток-предшественников остеобластов. Это достигается за счет секреции из остеоанаболического эндотелина-I фактора и инсулиноподобного фактора роста-I, VEGF стимулирует эндотелиальные клетки [14]. Васкулогенез и ангиогенез обусловлены, в основном, локальным и системным повышением уровня VEGF [15], который стимулирует доставку остеогенных субстратов, перicyтов стволовых клеток и мезенхимальных стволовых клеток, способных дифференцироваться в дополнительные остеобласты [16].

Обнаружено, что костный морфогенетический белок (BMP-2, BMP-4 и BMP-6) стимулирует полученные остеобласты, секретируя VEGF в культуре, и стимулирует ангиогенез [12]. При

использовании BMP-антагонистов наблюдалось значительное уменьшение производства VEGF остеобластами, подтверждая ответственность BMP за увеличение и обнаружение VEGF в культуре [13]. Высвобождение VEGF приводит к увеличению образования сосудов.

Часто применяемыми системами для микрочастиц роста являются желатиновые системы (GMPs). Основным преимуществом GMPs является диффузионная загрузка факторов роста и нековалентные взаимодействия между желатином и фактором роста, что позволяет избежать химических реакций, которые могут повредить белок. Кроме того, GMPs не являются цитотоксическим, биоразлагаемым веществом и ранее были использованы для доставки других факторов роста, таких как BMP-2, трансформирующий ростовой фактор (TGF-1) и др. Известно, что GMPs с VEGF увеличивают неоангиогенез в крысином миокарде. GMPs может быть включен в гидрогель или использован для 3D биопечати, что позволяет говорить о новом поколении тканеинженерных конструкций [17, 18].

Инсулиноподобный фактор роста (IGF) повышает общую биодоступность оксида азота, способствуя привлечению эндотелиальных клеток-предшественников (EPC) из костного мозга [19, 21], стимулирует ангиогенез и образование новых сосудов [20, 21].

Фактор стромальных клеток 1 альфа (SDF-1a) также увеличивает мобилизацию EPC и стимулирует ангиогенез [21–23].

Развитие генной инженерии и разработки в области молекулярной биологии привели к появлению нового поколения биоинженерных конструкций.

Открытие интегринов – молекул клеточной адгезии, которые играют решающую роль в регенерации кровеносного сосуда, позволило вести работы по созданию «умной» матрицы, способной самостоятельно регулировать процессы ангиогенеза.

Интегрины играют важную роль в регенерации кровеносных сосудов, механизме регуляции миграции EC и адгезии. Также интегрины были обнаружены во внеклеточном матриксе (ECM) для регенерации кровеносных сосудов. Наличие Arg-Gly-Asp (RGD) пептида в матрице способствует активизации EC, что является необходимым условием ангиогенеза.

Чтобы получить такую матрицу, было предложено использовать нитчатый фаг, человеческий вирус нановолокна (~880 нм в длину и 6,6 нм в ширину). Этот вирус нановолокна имеет ~3000 копии спиралей, на боковых стенках которых имеется белок (pVIII), включающий ДНК (78/)

В генной инженерии ДНК фагов, успешно соединив RGD с каждым белком pVIII, получили RGD-фаг. Было выявлено, что RGD-фаг может дифференцировать мезенхимальные стволовые клетки (MCK) в клетках костного формирования (остеобластах) без остеогенных добавок. Так как: 1 – RGD-фаг в виде нановолокна образует матрицу, способную имитировать ECM и имеет 3D структуры, которые не могут быть получены из единственного RGD пептида; 2 – RGD-фаг может откладываться на поверхности фосфат-кальциевого матрикса.

На основании этих фактов разработали вирус-активированную матрицу (VAM), где RGD-фаг встраивается в поры искусственного костнозамещающего материала, с целью стимуляции ангиогенеза в естественных условиях [24].

Также была предложена другая методика васкуляризации создаваемых структур костной ткани путем взаимодействия VEGF с GMPs, что привело к значительному увеличению числа сосудов у создаваемой костной ткани. Было замечено, что больше сосудов там, где присутствовали GMP-содержащие вещества.

Определено, что как BMPs, так и фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) могут быть легко включены в конструкции без потери их биологической активности. Доставка ангиогенного фактора VEGF вместе с остеоиндуктивным фактором роста BMP-2 является особенно привлекательной для васкуляризации кости, хотя остается вопрос, что лучше – быстрое высвобождение VEGF и медленное высвобождение BMP-2 или одновременный выпуск обоих факторов.

Другой ангиогенный фактор роста – фактор роста фибробластов (FGF), влияющий на остеобласты среди других типов клеток [25, 26]. FGF как паракринный фактор стимулирует пролиферацию и миграцию EC [26] и как аутокринный фактор вызывает пролиферацию и дифференцировку остеобластов [27]. Кроме того, FGF-2 оказывает свой ангиогенный эффект косвенным путем, с помощью модуляции экспрессии VEGF, на остеобласты [28].

Преваскуляризация

Задача преваскуляризации тканевых конструкций – создание микрососудистого русла в костнозамещающей конструкции до ее имплантации.

Задачей экстракорпоральной преваскуляризации является построение естественной сосудистой сети. Для этого на искусственный остеозамещающий материал высевают эндотелиальные клетки (ЭК) или другие типы клеток, такие как фибробласты или миобласты. Конструкцию культивируют в пробирке с целью построения трехмерных преваскуляризованных структур, затем эту конструкцию с зачаточной сосудистой сетью имплантируют в зону дефекта [29].

Преваскулярные структуры, полученные из культур клеток (человеческих эндотелиальных клеток пупочной вены (HUVES) и MCK человека (hMSCs)), были стабильны и организовывали более зрелые сети после имплантации. Полученные результаты убедительно свидетельствуют о возможности преваскуляризации *in vitro*, что дает возможность улучшения результатов имплантации искусственных биоинженерных конструкций при реконструкции костной ткани [30]. Однако вопросы объединения сосудистых сетей остаются открытыми [29, 31].

При тестировании эндотелиальных клеток-предшественников (EPC), полученных из пуповинной крови и человеческих мезенхимальных стволовых клеток (hMSC) костного мозга для преваскуляризации, MSC дифференцировались в сторону эндотелиальных клеток. Они сформировали капиллярные структуры, содержащие просвет. Тем не менее, в трехмерном совместном культивировании с недифференцированными hMSC клетками не образовывалась преваскулярная структура. EPC из пуповинной крови формируют преваскулярную структуру в тех же условиях совместного культивирования, когда состояние эндотелия дифференцировалось в зрелую сосудистую сеть. Количество преваскуляризованных структур, образованных при использовании EPC, было меньше, чем при использовании эндотелиальных клеток из пупочной вены человека, однако степень организации структуры была выше, что позволило прийти к заключению о целесообразности использования EPC в тканевой инженерии сложных структур [32].

Также было предположено, что преваскуляризованная тканевая конструкция с сетями хорошо образованных капилляров может ускорить функциональный анастомоз с сосудами рецепиентной области при имплантации [17].

Иннервация

Иннервация обязательна для нормального функционирования тканей и органов. Данный постулат справедлив и для искусственных остеозамещающих материалов. Иннервация может быть индуцирована после трансплантации модели с помощью фармакологических средств или факторов роста, или до трансплантации [33].

Для поддержания и стимуляции нейрогенеза остеозамещающий материал должен обладать несколькими важными критериями.

Во-первых, он должен быть биологически активным и биомиметическим, чтобы максимизировать нейронный рост клеток, миграцию и дифференциацию [34]. Для этой цели он должен имитировать естественную среду нервной внеклеточной матрицы (ECM) и иметь сходные физические размеры и химические компоненты. Кроме того, так как нервные клетки обычно находятся в сложной мезенхимальной клеточной среде с множеством окружающих клеток, было бы идеально создать биомиметическую клеточную среду, обладающую свойствами улучшения роста нейронов и регенерации нервных тканей [35].

Во-вторых, материал должен иметь механическую прочность, чтобы выдерживать нормальную силу и рост нервной ткани. Кроме того, идеальный имплант должен быть биоразлагаемым пропорционально скорости формирования нерва [34, 36–38].

Биоматериалы могут быть разделены на две категории: натуральные и синтетические. Каждый из них имеет свои преимущества и недостатки, и оба в настоящее время изучаются в качестве потенциальных кандидатов создания имплантов для устранения дефектов костей.

Природные биоматериалы имеют самую высокую степень биомиметических свойств и присущей биологической активности. Тем не менее, процессы, необходимые для извлечения и использования природного материала, часто изменяют его структуру, наблюдаемую в природе.

Синтетические биоматериалы предлагают более высокую степень гибкости, но не имеют биомиметических и биосовместимых свойств натуральных биоматериалов.

Натуральные полимеры, используемые в нервной тканевой инженерии, в основном, включают в себя белки или полисахариды. Например, коллаген был использован для изготовления биологических нано/микронейронных скаффолдов. Такие конструкции обладают высокой биосовместимостью, отлично интегрируются с носителями тканей и улучшают клеточную пролиферацию и дифференциацию. Однако коллаген не обладает достаточной механической прочностью, чтобы оставаться неповрежденным после имплантации.

Шелк фиброина является еще одним широко используемым природным полимерным белком и состоит из повторяющейся последовательности аминокислот (Gly-Ser-Gly-Ala-Gly-Ala) [39]. Благоприятными признаками шелка фиброина являются биосовместимость, способность к биологическому разложению и минимальная воспалительная реакция. Было выявлено, что скаффолды, изготовленные из шелка фиброина, улучшают адгезию шванновских клеток, их рост и пролиферацию, не влияя на секрецию мерцательного ней-

ротрофического фактора, мозгового нейротрофического фактора или NGF [40].

Для изготовления искусственных биоматериалов широко используют полисахариды и их производные: хитозан, альгинат, агарозу, гиалуроновую кислоту, декстран, хитин, целлюлозу и т.д. Среди них хитозан, получаемый из экзоскелета ракообразных, является естественным катионным полисахаридом, полимером, состоящим из случайно распределенных D-глюкозамина и N-ацетил-глюкозамина субъединиц. Исследования показали положительное влияние хитозана на пролиферацию нервных стволовых клеток и их дифференцировку, он не представляет никакой цитотоксичности к фибробластам и нейробластам [41, 42].

Биоматериалы синтетических полимеров представляют собой большое семейство. Они обладают хорошей биосовместимостью, механическими свойствами, химическими составами и скоростью разложения. Алифатические сложные полиэфиры, в том числе поли-L-молочной кислоты (PLLA), поли-ε-капролактона (PCL), полигликолевой кислоты (PGA), полимолочной-со-гликолевой кислоты (PLGA) и поли(органо)фосфазенов, являются ведущими и наиболее широко исследованными синтетическими полимерами, используемыми в области создания биосинтетических материалов.

Материалы, полученные на основе поли-ε-капролактона (PCL) с дополнительной местной плазменной обработкой, обладают свойствами адгезии и пролиферации шванновских клеток. PCL деградирует через объемный или поверхностный гидролиз эфирных связей. Скорость деградации PCL может быть изменена путем сополимеризации с другими полимерами.

Стоит отметить такие материалы, как полипиррол (Ppy) и полианилин (ПАНИ). В исследованиях *in vitro* и *in vivo* показано, что скаффолды с нанесенными на них данными соединениями могут значительно повысить уровень пролиферации стволовых клеток нерва и рост аксонов под электрической стимуляцией [43–45].

Одной из предложенной методик для воспроизведения нервной ткани является Electrospinning, благодаря своей универсальности и возможности применения широкого спектра полимерных материалов (например, синтетических и природных биоматериалов) и создания скаффолдов, имитирующих естественный ECM и облегчающих рост нейритов [35, 46].

Не менее интересной и перспективной является технология производства 3D-тканей, которая предлагает большую точность и контроль над внутренней структурой и внешней формой скаффолда и создание сложных структур, которые точно отражают структуру биологической ткани [47–53].

Первостепенное значение в нейронной тканевой инженерии имеют межклеточные коммуникации. Исследователи обращают особое внимание на расстояние между клетками в тканевой инженерии конструкций. Было показано, что равномерность расстояния между клетками непосредственно повышает связь клетки к клетке и улучшает морфологические характеристики нервной ткани [54], что достигается при использовании 3D-биопечати.

При сравнении в эксперименте на крысах способности к регенерации воспроизведенного нервного трансплантата с аутологичным трансплантатом, были получены сопоставимые результаты: восстановление двигательных и сенсорных функций [35, 55].

Несмотря на огромные достижения, имеющиеся в настоящее время по изучению витализации синтетических биоматериалов, остается множество нерешенных вопросов, связанных с выбором материала, путем его васкуляризации и иннервации.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Alisha L.S., Keith J.G. Biomaterial microvasculature interactions. *Biomaterials*. 2000;21:2233–2241.
2. Kneser U., Schaefer D.J., Polykandriotis E., Horch R.E. Tissue engineering of bone: the reconstructive surgeon's point of view. *Cell. Mol. Med.* 2006;10(1):7–19.
3. Masashi N., Atala A., De Coppi P., Soker S. Principals of neovascularization for tissue engineering. *Molecular Aspects of Medicine*. 2002;23:463–83.
4. Yu H., VandeVord P.J., Mao L., Matthew H.W., Wooley P.H., Yang S.Y. Improved tissue-engineered bone regeneration by endothelial cell mediated vascularization. *Biomaterials*. 2009;30:508–17.
5. Koike N., Fukumura D., Gralla O., Au P., Schechner J.S., Jain R.K. Creation of long-lasting blood vessels. *Nature*. 2004;428:138–9.
6. Lovett M., Lee K., Edwards A., Kaplan D.L. Vascularization strategies for tissue engineering. *Tissue Eng.* 2009;15:353–70.
7. Taylor M.S., Daniels A.U., Andriano K.P., Heller J., Appl J. Six Bioabsorbable Polymers: In Vitro Acute Toxicity of Accumulated Degradation Products. *Biomater*. 1994:151–7.
8. Volkmer E., Drosse I., Otto S., Stangelmayer A., Stengele M., Kallukalam B.C., Mutschler W., Schieker M. Hypoxia in Static and Dynamic 3D Culture Systems for Tissue Engineering of Bone. *Tissue Eng.* 2008;A:1331–41.
9. Gomes M.E., Sikavitsas V.I., Behraves E., Reis R.L., Mikos A.G. Effect of flow perfusion on the osteogenic differentiation of bone marrow stromal cells cultured on starch-based three-dimensional scaffolds. *J. Biomed. Mater. Res.* 2003:971–7.
10. Josko J., Gwozdz B., Jedrzejowska-Szypulka H. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its effect on angiogenesis. *Med. Sci Monit.* 2000;6(5):1047–52.
11. Bluteau G., Julien M., Magne D. VEGF and VEGF receptors are differentially expressed in chondrocytes. *Bone*. 2007;40:568–76.
12. Deckers M.M., Bezooijen R.L., Horst G. Bone morphogenetic proteins stimulate angiogenesis through osteoblast-derived vascular endothelial growth factor A. *Endocrinology*. 2002;143(4):1545–53.
13. Beamer B. Vascular Endothelial Growth Factor: An Essential Component of Angiogenesis and Fracture Healing. *HSSJ*. 2010;6:85–94.
14. Wang D.S., Miura M., Demura H. Anabolic effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on osteoblasts are enhanced by vascular endothelial growth factor produced by osteoblasts and by growth factors produced by endothelial cells. *Endocrinology*. 1997;138(7):2953–62.
15. Sarahrudi K., Thomas A., Braunsteiner T. VEGF serum concentrations in patients with long bone fractures: A comparison between impaired and normal fracture healing. *J. Orthop. Res.* 2009:1293–7.
16. Brighton C.T., Lorich D.G., Kupcha R. The pericyte as a possible osteoblast progenitor cell. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 1992;275:287–99.
17. Asakawa N., Shimizu T., Tsuda Y., Sekiya S., Sasagawa T., Yamato M., Fukai F., Okano T. Pre-vascularization of in vitro three-dimensional tissues created by cell sheet engineering. *Biomaterials*. 2010;31:3903–9.
18. Poldervaart M.T., Gremmels H., van Deventer K., Fledderus J.O., Oner F.C., Verhaar M.C., Dhert W.J., Ablas J. Prolonged presence of VEGF promotes vascularization in 3D bioprinted scaffolds with defined architecture. *J. Control Release*. 2014;184:58–66.
19. Fleissner F., Thum T. The IGF-1 receptor as a therapeutic target to improve endothelial progenitor cell function. *Mol. Med.* 2008;14(5–6):235–7.
20. Delafontaine P., Song Y.H., Li Y.X. Expression, regulation, and function of IGF-1, IGF-1R, and IGF-1 binding proteins in blood vessels. *Arterioscler Thromb Vasc. Biol.* 2004;24(3):435–44.

21. Sun G., Shen Y.I., Kusuma S., Fox-Talbot K., Steenbergen C.J., Gerecht S. Functional neovascularization of biodegradable dextran hydrogels with multiple angiogenic growth factors. *Biomaterials*. 2011;32:95–106.
22. Petit I., Jin D., Rafii S. The SDF-1-CXCR4 signaling pathway: a molecular hub modulating neo-angiogenesis. *Trends Immunol*. 2007;28(7):299–307.
23. Urbich C., Dimmeler S. Endothelial progenitor cells – characterization and role in vascular biology. *Circ. Res*. 2004;95(4):343–53.
24. Wang J., Yang M., Zhu Y., Wang L., Tomsia A.P., Mao C. Phage Nanofibers Induce Vascularized Osteogenesis in 3D Printed Bone Scaffolds. *Adv. Mater*. 2014;26(29):1–5.
25. Tokuda H., Hirade K., Wang X., Oiso Y., Kozawa O. Involvement of SAPK/JNK in basic fibroblast growth factor-induced vascular endothelial growth factor release in osteoblasts. *J. Endocrin*. 2003;177:101–7.
26. Collin-Osdoby P., Rothe L., Bekker S., Anderson F., Huang Y., Osdoby P. Basic fibroblast growth factor stimulates osteoclast recruitment, development, and bone pit resorption in association with angiogenesis in vivo on the chick chorioallantoic membrane and activates isolated avian osteoclast resorption in vitro. *J. Bone Miner. Res*. 2002;17(10):1859–71.
27. Kanczler J.M., Oreffo R.O. Osteogenesis and angiogenesis : the potential for engineering bone. *Eur. Cell. Mater*. 2008;15:100–14.
28. Saadeh P.B., Mehrara B.J., Steinbrech D.S., Spector J.A., Greenwald J.A., Chin G.S., Ueno H., Gittes G.K., Longaker M.T. Mechanisms of fibroblast growth factor-2 modulation of vascular endothelial growth factor expression by osteoblastic cells. *Endocrinology*. 2000;141(6):2075–83.
29. Novosel E.C., Kleinhans C., Kluger P.J. Vascularization is the key challenge in tissue engineering. *Adv. Drug Deliv. Rev*. 2011;63(4–5):300–11.
30. Rouwkema J., de Boer J., Van Blitterswijk C.A. Endothelial cells assemble into a 3-dimensional prevascular network in a bone tissue engineering construct. *Tissue Eng*. 2006;12(9):2685–93.
31. Taylor M.S., Daniels A.U., Andriano K.P., Heller J. Six bioabsorbable polymers: in vitro acute toxicity of accumulated degradation products. *J Appl Biomater*. 1994;5(2):151–7.
32. Rouwkema J., Westerweel P.E., de Boer J., Verhaar M.C., van Blitterswijk C.A. The use of endothelial progenitor cells for prevascularized bone tissue engineering. *Tissue Eng. Part A*. 2009;15(8):2015–27.
33. Furth M.E., Atala A., Van Dyke M.E. Smart biomaterials design for tissue engineering and regenerative medicine. *Biomaterials*. 2007;28(34):5068–73.
34. Huang Y.-C., Huang Y.-Y. Biomaterials and strategies for nerve regeneration. *Artif. Organs*. 2006;30(7):514.
35. Zhu W., O'Brien C., O'Brien J.R., Zhang L.G. 3D nano/microfabrication techniques and nanobiomaterials for neural tissue regeneration. *Nanomedicine (Lond)*. 2014;9(6):859–75.
36. Valmikinathan C.M. Engineered nanofibrous scaffolds for nerve tissue engineering. *Dissertation*. 2009;71(11):422–32.
37. Subramanian A., Krishnan U.M., Sethuraman S. Development of biomaterial scaffold for nerve tissue engineering: biomaterial mediated neural regeneration. *J. Biomed. Sci*. 2009;6(108):1–11.
38. Saracino G.A., Cigognini D., Silva D., Caprini A., Gelain F. Nanomaterials design and tests for neural tissue engineering. *Chem. Soc. Rev*. 2012;42(1):225–62.
39. Chen J.-P., Chen S.-H., Lai G.-J. Preparation and characterization of biomimetic silk fibroin/chitosan composite nanofibers by electrospinning for osteoblasts culture. *Nanoscale Res. Lett*. 2012;7(1):1–11.
40. Hu A.J., Zuo B.Q., Zhang F., Lan Q., Zhang H.X. Electrospun silk fibroin nanofibers promote Schwann cell adhesion, growth and proliferation. *Neural Regeneration Res*. 2012;7(15):1171–8.
41. Wang A., Ao Q., He Q. Neural stem cell affinity of chitosan and feasibility of chitosan-based porous conduits as scaffolds for nerve tissue engineering. *Tsinghua Sci. Technol*. 2006;11(4):415–20.
42. Wang A.J., Ao Q., Cao W.L. Porous chitosan tubular scaffolds with knitted outer wall and controllable inner structure for nerve tissue engineering. *J. Biomed. Mater. Res*. 2006;79(1):36–46.
43. Ghasemi-Mobarakeh L., Prabhakaran M.P., Morshed M., Nasr-Esfahani M.H., Ramakrishna S. Electrical stimulation of nerve cells using conductive nanofibrous scaffolds for nerve tissue engineering. *Tissue Eng*. 2009;15(11):3605–19.
44. Jin L., Feng Z.Q., Zhu M.L., Wang T., Leach M.K., Jiang Q. A novel fluffy conductive polypyrrole nano-layer Coated PLLA fibrous scaffold for nerve tissue engineering. *J. Biomed. Nanotechnol*. 2012;8(5):779–85.
45. Lee J.Y., Bashur C.A., Goldstein A.S., Schmidt C.E. Polypyrrole-coated electrospun PLGA nanofibers for neural tissue applications. *Biomaterials*. 2009;30(26):4325–35.
46. Assmann U., Szentivanyi A., Stark Y. Fiber scaffolds of polysialic acid via electrospinning for peripheral nerve regeneration. *J. Mater. Sci*. 2010;21(7):2115–24.
47. Bose S., Vahabzadeh S., Bandyopadhyay A. Bone tissue engineering using 3D printing. *Mater. Today*. 16(12):496–504.
48. Chien K.B., Makridakis E., Shah R.N. Three-dimensional printing of soy protein scaffolds for tissue regeneration. *Tissue Eng. Part C. Methods*. 2013;19(6):417–26.
49. Hribar K.C., Soman P., Warner J., Chung P., Chen S. Lightassisted direct-write of 3D functional biomaterials. *Lab. Chip*. 2013;14(2):268–75.
50. Lee J.Y., Choi B.Y., Wu B., Lee M. Customized biomimetic scaffolds created by indirect three-dimensional printing for tissue engineering. *Biofabrication*. 2013;5(4):1–9.
51. Mannoor M.S., Jiang Z., James T. 3D printed bionic ears. *Nano Lett*. 2013;13(6):2634–9.
52. Mironov V., Boland T., Trusk T., Forgacs G., Markwald R.R. Organ printing: computer-aided jet-based 3D tissue engineering. *Trends Biotechnol*. 2003;21(4):157–61.
53. Ozbolat I.T., Yu Y. Bioprinting toward organ fabrication: challenges and future trends. *IEEE Trans. Biomed. Eng*. 2013;60(3):691–9.
54. Moon S., Haeggstrom E., Khademhosseini A. Layer by layer three-dimensional tissue epitaxy by cell-laden hydrogel droplets. *Tissue Eng. Part C. Methods*. 2010;16(1):157–66.
55. Owens C.M., Marga F., Forgacs G., Heesch C.M. Biofabrication and testing of a fully cellular nerve graft. *Biofabrication*. 2013;5(4):1–10.

ЧАСТИЧНАЯ АТРОФИЯ ЗРИТЕЛЬНОГО НЕРВА: ПАТОГЕНЕЗ И МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

PARTIAL OPTIC NERVE ATROPHY: PATHOGENESIS AND TREATMENT METHODS (LITERATURE REVIEW)

Т.Р. Выборная¹, Д.В. Давыдов²

¹Государственное бюджетное учреждение города Москвы «Городская клиническая больница №52 Департамента здравоохранения города Москвы»

²Кафедра глазных болезней Московского государственного медико-стоматологического университета им. А. И. Евдокимова

Контакты: Выборная Тамара Резоевна – e-mail: Sweetamriko@mail.ru

T.R. Vybornaya¹, D.V. Davydov²

¹SBI Municipal clinical hospital №52 of Moscow Healthcare department

²A.I. Evdokimov Moscow state university of medicine and dentistry, ophthalmic diseases department

Contacts: Vybornaya Tamara – e-mail: Sweetamriko@mail.ru

Атрофия зрительного нерва есть патоморфологическое последствие патологических процессов, захватывающих зрительный путь в различных его отделах, и характеризуется развитием вертикального характера дегенеративных процессов от места повреждения нервных волокон. В обзоре представлены основные звенья патогенеза атрофии зрительного нерва и наиболее распространенные методы лечения данной патологии различного генеза. Рассматриваются фармакотерапия и физиотерапевтические методики как в отдельности, так и их возможные комбинации. Анализируя литературные источники, можно сделать вывод о возможности функционального восстановления анатомически целых, но функционально заблокированных нервных волокон. Это дает возможность, применяя различные методы лечения, добиться улучшения функциональных результатов при патологии зрительного нерва. У каждого метода имеются свои преимущества и недостатки, и их выбор напрямую зависит от этиологии атрофии зрительного нерва. Большая разница в эффективности терапии частичной атрофии зрительного нерва (ЧАЗН) с использованием комбинированных методов лечения, по данным разных авторов, позволяет сделать вывод о необходимости дальнейшего изучения проблемы и поиска оптимальных схем и методов лечения ЧАЗН, учитывая этиологию и стадию процесса.

Ключевые слова: частичная атрофия зрительного нерва, патогенез, классификация атрофии зрительного нерва, фармакотерапия, электростимуляция, лазерстимуляция, комбинированный метод лечения.

ABSTRACT

Optic nerve atrophy is a pathomorphological consequence of different pathological processes; it is characterized by vertical nerve degeneration from the focus of injury. The main phases of its pathogenesis are described in the following article together with the most widespread treatment methods. Pharmacological treatment, as well as physiotherapy methods and their combinations are also mentioned.

Analysis of literature data shows that the restoration of anatomically unaltered but functionally blocked nerves appears to be possible. This allows their functional rehabilitation with the use of various treatment methods. Each one had its own advantages and disadvantages, and the choice depends on the etiology of the atrophy. A huge difference in the effectiveness of PONA combined therapy stimulates the further researches in this field with the optimal treatment schemes development based on the etiology and stage.

Key words: *partial optic nerve atrophy, pathogenesis, classification of the atrophy, pharmacological therapy, electrostimulation, laser stimulation, combined treatment method.*

Анатомическая структура зрительного пути достаточно сложна и включает в себя ряд нейронных звеньев [1].

Известны данные о способности восстановления поврежденной миелиновой оболочки зрительного нерва (ЗН). В ходе экспериментов на животных подтверждена гистоморфологическая возможность реконструкции миелиновых оболочек вокруг сохранившихся нервных волокон ЗН под действием прямой комбинированной электро- и лазерной стимуляции [2].

Атрофия зрительного нерва (АЗН) – это заболевание ЗН с органическими признаками деструкции аксонов ганглиозных клеток сетчатки и их миелиновой оболочки, сопровождающееся нарушением проводимости [4].

Снижение уровня кровотока приводит к нарушению метаболических процессов, ведущих к изменению микроциркуляции, что усугубляет атрофический процесс и требует медикаментозной коррекции в виде назначения препаратов, улучшающих реологические свойства крови.

Гипоксия выступает в роли основного звена в метаболических нарушениях, приводящих к дегенерации нервной ткани и развитию атрофии ЗН. Кислородное «голодание» запускает сложный комплекс патологических процессов, которые влияют на функционирование митохондриального ферментного комплекса. При снижении уровня кровотока на 80% изменения в нервной ткани относятся к разряду обратимых. Дефект макроэргических соединений, нарушение окислительных процессов являются пусковым фактором в дегенерации нервной ткани. Потребность нервной ткани в энергии выше, чем любой другой ткани организма [5].

Классификация атрофии зрительного нерва

В отечественной и зарубежной литературе встречаются несколько классификаций АЗН. АЗН наследственная (аутосомно-доминантная, аутосомно-рецессивная, митохондриальная) и ненаследственная (первичная, вторичная, глаукоматозная), полная и неполная. Выделяли восходящую и нисходящую АЗН. Восходящая АЗН развивалась вследствие патологического процесса на уровне ганглиозных нейронов сетчатки, нисходящая – при повреждении самого ЗН [6].

Достаточно полно отражает клинические проявления классификация частичной АЗН (ЧААЗН), предложенная Л.Ф. Линником в 1994 г. В данной классификации выделены 4 степени ЧААЗН с учетом визометрии, периметрии, офтальмоскопии, видеоофтальмографии.

Была предложена классификация АЗН по нозологическому принципу в рамках классификации патологии ЗН. К атрофиям ЗН при патологии ЦНС отнесены атрофии вследствие перенесенной черепномозговой травмы (ЧМТ) или травмы орбиты, при демиелинизирующих процессах, при интоксикациях, после перенесенных инфекционных заболеваний с вовлечением ЗН, при опухолях головного мозга, врожденные атрофии. К АЗН при патологии сетчатки отнесены атрофии вследствие абiotрофии сетчатки и макулодистрофии. К атрофиям ЗН при патологии сосудов глаза отнесены атрофии вследствие острых нейропатий (передняя ишемическая нейропатия, окклюзии центральной вены сетчатки и центральной артерии сетчатки и их ветвей), атрофии вследствие хронических сосудистых нейропатий на фоне общесоматической патологии [5].

Таким образом, в последнее время большое значение в вопросах классификации атрофии ЗН придается именно нозологическому принципу для подбора патогенетически ориентированной терапии.

Фармакотерапия

Для терапии пациентов с ЧААЗН применяются различные группы фармакологических препаратов. Медикаментозное лечение, как правило, сочетается с физиотерапевтическими методами. Рассматривая лечение пациентов с АЗН в историческом аспекте, следует сказать, что базисом терапии является применение фармакологических препаратов с различными механизмами действия и способами введения. Лечение ЧААЗН направлено на усиление трофики

нерва и улучшение кровообращения, стимуляцию парабиотических нервных волокон [7].

В настоящее время спектр используемых препаратов достаточно широк. Применяются различные группы препаратов: вазодилататоры, ноотропы, препараты, улучшающие микроциркуляцию и реологические свойства крови, препараты с нейротропным, антигипоксантным и антиоксидантным действиями, ферменты, противовоспалительные препараты, кортикостероиды, тканевые препараты, витамины.

В последнее время стали широко применяться препараты нейротропного действия. Выделяют первичную и вторичную нейротропность. Первичная нейротропность направлена на прерывание самых ранних процессов патологического каскада. Вторичная нейротропность направлена на снижение выраженности процессов повреждения, а именно блокаду провоспалительных цитокинов, торможение прооксидантных ферментов, усиление трофического обеспечения и прерывание апоптоза [8].

Одним из ключевых звеньев патологических процессов в ЗН и сетчатке является гипоксия. Роль гипоксии в развитии патологического процесса в ЗН может быть различной на разных стадиях повреждения. Независимо от молекулярного механизма гипоксического повреждения нормализация окислительно-восстановительных процессов с помощью нейротропоров-антигипоксантов может благоприятно влиять на течение патологического процесса в ЗН [8, 9].

В лечении ЧААЗН, как правило, не используют монотерапию лекарственным препаратом. Комбинация медикаментов различных фармакологических групп позволяет влиять на многие звенья патогенеза АЗН. Медикаментозная терапия ЧААЗН позволяет улучшить проведение по ЗН ритмического возбуждения. Но достаточно серьезной остается проблема подведения лекарств к ЗН и создания их достаточной концентрации, учитывая наличие гематофтальмического барьера [10].

Применение препаратов перорально, внутримышечно, внутривенно является, конечно, обоснованным, но при патологии заднего отрезка глаза не дает возможности получить высокие функциональные результаты [11].

Комплексное применение субконъюнктивальных, пара- и ретробульбарных инъекций наряду с пероральным приемом препаратов, а также их внутримышечным и внутривенным введением позволяло повысить концентрацию медикаментов в структурах глазного яблока, но не давало возможности поддерживать концентрацию на желаемом уровне. Улучшение эффективности лечения достигалось путем введения препаратов в субтенозовое или ретробульбарное пространство с помощью различных ирригационных систем [12]. Было предложено введение инфузионной системы в тенозовое пространство для лечения патологии заднего отрезка глаза. Субтенозная имплантация коллагеновой системы (СИКИС) позволяла вводить лекарственные препараты 2–3 раза в день к заднему полюсу глаза [13].

Для многократного введения лекарств использовались катетеры. Применялись как стандартные катетеры для пункции периферических вен, так и авторские модели [14].

Так, предложен орбитальный катетер для ретробульбарной инфузионной терапии, содержащий крепежный элемент в виде спирали для удобной фиксации к коже [15].

Актуальна и методика дозированного введения лекарственных веществ в субтеноново пространство для лечения внутриглазной инфекции и сосудистых нарушений. Методика заключалась в субтеноновой имплантации коллагеновой губки с микрокатетером, соединенным с блоком гидравлики электронного носимого дозатора, что обеспечивало перманентное дозированное введение лекарственных смесей [16].

В составе гематофтальмического барьера большую роль играет слой пигментных клеток. Его особенностью является очень плотное межклеточное соединение, что значительно затрудняет проникновение лекарственных препаратов к сетчатке и зрительному нерву [17].

В отличие от других способов введения лекарственных препаратов, методом электрофореза можно ввести лекарство непосредственно в патологический очаг и создать его высокую концентрацию в зоне поражения, не насыщая препаратом весь организм. Электрофорез позволяет вводить лекарственные вещества в участки тела с нарушенной микроциркуляцией вследствие тромбоза, инфильтрации и некроза. Лекарственные вещества накапливаются не только в тканях, находящихся под электродами, но и во внутренних органах, расположенных в зоне прохождения тока (в интерполярной зоне).

Методом электрофореза лекарственное вещество может быть введено в среды глаза в достаточном для получения выраженного терапевтического эффекта количестве без повреждающего действия на ткани. Лекарственное вещество, введенное в состоянии электрической активности, обладает более выраженным фармакологическим эффектом [18].

Известен метод электролечения – амплипульстерапия. В основе этого метода лежит воздействие на определенные участки тела пациента переменными синусоидальными токами частотой 5000 Гц, модулированными низкими частотами в диапазоне 10–150 Гц. Синусоидальные модулированные токи (СМТ) вызывают появление в тканях значительных по силе токов, которые возбуждают нервные и мышечные волокна. Под действием СМТ в ЦНС формируется доминанта ритмического раздражения, которая приводит к угасанию болевой доминанты, что стимулирует трофическую функцию симпатической нервной системы. Имеется описание методики СМТ-фореза [18, 19]. Описана методика применения амплипульсфореза для лечения пациентов с ЧАЗН. Методика состояла в субтеноновой имплантации коллагеновой инфузионной системы к заднему полюсу глаза. Через силиконовую трубку вводились лекарственные препараты, затем вводился электрод, и осуществлялся прямой электрофорез лекарственных препаратов, наряду с прямой электростимуляцией ЗН. Воздействие проводилось СМТ в выпрямленном режиме с помощью аппарата «Амплипульс-5». Повышения остроты зрения удалось достичь у 78% пролеченных по данной методике пациентов [20].

Имеется точка зрения, что низкоинтенсивное лазерное излучение (НИЛ) обладает способностью усиливать проницаемость тканей глаза для лекарственных препаратов. В эксперименте на животных были получены данные, что

содержание медикаментов в тканях глаза под действием НИЛ увеличивалось не менее чем на 50% по сравнению с таковым при обычной диффузии. Наибольшее накопление лекарственных веществ происходило в стекловидном теле. Процесс усиления диффузии лекарственных препаратов под действием НИЛ обозначается в литературе термином «лазерфорез» [21].

Наряду с местным использованием обосновано в комплексном лечении применять пероральное, внутримышечное или внутривенное введение медикаментов, что может позволить использовать широкий спектр лекарств для воздействия на различные звенья патогенеза ЧАЗН.

Физиотерапевтические методы воздействия при заболеваниях зрительного нерва

Принято считать, что относительно малые дозы энергии обладают большей терапевтической эффективностью [22]. Полагают, что нервная система оптимально реагирует на малые дозы энергии, а большие оказывают на нее угнетающее действие [23]. Есть мнение, что прерывистое воздействие различной энергии, как правило, оказывает более сильный эффект, чем непрерывное [24].

Импульсные воздействия в большей степени приближаются к естественным условиям и легче усваиваются. К ним в меньшей степени развивается привыкание, что может позволить в широком диапазоне варьировать параметрами стимуляции [24]. Электростимуляция ЗН применяется как монометод, так и в сочетании с другими методами [28].

Для воздействия на патологическую систему необходимо активировать физиологические антисистемы. Для активации антисистем и восстановления нормальных взаимоотношений применяли как прямую электростимуляцию с вживлением внутримозговых электродов, так и достаточно широко использовали чрескожную электростимуляцию, позволяющую избежать вживления электродов и использовать только рецепторную стимуляцию [29].

В 1980-е гг. была разработана методика прямой электростимуляции путем трансконъюнктивной орбитотомии. Данная методика позволяла с помощью специального инструментария под визуальным контролем установить электрод на ЗН [30, 31]. Известна модификация данной методики – трансорбитальный пункционный метод подведения электрода к ЗН при помощи специального инструментария [32]. Авторами было установлено, что расположение электрода на расстоянии 2–5 мм от ЗН не снижало эффективности электростимуляции, также проведение данной методики не требовало рентгенологического контроля. Положительный эффект от прямой электростимуляции, по данным разных авторов, составлял от 46 до 75% [33].

Применялась электрофармакостимуляция ЗН у пациентов с ЧАЗН различного генеза. Ретробульбарно имплантировался катетер, через который осуществлялось введение лекарственных препаратов и ежедневно вводился электрод для электростимуляции ЗН. Положительного результата в лечении ЧАЗН удалось добиться в 40–77% случаев в зависимости от этиологии и исходной ост-

роты зрения [34]. Методика представляет интерес, но ежедневное введение электрода может приводить к дополнительной травматизации тканей орбиты и угрозе инфицирования.

Достаточно широкое распространение в 1992 г. получила чрескожная электростимуляция (ЧЭС), позволяющая проводить неоднократные повторные курсы электростимуляции. По методике Е.Б. Компанейца (1985), при ЧЭС подавали прямоугольные монофазные импульсы электрического тока длительностью 10 мс, частота стимуляции 5–30 Гц в пачечном режиме, положительный результат лечения составил 33–86% – в зависимости от этиологии заболевания и исходных зрительных функций.

Применялся метод трансконъюнктивальной электростимуляции. По этой методике на активный электрод подавались биполярные импульсы с частотой 1–10 Гц в виде пачек, длительность 1–15 мс, амплитуда 0,5–10,0 мА [24].

Метод чрескожной стимуляции получил достаточно широкое распространение благодаря простоте и возможности проведения повторных курсов лечения. Более эффективно применение ЧЭС в комплексной терапии ЧАЗН [35].

Прямая электростимуляция ЗН более эффективна, чем чрескожная. Так, у пациентов с очень низкой остротой зрения положительного результата удалось достичь при применении прямой ЭС у 48,9%, при чрескожной – у 41,6% [36].

Многие методы комбинированной терапии ЧАЗН включали в себя ЭС. Сочетание ЧЭС и медикаментозной терапии увеличивало эффективность лечения на 16% [37]. Введение лекарств по ирригационной системе в сочетании с ЧЭС позволило достичь положительного эффекта у 72,7%. Было проведено сравнение эффективности подведения лекарственных веществ к ЗН через ирригационную систему в ретробульбарное и тенонново пространство в сочетании с ЧЭС. Положительный эффект при введении в ретробульбарное пространство был достигнут в 67,4%, при введении в тенонново – в 71,8% [38].

В 1970-х гг. применяли лазерное излучение малых энергий, которое оказывало стимулирующее действие без видимого повреждающего эффекта на облучаемую ткань или орган [39, 40].

Установлено, что НИЛ при облучении глазного яблока человека оказывало как местное, так и общее действие на организм человека. После локального воздействия на глазное яблоко в крови у офтальмологических больных снижалась интенсивность перекисного окисления липидов и повышалась активность антиоксидантной системы. В крови определялось увеличение концентрации соматотропного гормона и повышался уровень фибронектина и оксипролина, что способствовало усилению регенерации. Под действием НИЛ в плазме крови и эритроцитах шло накопление цАМФ, а это, в свою очередь, обеспечивало сосудорасширяющий эффект [41].

Была предложена методика прямой электростимуляции ЗН совместно с лазерстимуляцией гелий-неоновым лазером (He-Ne лазер с длиной волны 639 нм). В ходе экспериментальных исследований изучалось воздействие лечебных параметров электрической и лазерной стимуляции на моделях ЧАЗН [2, 27].

Последние разработки в лечении АЗН различного генеза всегда включают в себя комбинацию разных методов. Хорошие результаты получены при ретробульбарной имплантации светоэлектрод-катетера, ретробульбарных инфузий лекарственных препаратов, электро- и лазерофорезе лекарственных препаратов, введенных в ретробульбарное пространство и прямую электро- и лазерстимуляцию зрительного нерва [42].

Заключение

Большая разница в эффективности терапии ЧАЗН с использованием комбинированных методов лечения, по данным разных авторов, позволяет сделать вывод о необходимости дальнейшего изучения проблемы и поиска оптимальных схем и методов лечения ЧАЗН, учитывая этиологию и стадию процесса.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Сомов Е.Е. Клиническая офтальмология. М., 2005. 38 с. Somov E.E. Clinical ophthalmology. M., 2005. 38 p.
2. Компанеец Е.Б. Нейрофизиологические основы улучшения и восстановления функций сенсорных систем: автореф. дис. ... докт. биол. наук. М., 1992. 90 с. Kompaneetz E.B. Neurophysiological basis for improvement and functional restoration of sensor systems. Autoref.diss.doc.biol.sci. M., 1992. 90 p.
3. Иойлева Е.Э. Компьютеризированная система диагностики патологии зрительного нерва: дис. докт. ... мед. наук. М., 2002. С. 236–237. Ioleva E.E. Computerized system of optic nerve pathology. 2002.
4. Lyamina N.P., Piljavsky B.G. The interval hypoxia training for the treatment of cardiac rhythm disorders in patients with neurocirculatory dystonia. Hypoxia Medical Journal. 1995;1:18–19.
5. Офтальмология. Национальное руководство, 2008. 157 с. Ophthalmology. National guidelines, 2008. 157 p.
6. Немцев Г.И. Современные способы функциональной диагностики заболеваний зрительного нерва – показания и ограничения к применению. Актуальные вопросы патологии сетчатой оболочки и зрительного нерва: Сб. науч. работ. М.: МНИИ ГБ, 1982. С. 48–55. Nemtzev G.I. Modern methods of functional diagnostics of optic nerve diseases: indications and limitations. Actual problems of cornea and optic nerve pathology. M.: MSRI, 1982. P. 48–55.
7. Шамсула Базай. Диагностика и комплексное лечение заболеваний зрительного нерва: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1996. 20 с. Shamsula Bazai. Diagnostics and complex treatment of optic nerve diseases. Autoref.diss.cand.med.sci. M., 1996. 20 p.
8. Виндиш М. Церебролизин – последние результаты в оценке мультимодального действия препарата. 3-й Междунар. симп. по церебролизину. М., 1991. С. 81–86. Vindish M. Cerebrolysine: last results in multimodal activity evaluation. 3rd Int. symp. 1991. P. 81–86.
9. Марченко Л.Н. Нейропротекция при заболеваниях сетчатки и зрительного нерва. Минск, 2003. 363 с. Marchenko L.N. Neuroprotection in optic nerve diseases. Minsk, 2003. 363 p.
10. Краснов М.М. К анализу особенностей внутриглазной гемодинамики и возможности терапевтического воздействия на нее при глаукоме и дефиците кровоснабжения. Вестн. офтальмол. 1989;6:36–43. Krasnov M.M. Analysis of intraorbital

- hemodynamics specifics and therapeutical options. *Bull. ophthalm.* 1989;6:36–43.
11. Shiose V.D. *Complex threment chronic glaucoma. Glaucoma.* 1989;1:41–49.
 12. Басинский С.Н. Изменение гемодинамики у больных открытоугольной глаукомой и их коррекция: дис. ... докт. мед. наук. 1991. 248 с. Basinski S.N. *Hemodynamics changes in open corner glaucoma patients and its correction. Diss. cand. ... med. sci.* 1991. 248 p.
 13. Дубовская Л.А., Фильчикова Л.И., Полянский В.Б. и др. Результаты лечения атрофии зрительного нерва у детей методом чрезкожной электростимуляции. 2-й Междунар. симп. по рефракционной хирургии, имплантации ИОЛ и комплексному лечению атрофии зрительного нерва: тез. докл. М., 1991. 189 с. Dubovskaya L.A. et al. *Results of optic nerve atrophy treatment in children via transcutaneous electrostimulation. 2nd international symposium, abstract book.* 1991. 181 p.
 14. Линник Л.Ф., Иойлева Е.Э., Яровой А.А. Свидетельство на полезную модель № 15545 от 25.04.2000, № 15546 от 14.06.2000. Linnik L.F., Ioleva E.E., Yarovoi A.A. *Patent for useful model № 15545 от 25.04.2000, № 15546 от 14.06.2000.*
 15. Алиев А.-Г.Д., Мухаммед Нур Н.А., Исмаилов М.И. и др. Методика введения лекарственных веществ в субтеноново пространство. *Офтальмохирургия.* 1999;2:81–83. Aliev A.G. et al. *Technique of drug infusion into subcapsular space. Ophthalmosurgery.* 1999;2:81–83.
 16. Van Y., Wilt S., Rizzolo L.J. Two secreted retinal factors regulate different stages of development of the outer blood-retinal barrier. *Brain-Res-DevBrain-Res.* 2000;119(2):259–267.
 17. Боголюбов В.М. Техника и методики физиотерапевтических процедур. М.: Медицина, 1983. Bogolyubov V.M. *Technique and methods of physiotherapeutic procedures.* М.: Meditsina, 1983.
 18. Воробьев М.Г., Пономаренко Г.Н. Практическое пособие по электромагнитотерапии. СПб., 2002. 198 с. Vorobyov M.G., Ponomarenko G.N. *Practical guidelines on electromagnetic therapy.* SPb, 2002. 198 p.
 19. Басинский С.Н., Штилерман А.Л. Применение амплипульсфореза у пациентов с частичной атрофией зрительного нерва. *Вестн. офтальм.* 2000;18–20. Basinski S.N., Shilerman A.L. *The use of amplipulse-phoresis in patients with partial optic nerve atrophy. Bull. Ophthalm.* 2000: 18–20.
 20. Киселев Г.А., Лебедев О.И., Поспелов В.С. Лазерное излучение: действие на распределение лекарственных веществ в тканях глаза (в эксперименте). *Вестн. офтальм.* 1988;1:40–42. Kiselyov G.A. et al. *Laser: influence on drugs distribution in oculus tissues (experimental).* *Bull. ophthalm.* 1988;1:40–42.
 21. Басинский С.Н., Красногорская В.Н., Ленис Ю.А. Патогенетически ориентированное лечение центральных хориоретинальных дистрофий с использованием препарата «пикамилон». *Вестн. офтальмол.* 2001: 42–44. Basinski S.N. et al. *Pathogenetically oriented treatment of central chorioretinal dystrophies with Pikamilon use. Bull. Ophthalm.* 2001:42–44.
 22. Гилинская Н.Ю. Использование малых доз в физиотерапии. Биологическое и лечебное действие магнитных полей: Матер. междунар. науч.-практ. конф. Витебск, 1999. С. 89–91. Gilinskaya N.Yu. *Low doses in physiotherapy. Biological and curative effect of magnetic fields. Materials of int. sci. pract. conf. Vitebsk,* 1999. P. 89–91.
 23. Lednev V.V. Possible Mechanism for the Influence of Weak Magnetic Fields on Biological. *Bioelectromagnetics.* 1991;12:71–75.
 24. Баранов В.И. Биоуправляемая хронофизиотерапия в реабилитации пациентов с атрофиями зрительного нерва и дистрофиями сетчатки. VII Съезд офтальмологов России. Тез. докл. М., 2000. 414 с. Baranov V.I. *Bioregulated chronophysiotherapy in rehabilitation of patients with optic nerve atrophies and retinal dystrophy. VII congress of Russian ophthalmologists, abstract book.* М., 2000. 414 p.
 25. Гимранов Р.Ф., Батманов Ю.Е., Гимранова Ж.В. Влияние импульсного магнитного поля и ритмической фотостимуляции на компенсаторно-восстановительные процессы в зрительном анализаторе. Современные аспекты нейроофтальмологии: матер. IV Московской науч.-практ. нейроофтальмологической конф. М., 2000. 17 с. Gimranov R.F. et al. *Influence of impulse magnetic field and rhythmic photostimulation on compensatory processes in optic analyzer. Modern aspects of neuroophthalmology.* М., 2000. 17 p.
 26. Юсупов Р.Г., Сафина З.М., Мулдашев Э.Р. Эффективность чрезкожной электростимуляции зрительной системы при частичной атрофии зрительных нервов. *Вестн. офтальм.* 1994;2:24–27. Yusupov R.G. et al. *Effectiveness of transcutaneous electrostimulation of optic system in partial atrophy of optic nerves. Bull. Ophthalm.* 1994;2:24–27.
 27. Сафина З.М. Электрофизические показатели улучшения зрительных функций после чрезкожной электростимуляции глаз. В сб.: новые технологии микрохирургии глаза. Оренбург, 1995. С. 37–38. Safina Z.M. *Electrophysical ratio of optic functions increase after transcutaneous electrostimulation. New technologies of ophthalmic microsurgery.* Orenburg, 1995. P. 37–38.
 28. Нордстрем Б. Биоэлектрические цепи организма. *Вестн. бифизической медицины.* 1996;1:27–31. Nordstrem B. *Bioelectric chains of organism. Bull. Biophys.med.* 1996;1:27–31.
 29. Федоров С.Н., Шандурина А.Н., Линник Л.Ф. и др. Способ лечения атрофии зрительного нерва. Автор. свид. № 14881948 от 25.10.1985. Fedorov S.N. et al. *Method of optic nerve atrophy treatment. Author's patent* 1985.
 30. Федоров С.Н., Линник Л.Ф., Шигина Н.А. и др. Функциональные показатели электростимуляции зрительного нерва при его частичной атрофии в результате сосудистой недостаточности. *Офтальмохирургия.* 1989;3:3–8. Fedorov S.N. et al. *Functional data of eleycostimulation of optic nerve after its partial atrophy due to vascular insufficiency. Ophthalmosurg.* 1989;3:3–8.
 31. Федоров С.Н., Линник Л.Ф., Антропов Г.М. и др. Способ лечения заболеваний зрительного тракта посредством электростимуляций и устройство для его осуществления. Автор. свид. № 632090 от 21.03.1990. Fedorov S.N. et al. *Method of treatment of optic tract diseases via electrostimulation and device for its function. Author's patent.* 1990.
 32. Хилько В.А., Шандурина А.Н., Матвеев Ю.К., и др. Предварительные результаты прямой электростимуляции поврежденных зрительных нервов. *Вопросы нейрохирургии.* 1984;3:35–45. Khilko V.A. et al. *Preliminary results of direct electrostimulation of injured optic nerves. Bull. neurosurg.* 1984;3:35–45.
 33. Березников А.И. Возможности применения методов различительной кампиметрии и электрофармакостимуляции в диагностике и лечении некоторых видов атрофии зрительного нерва: Дис. канд. ... мед. наук. Курск, 2001. Bereznikov A.I. *Opportunities of differential tangent screen perimetry and electropharmacostimulation in diagnostics and treatment of some types of optic nerve atrophy. Diss. cand. ... med. sci. Kursk,* 2001.

34. Житенев В.М., Иванова А.Н., Кирейченкова Ж.Г. Результаты лечения атрофии зрительного нерва, дистрофических заболеваний сетчатки и нейромышечного аппарата глаза методом чрескожной электростимуляции. Проблемы нейрокибернетики. Матер. IX Всесоюзной конф. Ростов-на-Дону, 1992. С. 98–99. Zhitenev V.M. et al. Results of treatment of optic nerve treatment atrophy and retinal dystrophy via transcutaneous electrostimulation. Problems of kibernetics. Mater. IX conf. Rostov-on-Don, 1992. P. 98–99.
35. Шигина Н.А. Клинико-экспериментальное обоснование системы лечебных мероприятий при атрофии зрительного нерва: дисс. докт. ... мед. наук. М., 2003. 265 с. Shigina N.A. Clinical and experimental rationale for treatment methods systems in patients with optic nerve atrophy. Diss. doc. ... med.sci. M., 2003. 265 p.
36. Бездетко П.А., Тюрина Т.В. Опыт применения чрескожной электростимуляции зрительного нерва у больных с атрофией зрительного нерва различного генеза. Офтальм. журнал. 1995;5–6:307–309. Bezdetko P.A., Tyurina T.V. Experience of transcuraneous optic nerve electrostimulation in patients with atrophy of different genesis. Ophthalm. Jour. 1995;5–6:307–9.
37. Лобанова И.В. Комплексное двухэтапное лечение атрофии зрительного нерва различного генеза у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1997. 122 с. Lobanova I.V. Complex two-step treatment of optic nerve atrophy of different genesis in children: autoref. diss. ... cand. med. sci. M., 1997. 122 p.
38. Линник Л.А., Усов Н.И., Чечин П.П., Пеленчук О.С. Перспективы использования стимулирующей лазерной терапии в офтальмологии. Офтальм. журнал. 1982;4:193–196. Linnik L.A., et al. Prospects of stimulating laser therapy use in ophthalmology. Ophthalm. Jour. 1982;4:193–6.
39. Преображенский П.В., Шостак В.И., Балашевич Л.И. Световые повреждения глаз. Ленинград: Медицина, 1985. Preobrazhenski P.V. et al. Photo injuries of the eyes. Leningrad: Med., 1985.
40. Labajos M., Fernandes-Feres et. al. Effect of the irradiation of the Ga-As diode laser on intestinal absorption: in vivo and in vitro studies. Laser. 1986;2:21–25.
41. Лебедев О.И., Думенова Н.В., Ковалевский В.В. Лазерное излучение: исследование общего действия при облучение глазного яблока; клиническое исследование. Вестн. офтальмол. 1995;3:17–19. Lebedev O.I. et al. Laser: investigation of general effect after oculus irradiation. Clinical trial. Bull.ophthalm. 1995;3:17–19.
42. Дугинов А.Г., Иойлева Е.Э. Комбинированный метод лечения частичной атрофии зрительного нерва различного генеза: дисс. ... к.м.н. М., 2010. Duginov A.G., Ioleva E.E. Combined method of partial optic nerve atrophy treatment. Diss. cand. ... med. sci. M., 2010.

МЕТОДЫ ВИЗУАЛИЗАЦИИ НАРУЖНОГО НОСА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

METHODS OF EXTERNAL NOSE VISUALIZATION (LITERATURE REVIEW)

М.О. Дутова¹, Д.В. Давыдов², Д.А. Лежнев¹

¹ ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А. И. Евдокимова» Минздрава России, кафедра лучевой диагностики

² ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации ФМБА», кафедра онкологии и пластической хирургии

Контакты: Дутова Маргарита Олеговна – e-mail: ritkad@rambler.ru

M.O. Dutova¹, D.V. Davydov², D.A. Lezhnev¹

¹ SBEI A.I. Evdokimov Moscow state university of medicine and dentistry, radiology department

² FSBEI Institute of advanced training of FMBA, oncology and plastic surgery department

Contacts: Dutova Margarita – e-mail: ritkad@rambler.ru

Эстетическая и функциональная значимость наружного носа придает особую актуальность вопросам визуализации костных и хрящевых структур, диагностики и лечения деформаций. С учетом центрального положения, выстояния, влияния формы и симметрии на восприятие лица в целом наружный нос является объектом критического анализа, что зачастую и приводит пациентов к необходимости выполнения эстетической ринопластики.

Широкая распространенность травматизма этой области и отсутствие своевременной квалифицированной хирургической помощи влекут за собой возникновение стойких деформаций. Этим объясняется широкая распространенность ринопластики в структуре всех пластических операций, при этом она имеет сравнительно низкий уровень удовлетворенности результатами, одной из главных причин которых является отсутствие планирования хирургических вмешательств с помощью объективных методов диагностики. Данные наружного осмотра, фотографирование и лазерное сканирование пациента не позволяют оценить морфологию наружного носа. Рентгенография костей носа позволяет визуализировать костную пирамиду, однако одним из главных ограничений метода является невозможность оценки хрящевой части носа и мягких тканей, что является преимуществом ультразвукового исследования, которое, в свою очередь, дает возможность получить ограниченные данные, которые невозможно применить для пластической хирургии.

С целью исследования всех структур наружного носа, по данным литературы, наиболее предпочтительно использование мультисрезовой компьютерной томографии с последующей постпроцессорной обработкой изображений в виде трехмерной, объемной и поверхностной реконструкции, которая является наиболее перспективным методом визуализации как костных, так и хрящевых структур наружного носа.

Ключевые слова: наружный нос, хрящи носа, ринопластика, компьютерная томография, ультразвуковая диагностика.

ABSTRACT

Esthetic and functional importance of the external nose makes the problem of its bones and cartilages correct visualization extremely significant for diagnostics and treatment. Taking into consideration the central position of the nose, and the influence of its shape and symmetry on the general perception of the face, external nose appears to be the object of critical analysis which often stimulates people for esthetic rhinoplasty.

High incidence of traumatism, as well as the lack of early efficient surgical help, leads to stable nose deformations. This may serve as an explanation why rhinoplasty is so frequently used in the whole structure of plastic surgeries. But at the same time the general satisfaction level is rather low, somewhat due to inadequate pre-surgical planning without objective diagnostic methods used. Physical examination, photographing, and laser scanning of the patient do not enable the correct external nose morphological evaluation. X-ray of nasal bones allows for bony pyramid visualization however one of the main disadvantages of this method is the inability of nasal cartilages and soft tissue evaluation. This information may be obtained by ultrasound and used for further plastic surgery procedures. Multislice computed tomography with 3-D volumetric and 2-D plain image reconstruction can be considered as one of the most preferable methods for nasal bones and cartilages visualization.

Key words: external nose, nasal cartilages, rhinoplasty, computed tomography, ultrasound diagnostics.

Центральную часть средней зоны лица человека занимает нос, который имеет важнейшее функциональное, эстетическое и психологическое значение, являясь наиболее частым объектом пластических оперативных вмешательств с целью коррекции его деформаций различного генеза [1]. Одной из причин, приводящих пациентов к пластическому хирургу, являются посттравматические деформации носа, которые связаны с его центральным местоположением и выстоянием над уровнем окружающих тканей, в связи с чем травмы носа встречаются чаще по сравнению с другими отделами лица [2]. С другой стороны, в подавляющем количестве случаев причины выполнения ринопластики возникают из-за внушенного культурой и социальной средой стремления к красоте и привлекательности, а не из необходимости выполнения операции [3].

По данным Международного Общества Эстетической Пластической хирургии (International Society of Aesthetic Plastic Surgery), в 2014 г. ринопластика заняла пятое место по количеству выполненных хирургических вмешательств (849 445 процедур) после блефаропластики, липосакции, маммопластики, липофилинга. Это составило 8,8% от всех пластических операций в мире, а в таких странах, являющихся лидерами по проведенным ринопластическим, как Южная Корея и Бразилия, процент выполненных операций превысил это значение и составил 12,1% и 9,8% соответственно. Среди мужчин ринопластика является одной из самых популярных в мире хирургических процедур [4]. Трудно найти другую область, которая подвергается такому критическому анализу, как эстетическая ринопластика, ввиду очевидности результата [5]. Вместе с тем, ринопластика имеет сравнительно низкий уровень удовлетворенности результатами в связи со сложностью ее выполнения и нереалистичными ожиданиями пациента [6]. Для повышения эффективности диагностики и лечения деформаций наружного носа необходимы следующие требования современной функциональной и эстетической ринохирургии: тщательное планирование ринопластики, предоперационная подготовка, антропометрические измерения и методики анализа косметического дефекта [7].

Несмотря на анатомическую доступность наружного носа, широкую распространенность ринопластики в структуре всех пластических операций, планирование хирургических вмешательств осуществляется зачастую исключительно на основании данных осмотра.

Широко используемым способом визуализации наружного носа является фотографирование в прямой, боковых, косых и базальной проекциях, позволяющее оценить форму носа на этапе планирования и контроля оперативного вмешательства, в том числе и с помощью компьютерных программ обработки изображений [8]. С целью оценки наличия и вида деформаций, проведения объективных измерений и расчетов используют 3D-сканеры, механизм работы которых основан на направлении лазерного луча на исследуемый объект и обнаружении его отражения с последующим анализом изображений с помощью аналитического модуля [9]. Однако эти методы не позволяют оценить морфологию наружного носа, предоставляя данные только о форме, размерах и его гармонии со структурами лица. Наиболее распространенным лучевым методом визуализации наружного носа является рентгенография костей носа в боковой проекции и проекции Water's (затылочно-подбородочной). Данные методики позволяют получить изображение костной пирамиды, широко применяются для диагностики переломов костей носа, однако чувствительность этого метода составляет 72–76%. Относительно низкие значения обусловлены плохой визуализацией и низкой выявляемостью бывших консолидированных переломов, угловой деформации, варибельной анатомии, переломов по средней линии, расхождения верхнечелюстного шва [10, 11]. Одним из главных ограничений метода является невозможность оценки хрящевой части носа и мягких тканей, что явля-

ется преимуществом ультразвукового исследования (УЗИ). С учетом поверхностного расположения структур и использования высокочастотных датчиков (6–15 МГц), УЗИ является перспективным методом диагностики, что находит отражение в ряде работ. За счет широкой доступности, относительной дешевизны и отсутствия лучевой нагрузки УЗИ получило широкое применение в качестве дополнительного метода исследования пациентов с переломами костей носа, превосходя стандартную рентгенографию и не уступая по эффективности компьютерной томографии в выявлении повреждений [12, 13]. Была разработана техника сканирования, включающая следующие позиции: продольное сканирование вдоль спинки носа, правой и боковой поверхностей, поперечное сканирование спинки и кончика носа. Кости носа представляют собой гиперэхогенные линии с дистальной акустической тенью, латеральные и крыльчатые хрящи визуализируются как гипо- и изоэхогенные слоистые линейные структуры. Несколько менее эхогенным выглядит четырехугольный хрящ, составляющий перегородку носа, что объясняется отличием его структуры. Обращают на себя внимание гиперэхогенные однородные линии, следующие за хрящевыми структурами и свидетельствующие о затухании ультразвукового сигнала в связи с наличием воздуха в носовых ходах [8, 14]. Таким образом, УЗИ позволяет выявить повреждения не только костной, но и кожно-хрящевой части носа, а также может быть использовано интраоперационно и для оценки полученных результатов. Однако метод является операторозависимым и не позволяет выявлять другие повреждения лицевого скелета [11].

Магнитно-резонансная томография имеет ограничение в пространственном разрешении визуализации тонких костных и хрящевых структур носа, не дает получить реконструкции, необходимые для хирургов, является дорогостоящим методом и в целом редко используется в челюстно-лицевой и пластической хирургии [12]. Имеется публикация Miyamoto J., Miyamoto S., Nagasao T. et al. (2011) о применении конусно-лучевой компьютерной томографии с построением трехмерных реконструкций в костном и мягкотканном режимах для оценки положения кончика носа и проведения необходимых измерений у пациентов с деформациями носа на фоне двусторонней расщелины губы [15].

С целью исследования всех структур наружного носа наиболее предпочтительно использование мультисрезовой компьютерной томографии (МСКТ). Результаты различных исследований показывают, что для изучения анатомии костей носа наиболее информативна 3D-реконструкция МСКТ-изображений, полученная при толщине среза 0,6 мм. Wang Z.S., Peng M.Q., Wei H. et al. (2014) и Karadag D., Ozdol N.C., Beriat K. et al. (2011) описывают нормальную и вариантную анатомию костей носа и подчеркивают особую важность дифференциальной диагностики посттравматических изменений и вариантов нормы, особенно в аспекте судебной медицины [16, 17]. По данным Ginat D.T., Robson C.D. (2015), МСКТ высокого разрешения позволяет определить аномалии костных структур носа при врожденных синдромальных состояниях [18]. Cho G.S., Kim J.H., Yeo N.K. et al. (2011) проводили МСКТ для дооперационной оценки толщины кожи на уровне назиона, ринона, кончика носа и колумеллы. Измерения, полученные на плоскостных изображениях, были проанализированы в соответствии с хирургическими результатами, таким образом, было доказано, что толщина кожи является важным прогностическим фактором в хирургии кончика носа [19]. Плоскостные КТ-изображения могут послужить основой для измерений носолобного и пирамидального углов, расстояния между назионом и краем носовой кости, которые являются ключевыми факторами при планировании увеличения носа и установке силиконовых имплантатов, что показали Moon K.M., Cho G., Sung H.M. et al. (2013) [20]. Согласно проведенному исследованию, Song S.W., Jun B.C., Chae S.R. (2013), при исполь-

зовании 3D-МСКТ с объемной и поверхностной визуализацией (volume rendering, VR and surface rendering) можно получить тем самым не только изображение костей носа с точной диагностикой линии и характера перелома, но и в некоторой степени хрящей носа [21]. Graviero G., Guastini L., Mora R. et al. (2011) провели исследование пациентов, которым была выполнена ринопластика, с сохраняющимися деформациями наружного носа на 2-срезовом компьютерном томографе с 3D VR, что позволило обозначить разными цветами анатомические участки в соответствии с их различными плотностными характеристиками по Хаунсфилду. Таким образом, можно визуализировать костную и хрящевую части носа, в частности, крыльные и латеральные носовые хрящи, кончик носа, пространство между куполами, угол их дивергенции. Эти данные позволяют оценить последствия травмы и предшествующих операций, производить планирование и контроль эстетической ринопластики, проводя сравнение с нормальной анатомией наружного носа и оценивая структуру, толщину, форму, ориентацию и симметрию анатомических структур, что невозможно при клиническом и эндоскопическом исследованиях. Авторы подчеркивают, что плоскостные изображения позволяют оценить исключительно костные анатомические структуры, такие как кости носа, лобные отростки верхней челюсти, сошник, и не дают возможность визуализировать хрящевые комплексы [22].

Значительный интерес представляет работа Manuel C.T., Leary R., Protsenko D.E. et al. (2014), которые на базе данных изображений компьютерной томографии высокого разрешения, системы автоматизированного проектирования (CAD) и программного обеспечения создали точную модель наружного носа с детальной характеристикой хрящевых структур, расчетов напряжения на ту или иную зоны с учетом симуляции резекции каудального края перегородочного хряща, что имеет значение для создания опоры кончика носа при планировании оперативных вмешательств [23].

Заключение

Из всего арсенала методов лучевой диагностики МСКТ с последующей постпроцессорной обработкой изображений в виде трехмерной, объемной и поверхностной реконструкции является наиболее перспективным методом визуализации как костных, так и хрящевых структур наружного носа, что дает возможность дальнейшего изучения морфологической составляющей деформаций этой зоны. Таким образом, возможно объективизировать планирование и контроль ринопластики, увеличив тем самым качество ее проведения и снизив количество отрицательных результатов и недовольств результатами оперативных вмешательств.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Пальчун В.Т., Магомедов М.М., Лучихин Л.А. Оториноларингология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. с. 32–37. Palchun V.T., Magomedov M.M., Luchikhin L.A. Otorhinolaryngology. M.: GEOTAR-Media, 2011:32–37.
2. Эзрохин В.М., Сергеев Ю.Н., Тополюцкий О.З., Безденежных Д.С. Хирургическое лечение дефектов и деформаций носа. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015: 296–297. Ezrokhin V.M., et al. Surgical treatment of nasal defects and deformations. M.: GEOTAR-Media, 2015:296–297.
3. Piroonchai P., Suetrong S., Arunpongpaissal S. Psychological Status in Patients Seeking Rhinoplasty. Clin Med Insights Ear Nose Throat. 2011;4:31–35.
4. International Society of Aesthetic Plastic Surgery. International Survey on Aesthetic/Cosmetic Procedures Performed in 2014. ISAPS Procedures Study Results. Hanover, USA: ISAPS, 2015.
5. Gubisch W., Dacho A. Aesthetic rhinoplasty plus brow, eyelid and conchal surgery: pitfalls – complications – prevention. GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg. 2013;12.
6. Khansa I., Khansa L., Pearson G.D. Patient Satisfaction After Rhinoplasty: A Social Media Analysis. Aesthet Surg J. 2016;36(1):1–5.
7. Русецкий Ю.Ю., Лопатин А.С., Соболев В.П. Носовой клапан. Часть I. Анатомо-физиологическая сущность, клинические проявления и методы диагностики при его дисфункции. Вестник оториноларингологии. 2012;2:79–84. Rusetzki Yu.Yu., Lopatin A.S., Sobolev V.P. Nasal valve. Part I. Morphology and physiology, clinic and diagnostic methods of its dysfunction. Bull. Otorhinolaryngol. 2012;2:79–84.
8. Nguyen P.S., Bardot J., Duron J.B., Levet Y., Aiach G. Preoperative analysis in rhinoplasty. Ann Chir Plast Esthet. 2014;59(6):400–405.
9. Szycha P., Rykala J., Kruk-Jeromin J. Individual and ethnic aspects of preoperative planning for posttraumatic rhinoplasty. Eur J Plast Surg. 2011;34(4):245–249.
10. Baek H.J., Kim D.W., Ryu J.H., Lee Y.J. Identification of Nasal Bone Fractures on Conventional Radiography and Facial CT: Comparison of the Diagnostic Accuracy in Different Imaging Modalities and Analysis of Interobserver Reliability. Iran J Radiol. 2013;10(3):140–147.
11. Mohammadi A., Ghasemi-Rad M. Nasal Bone Fracture – Ultrasonography or Computed Tomography? Med Ultrason. 2011;13(4):292–295.
12. Gossner J. Sonography of the nasal cartilage: technique and normal anatomy. J Ultrasound. 2014;17(4):317–319.
13. Lee I.S., Lee J.H., Woo C.K., Kim H.J., Sol Y.L., Song J.W., Cho K.S. Ultrasonography in the diagnosis of nasal bone fractures: a comparison with conventional radiography and computed tomography. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2015:1–6.
14. Русецкий Ю.Ю., Чернышенко И.О. Диагностическая эффективность ультрасонографии при травмах носа. Head & Neck. 2014;3:11–14. Rusetzki Yu.Yu., Chernyshenko I.O. Diagnostic effectiveness of ultrasound for nasal traumas. Head & Neck. 2014;3:11–14.
15. Miyamoto J., Miyamoto S., Nagasao T., Nakajima T., Kishi K. Anthropometric evaluation of bilateral cleft lip nose with cone beam computed tomography in early childhood: Estimation of nasal tip collapse. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2012;65(2):169–174.
16. Karadag D., Ozdol N. C., Beriat K., Akinci T. CT evaluation of the bony nasal pyramid dimensions in Anatolian people. Dentomaxillofac Radiol. 2011;40(3):160–164.
17. Wang Z.S., Peng M.Q., Wei H., Ying C.L., Wan L. The subtle anatomical structures of normal nasal bone in MSCT image and forensic identification. Fa Yi Xue Za Zhi. 2014;30(3):184–187.
18. Ginat D.T., Robson C.T. CT and MRI of congenital nasal lesions in syndromic conditions. Pediatr Radiol. 2015;45(7):1056–1065.
19. Cho G.S., Kim J.H., Yeo N.K., Kim S.H., Jang Y.J. Nasal skin thickness measured using computed tomography and its effect on tip surgery outcomes. Otolaryngol Head Neck Surg. 2011;144(4):522–527.
20. Moon K.M., Cho G., Sung H.M., Jung M.S., Tak K.S., Jung S.W., Lee H.B., Suh I.S. Nasal Anthropometry on Facial Computed Tomography Scans for Rhinoplasty in Koreans. Arch Plast Surg. 2013;40 (5):610–615.
21. Song S.W., Jun B.C., Chae S.R. Clinical Utility of Three-Dimensional Facial Computed Tomography in the Treatment of Nasal Bone Fractures: A New Modality Involving an Air–Bone View with a Volume Rendering Technique. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg. 2013;65(2):210–215.
22. Graviero G., Guastini L., Mora R., Salzano G., Salzano F. A. The role of three-dimensional CT in the evaluation of nasal structures and anomalies. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2011;268(8):1163–1167.
23. Manuel C.T., Leary R., Protsenko D.E., Wong B.J. Nasal tip support: A finite element analysis of the role of the caudal septum during tip depression. Laryngoscope. 2014;124(3):649–654.

БИБЛИОТЕКА ВРАЧА

на портале

www.medvestnik.ru

Доступно в
App Store

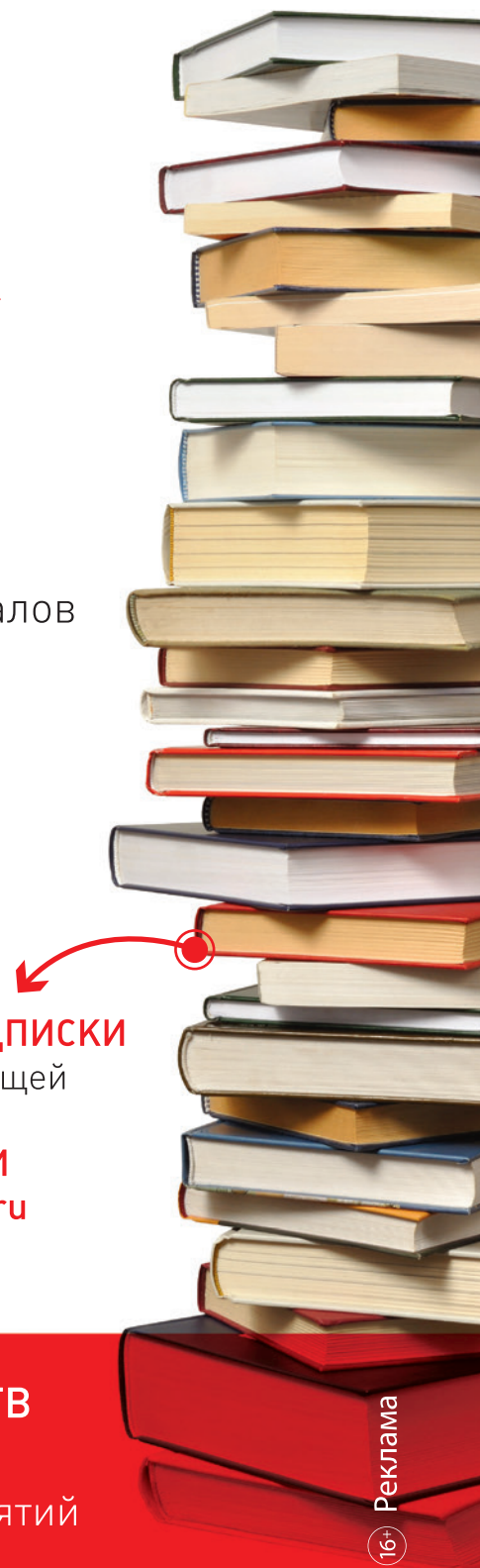


более **500**
научно-медицинских статей
по специальностям
«ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ»
и **«ТЕРАПИЯ»**



Более **10 500** материалов
по **30** врачебным
специальностям

МЕСЯЦ БЕСПЛАТНОЙ ПОДПИСКИ
на статьи по интересующей
специальности
ПРИ РЕГИСТРАЦИИ
на www.medvestnik.ru



НОВИНКА

СМОТРИТЕ НА МЕДВЕСТИК-ТВ
Новости и события медицины
Актуальные репортажи с мероприятий
Видео лекции и интервью
с ведущими специалистами

Реклама

16+

Более 10 лет в персонализированной медицине

ЭРБИТУКС® (ERBITUX®). Краткая инструкция по медицинскому применению.

Регистрационный номер: ЛСР-002745/09. Международное непатентованное название: цетуксимаб (cetuximab). Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство, антитела моноклональные. Показания к применению: метастатический колоректальный рак (мКРР) с экспрессией EGFR и «диким» типом генов RAS в комбинации с химиотерапией на основе иринотекана или продолжительной инфузии фторурацил/кальция фолинат с оксалиплатином; метастатический колоректальный рак (мКРР) с экспрессией EGFR и «диким» типом генов RAS в качестве монотерапии в случае неэффективности предшествующей химиотерапии на основе иринотекана и оксалиплатина, а также при непереносимости иринотекана; местно-распространенный плоскоклеточный рак головы и шеи (ПРГШ) в комбинации с лучевой терапией; рецидивирующий и/или метастатический плоскоклеточный рак головы и шеи (ПРГШ) в комбинации с химиотерапией на основе препаратов платины; рецидивирующий и/или метастатический плоскоклеточный рак головы и шеи в качестве монотерапии при неэффективности предшествующей химиотерапии на основе препаратов платины. Противопоказания: выраженная (3 или 4 степени по шкале токсичности Национального института рака США) гиперчувствительность к цетуксимабу; беременность; период кормления грудью; детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения не установлены); применение препарата Эрбитукс® в комбинации с оксалиплатин-содержащей терапией у пациентов с мКРР с мутантным типом генов RAS или с неизвестным статусом генов RAS. С осторожностью: При нарушениях функции печени и/или почек, угнетении костномозгового кроветворения, сердечно-легочных заболеваниях в анамнезе, пожилом возрасте. Способ применения и дозы: Терапию препаратом Эрбитукс® необходимо проводить под наблюдением врача, имеющего опыт применения противоопухолевых лекарственных средств. Во время инфузии и в течение не менее 1 часа после ее окончания необходим тщательный мониторинг состояния пациента. Должно быть подготовлено оборудование для проведения реанимационных мероприятий. Перед первой инфузией не менее чем за 1 час до введения цетуксимаба необходимо проведение премедикации антигистаминными препаратами и глюкокортикостероидами. Премедикацию рекомендуется проводить также перед всеми последующими инфузиями. При всех показаниях Эрбитукс® вводится 1 раз в неделю в начальной дозе 400 мг/м² площади поверхности тела. Первую дозу следует вводить медленно, со скоростью, не превышающей 5 мг/мин. Рекомендуемая продолжительность инфузии составляет 120 минут. Все последующие еженедельные инфузии проводятся в дозе 250 мг/м² площади поверхности тела при рекомендуемой длительности инфузии 60 минут. Скорость инфузии не должна превышать 10 мг/мин. Колоректальный рак: у пациентов с мКРР препарат Эрбитукс® применяется в комбинации с химиотерапией или в режиме монотерапии. Перед первым применением препарата Эрбитукс® следует определить статус мутаций генов RAS (KRAS и NRAS). Данное исследование должно проводиться в лаборатории, имеющей опыт проведения таких тестов, с использованием валидированных методов определения статуса мутаций генов KRAS и NRAS в экзонах 2, 3 и 4. При комбинированной терапии следует придерживаться рекомендаций по модификации доз совместно назначаемых химиотерапевтических препаратов, приведенных в инструкциях по их применению. В любом случае, данные препараты не должны вводиться ранее, чем через 1 час после окончания инфузии препарата Эрбитукс®. Терапию препаратом Эрбитукс® рекомендуется продолжать до появления признаков прогрессирования заболевания. Плоскоклеточный рак головы и шеи: у пациентов с местно-распространенным ПРГШ препарат Эрбитукс® применяется совместно с лучевой терапией. Рекомендуется начинать лечение препаратом Эрбитукс® за 7 дней до начала лучевой терапии и продолжать его до окончания лучевой терапии. У пациентов с рецидивирующим и/или метастатическим ПРГШ препарат Эрбитукс® применяется в комбинации с химиотерапией на основе препаратов платины. Препарат Эрбитукс® используется как поддерживающая терапия до появления признаков прогрессирования заболевания. Химиотерапевтические препараты не должны вводиться ранее, чем через 1 час после окончания инфузии препарата Эрбитукс®. У пациентов с рецидивирующим и/или метастатическим ПРГШ, у которых химиотерапия не дала результатов, препарат Эрбитукс® применяется в режиме монотерапии. Терапию препаратом Эрбитукс® рекомендуется продолжать до появления признаков прогрессирования заболевания. Побочное действие: Основными нежелательными эффектами цетуксимаба являются кожные реакции, которые отмечаются у >80 % пациентов; гипонатриемия, отмечающаяся у >10 % пациентов; инфузионные реакции легкой или средней степени выраженности у >10 % пациентов

и выраженной степени – у >1 % пациентов. Ниже приведен перечень нежелательных явлений, которые наблюдаются при применении препарата Эрбитукс®: головная боль, асептический менингит, конъюнктивит, блефарит, кератит (в т.ч. язвенный), легочная эмболия, интерстициальная болезнь легких, диарея, тошнота, рвота, кожные реакции (акнеподобная сыпь и/или менее часто кожный зуд, сухость кожи, шелушение, гипертрихоз или поражение ногтей, например, паронихия), синдром Стивенса-Джонсона/токсический эпидермальный некролиз, суперинфекция кожных поражений, гипонатриемия, дегидратация, гипокальциемия, анорексия, инфузионно-зависимые реакции различной степени тяжести, микозы, в некоторых случаях тяжелые, тромбоз глубоких вен, утомляемость, повышение уровня аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), щелочной фосфатазы (ЩФ). Особые указания: Часто могут возникать тяжелые инфузионные, в том числе анафилактические, реакции. В некоторых случаях эти реакции могут приводить к летальному исходу. При развитии тяжелой инфузионно-зависимой реакции необходима немедленная и окончательная отмена препарата Эрбитукс® и проведение неотложной терапии при необходимости. Некоторые из этих реакций могут иметь анафилактическую или анафилактоидную природу либо представлять собой синдром высвобождения цитокинов (CRS). Симптомы могут возникать во время первой инфузии и в течение нескольких часов после нее, либо при выполнении последующих инфузий. Симптомы могут включать бронхоспазм, крапивницу, повышение или снижение артериального давления, потерю сознания или шок. В редких случаях наблюдаются приступы стенокардии, инфаркт миокарда и остановка сердца. Анафилактические реакции могут развиваться уже в течение нескольких минут после начала инфузии, например, в связи с уже имеющимися у пациента антителами Ig E, перекрестно реагирующими с цетуксимабом. Эти реакции обычно сопровождаются бронхоспазмом и крапивницей. Они могут возникнуть несмотря на проведение премедикации. Синдром высвобождения цитокинов (CRS) обычно развивается в течение одного часа после завершения инфузии; бронхоспазм и крапивница при данном состоянии развивается реже. Степень тяжести CRS, связанного с первой инфузией, обычно более выраженная. Инфузионные реакции легкой или средней степени тяжести очень часто включают такие симптомы, как лихорадка, озноб, головокружение или одышка, которые как правило возникают при первой инфузии цетуксимаба. При инфузионно-зависимой реакции легкой или средней степени тяжести рекомендуется снизить скорость введения препарата. При последующих инфузиях следует вводить препарат с уменьшенной скоростью. Кожные реакции наблюдаются очень часто, в результате чего может потребоваться приостановка лечения или отмена. Нарушения электролитного состава сыворотки крови: прогрессирующее снижение концентрации магния в сыворотке крови может приводить к тяжелой гипонатриемии, обратимой после отмены препарата; кроме этого, может наблюдаться гипокальциемия как осложнение диареи, возможно также развитие гипокальциемии. Нарушения со стороны дыхательной системы: были зарегистрированы случаи интерстициальных заболеваний легких. Нейтропения и связанные с ней инфекционные осложнения: пациенты, получающие препарат Эрбитукс® в комбинации с химиотерапией на основе препаратов платины, имеют повышенный риск развития тяжелой нейтропении, которая может приводить к инфекционным осложнениям, в частности фебрильной нейтропении, пневмонии или сепсису. Сердечно-сосудистые нарушения: при лечении ПРГШ и колоректального рака отмечалось повышение частоты выраженных и в некоторых случаях фатальных нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы. Нарушение со стороны органа зрения: при применении цетуксимаба наблюдались случаи кератита (в т.ч. язвенного). Колоректальный рак с мутантным типом генов RAS: препарат Эрбитукс® не должен применяться при лечении колоректального рака с мутантным типом генов RAS или если статус мутации генов RAS не определен. Передозировка: В настоящее время существует ограниченный опыт применения однократных доз выше чем 400 мг/м² площади поверхности тела или еженедельного применения доз выше, чем 250 мг/м² площади поверхности тела. Претензии потребителей и информация о нежелательных явлениях следует направлять по адресу: «Представительство компании Арес Трейддинг СА», Российская Федерация, 115054 Москва, ул. Валовая 35, офис ООО «Мерк»; тел.: (495)937-33-04, факс: (495) 937-33-05, e-mail: safety@merck.ru.

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРЕПАРАТА, ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНЫМ ТЕКСТОМ ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ.

ООО «Мерк»: 115054 Москва, ул. Валовая 35, офис
тел.: (495)937-33-04, факс: (495) 937-33-05, www.merck.ru
Информацию о нежелательных явлениях
также можно направлять по адресу: safety@merck.ru

MERCK

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРЕПАРАТА, ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНЫМ ТЕКСТОМ ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ