

ГОЛОВА И ШЕЯ

ЖУРНАЛ ФЕДЕРАЦИИ СПЕЦИАЛИСТОВ ПО ЛЕЧЕНИЮ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГОЛОВЫ И ШЕИ

11

**ВОЗМОЖНОСТИ СОВРЕМЕННЫХ
ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ МЕТОДОВ
ИССЛЕДОВАНИЯ В ВИЗУАЛИЗАЦИИ
МЕТАСТАТИЧЕСКИХ ОЧАГОВ У БОЛЬНЫХ
УВЕАЛЬНОЙ МЕЛАНОМОЙ**

OPPORTUNITIES OF MODERN INSTRUMENTAL DIAGNOSTIC
METHODS FOR METASTATIC LESIONS VISUALIZATION IN
PATIENTS WITH UVEAL MELANOMA

25

**РАДИОВОЛНОВАЯ ТЕХНОЛОГИЯ В ХИРУРГИИ
ВЕК И УДАЛЕНИИ ГЛАЗА - СОВРЕМЕННЫЙ
ПОДХОД К ХИРУРГИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ И
РЕАБИЛИТАЦИИ**

RADIO-WAVE TECHNOLOGY FOR EYELID SURGERY AND
OCULUS REMOVAL AS A MODERN APPROACH TO SURGICAL
TREATMENT AND REHABILITATION PATIENTS WITH UVEAL
MELANOMA

58

**ПРЕЦИЗИОННЫЕ МЕТАЛЛИЧЕСКИЕ
КОМПЛЕКСЫ ДЛЯ ИМПЛАНТАЦИИ В
ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ**

PRECISION METAL COMPLEXES FOR IMPLANTATION
IN MAXILLO-FACIAL REGION

И ДРУГОЕ/ ET ALL

HEAD & NECK 3

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 2414-9713 (Online)
ISSN 2310-5194 (Print)

Медицинский рецензируемый журнал
Авторы подтверждают, что не имеют конфликта интересов
Публикуемые материалы соответствуют международно признанным этическим принципам

Тематика журнала:

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

Главный редактор

И.В. Решетов, академик РАН, д.м.н., профессор

Заведующий редакцией: Н.В. Иванов

Переводчик: Н.В. Деньгина

Учредитель и Издатель:

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

Сайт Федерации <http://headneckfdr.ru>

Сайт журнала <https://hnj.science>



Общероссийская общественная организация

**Федерация специалистов
по заболеваниям
органов головы и шеи**

РЕДКОЛЛЕГИЯ ЖУРНАЛА «ГОЛОВА И ШЕЯ»

Журнал Федерации специалистов по лечению
заболеваний головы и шеи

Решетов И.В. – главный редактор, академик РАН, профессор

Дробышев А.Ю. – зам. главного редактора, профессор

Грачев Н.С. – научный редактор, к.м.н.

Святослав Д.С. – научный редактор, к.м.н.

Пряников П.Д. – ответственный секретарь, к.м.н.

РЕДКОЛЛЕГИЯ

Бровкина А.Ф., академик РАН, профессор

Давыдов Д.В., профессор

Дайхес Н.А., чл.-корр. РАН, профессор

Иванов С.Ю., чл.-корр. РАН, профессор

Кубанова А.А., академик РАН, профессор

Кропотов М.А., профессор

Крюков А.И., профессор

Кулаков А.А., академик РАН, профессор

Мальгинов Н.Н., профессор

Мантурова Н.Е., профессор

Мамонтов А.С., профессор –

ответственный секретарь

Мудунов А.М., профессор

Медведев Ю.А., профессор

Мельниченко Г.А., академик РАН, профессор

Неробеев А.И., профессор

Поляков К.А., к.м.н.

Поляков А.П., к.м.н.

Потекаев Н.Н., профессор

Подвизников С.О. д.м.н.

Путь В.А. профессор »

Романчиен А.Ф., профессор

Саакян С.В., профессор

Садовский В.В., профессор

Свиштушкин В.М. профессор

Старцева О.И. д.м.н.

Усачев Д.Ю., член-корр. РАН, профессор

Черкаев В.А., профессор

Чойнзонов Е.Л., академик РАН, профессор

Янов Ю.К., академик РАН, профессор

Янушевич О.О., член-корр. РАН, профессор

Еричев В.П., профессор
Крылов В.В., академик РАН, профессор
Накатис Я.М., профессор
Поляков В.Г., академик РАН, профессор
Потапов А.А., академик РАН
Рабинович И.М., профессор
Румянцев П.О., профессор
Трофимов Е.И., д.м.н.
Топольницкий О.З., профессор
Хмелевский Е.В., профессор

ИНОСТРАННЫЕ ЧЛЕНЫ РЕДКОЛЛЕГИИ

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
Subramanian S., assistant prof. India
Zabolotny N., prof. Ukraine

ЭКСПЕРТНАЯ ГРУППА

Бойко А.В., профессор
Бяхов М.Ю., профессор
Зайцев А.М., к.м.н.
Осипенко Е.В., к.м.н.
Поляков П.Ю., профессор
Приходько А.Г., профессор
Кравцов С.А., д.м.н.
Кузнецов Н.С., профессор
Новожилова Е.Н., д.м.н.
Романов И.С. д.м.н.
Светицкий П.В., профессор
Сдвижков А.М. профессор
Стояхина А.С., к.м.н.
Субраманиан С., д.м.н.
Трофимов Е.И., д.м.н.
Шевченко С.П., д.м.н.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Васильев Ю.В., чл.-корр. РАН, профессор
Вербо Е.В., профессор
Галимова В.У., профессор
Гарбузов П.И., д.м.н.

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).

Адрес редакции:

Москва, ул. Беговая, д.24, офис. 2
Тел. (факс): (495) 544-85-09
E-mail: headneck@inbox.ru

Размещение рекламы:

Н.И. Каляева
Тел.: 8 (926) 919-29-11
Дата выхода – 30.09.17
Свободная цена

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор) Head and Neck / Голова и шея. Российское издание. Журнал Общероссийской общественной организации «Федерации специалистов по лечению заболеваний головы и шеи»

ПИ № ФС77-54135 от 17.05.13

Формат 60x90 1/8. Усл. печ. л. 8.
Тираж 1000 экз.

График выхода – 4 номера в год

Импакт фактор РИНЦ 0,015

Отпечатано в типографии
"Лакшери Принт"
115142, Москва, ул. Речников, д. 21

Перепечатка и любое воспроизведение материалов и иллюстраций в печатном или электронном виде из журнала допускается только с письменного разрешения издателя

HEAD & NECK

3

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 2414-9713 (Online)

ISSN 2310-5194 (Print)

Medical reviewed journal

The authors declare that they have no competing interests
Published materials conforms to internationally accepted ethical guidelines

Journal subject:

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

Editor in chief

I.V. Reshetov, professor, Russian Academy of Science academician

Editorial staff manager: N.V. Ivanov

Translation: N.V. Dengina

Founder and Publisher:

Russian Federation of treatment specialists
in Head&Neck pathology

Website of the Federation <http://headneckidr.ru>

Website of the journal <https://hnj.science>



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

EDITORIAL BOARD OF "HEAD&NECK" JOURNAL

Journal of the Russian Federation of treatment specialists
in Head&Neck pathology

Reshetov I.V. – editor in chief, professor,
Russian Academy of Science academician

Drobyshev A.Y. – editor in chief assistant, professor

Grachev N.S. – scientific editor, assistant professor

Svyatoslavov D.S. – scientific editor, assistant professor

Pryanikov P.D. – executive secretary, assistant professor

EDITORIAL BOARD

Brovkina A.F. RAS academician, professor
Davydov D.V., professor
Daihes N.A., RAS corresponding member, professor
Ivanov S.Yu., RAS corresponding member, professor
Kubanova A.A., RAS academician, professor
Kropotov M.A., professor
Kryukov A.I., professor
Kulakov A.A., RAS academician, professor
Malginov N.N., professor
Manturova N.E., professor
Mamontov A.C., professor, executive secretary
Mudunov A.M., professor
Medvedev Y.A., professor
Melnichenko G.A., RAS academician, professor
Nerobeev A.I., professor
Polyakov K.A. assistant professor
Polyakov A.P., assistant professor,
Potekaev N.N., professor
Podvyaznikov S. O., professor
Put V.A., professor
Romanchishen A.F., professor
Saakyan S.V., professor
Sadovskij V.V., professor
Svistushkin V.M., professor
Startseva O.I., professor
Usachev D.Y., RAS corresponding member, professor
Cherekaev V.A., professor
Choinzonov E.L., RAS academician, professor
Janov Y.K. RAS corresponding member, professor
Yanushevich O.O., RAS corresponding member, professor

EDITORIAL COMMITTEE

Vasil'ev Y.V., RAS corresponding member, professor
Verbo E.V., professor
Galimova V.U., professor

Garbuzov P.I., professor
Erichov V.P., professor
Krylov V.V., RAS academician, professor
Nakatis Y.M., professor
Polyakov V.G., RAS academician, professor
Potapov A.A. RAN academician
Rabinovitch I.M., professor
Rumyantsev P.O., professor
Trofimov E.I., professor
Topolnickiy O. Z. professor
Khmelevsky E.V., professor

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
Subramanian S., assistant prof. India
Zabolotny N., prof. Ukraine

EXPERT GROUP

Boiko A.V., professor
Byakhov M.Y., professor
Zaitsev A.M., assistant professor
Osipenko E.V., assistant professor
Polyakov P.Y., professor
Prihodko A.G., professor
Kravtsov S.A., professor
Kuznetsov N.S., professor
Novozhilova E.N., professor
Romanov I.S. professor
Svetizkij P.V., professor
Sdvizhkov A.M., professor
Stoyukhina A.S., assistant professor
Subramanian S., professor
Trofimov E.I., professor
Shevchenko S.P., professor

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).

Editor office address:

Begovaya str., 24, office. 2, Moscow
Russian Federation
Tel. (fax): +7 (495) 544-85-09
E-mail: headneck@inbox.ru

Advertising: N.I. Kalyaeva

Tel.: +7 (926) 919-29-11
Date of issue – 30.09.17
Free price

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"

ПИ № ФС77-54135 от 17.05.13

Format 60x90 1/8 Print cond. P.8
Print run 1000 ex.

Issuing calendar – 4 issues per year

Impact factor RSCI 0,015

Printed in printing house

"Luxury Print"

115142, Moscow, St. Rechnikov, d. 82

Reprinting and any materials and illustrations reproduction from the journal in printed or electronic form is permitted only from written consent of the publisher

ВСТУПЛЕНИЕ

Уважаемые читатели!

Приветствуем вас на страницах третьего номера нашего журнала. Этот выпуск имеет свои привлекательные особенности. На прошлом заседании редколлегии было принято решение о периодической публикации тематических номеров журнала с акцентом на одну из специальностей. На дебют были приглашены специалисты из офтальмологии, шеф-редактор номера профессор С.В. Саакян взяла на себя ответственность за решение этой задачи. Из всех обширных научных направлений в офтальмологии собраны статьи, имеющие широкий междисциплинарный интерес как по локализации, например веки, или вида патологии – меланома. Эти и другие темы, конечно, привлекут ваше внимание. Очевидно, что эксперимент удался, и далее мы будем прибегать к практике тематических выпусков.

Научная жизнь имеет важные этапы, в частности при подготовке молодых ученых к защите диссертации необходимо своевременно освещать результаты исследований. В связи с этим мы нашли возможность поддерживать эти публикации на страницах этого номера и они органично встроились в оглавление, помогая соблюсти многогранность нашего направления – хирургия органов головы и шеи.

Наш коллектив при создании журнала изначально провозгласил международный статус издания, и это подтверждено не только большой командой иностранных членов редколлегии, но и постоянным совершенствованием качества публикаций и их оформления. Следует обратить ваше внимание на появление после оригинальных статей заключений рецензента на двух языках и др. Мы готовимся к открытию отдельного сайта журнала и доступу ко всей базе статей. Эти и другие усилия направлены на реализацию маршрутной карты по ассоциации нашего журнала в международную сеть.

Приглашаем вас в это увлекательное путешествие, целью которого является создание издания, которое будет надежной платформой для авторов статей на пути к научному признанию.

В сентябре проведено заседание оргкомитета 6-го Междисциплинарного Конгресса Голова и Шея-2018. Местом Конгресса намечен Институт нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко, дата – 17–19 мая 2018 г. Ждем вас на Конгрессе.

До новых встреч.

Главный редактор, д.м.н., профессор, академик РАН Решетов И.В.

INTRODUCTION

Dear readers!

We are happy to present you the third issue of our magazine. This issue would attract you in a number of ways. At their latest meeting the magazine's editors decided to periodically publish thematic issues to highlight one of the specialties. We started with ophthalmologists. Professor Svetlana Saakyan as executive editor kindly took on the responsibility to make this happen. We selected the articles that represent all those ample areas of research in ophthalmology and may attract keen interdisciplinary concern both in terms of localization (e.g. eyelid) and type of pathology (e.g. melanoma). We hope these and other subjects will interest you. We believe our 'experiment' proved successful, so we plan to publish thematic issues in the future. Scientific activity implies that before young scholars are to defend their theses they need to have their research timely published, that's why we thought it should be possible to support them through printing their articles in this issue. These texts certainly found their proper place in the table of contents and reflect the complexity of our field – head and neck surgery.

From the very start of this magazine its editorial board declared the international status of the publication. This status is upheld not only by a large number of foreign members of the board, but also by our persistent effort to improve the quality of articles and layout. For instance, you may have noticed that after original contributions we started publishing peer-reviews in two languages. We are working on the magazine's internet site and will be ready to grant free access to all articles published here. This is part of our road map to incorporate our publication in the international network.

We invite you to join us in this fascinating journey to make the magazine that would become a reliable platform for researchers on their way to professional recognition in the scientific community.

The organizing committee of the 6th Interdisciplinary Congress on Head and Neck Diseases (2018) met in September. It has been decided that the congress will take place on May 17-19, 2018, at the Burdenko Institute of Neurosurgery. We'll be happy to meet you at the congress.

Good luck.

Editor in chief MD, Professor, academician of RAS Reshetov I. V.

График выхода – 4 номера в год Issuing calendar – 4 issues per year

ВСТУПЛЕНИЕ

Уважаемые коллеги!

Вашему вниманию представляется третий номер журнала «Голова и шея», который посвящен диагностике и лечению больных с заболеваниями органа зрения. Офтальмология является направлением медицины, находящаяся на стыке разных специальностей и требует междисциплинарного подхода и взаимного сотрудничества, как в сфере диагностики, так и в лечении.

Настоящий номер включает как оригинальные статьи, так и литературные обзоры, затрагивающие различные сферы офтальмологии. Включены вопросы, касающиеся современным методам диагностики патологических процессов, а также новые подходы к хирургическому и лучевому лечению.

Надеемся, что этот выпуск будет полезен для широкого круга специалистов.

Будем ждать от вас замечаний, предложений и пожеланий для дальнейшего совершенствования нашего журнала.

Руководитель отдела офтальмоонкологии и радиологии,
Профессор, д.м.н. Саакян С.В.

INTRODUCTION

Dear colleagues!

We are glad to present to your attention the third issue of "Head and Neck" journal which is devoted to the diagnosis and treatment of patients with organ of vision diseases. Ophthalmology appears to be the clinical discipline that presumes the intersection of different specialties and requires an interdisciplinary approach and mutual cooperation, either in the field of diagnosis, or treatment.

The following issue includes original articles and literature reviews highlighting various topics in ophthalmology. We also consider the problems concerning current methods of diagnostics and modern approaches to surgery and radiotherapy.

We hope that this issue will be useful for a wide range of specialists.

Waiting for your comments, proposals and wishes for further improvement of our magazine,

*Svetlana V.Saakyan,
MD, PhD, professor, head of ophthalmology and radiology department*

СОДЕРЖАНИЕ**CONTENTS****ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ****ORIGINAL RESEARCH ARTICLES**

- Прогностическая значимость эхоструктуры увеальной меланомы – В.В. Нероев, А.Г. Амирян, С.В. Саакян, В.В. Вальский 6–10 Prognostic value of uveal melanoma echo structure – V.V. Neroev, A.G. Amiryan, S.V. Saakyan, V.V. Valsky
- Возможности современных инструментальных методов исследования в визуализации метастатических очагов у больных увеальной меланомой – К.В. Авакян, С.В. Саакян, А.Г. Амирян, И.П. Асланиди, О.В. Мухортова 11–16 Opportunities of modern instrumental diagnostic methods for metastatic lesions visualization in patients with uveal melanoma – K.V. Avakyan, S.V. Saakyan, A.G. Amiryan, I.P. Aslanidi, O.V. Mukhortova
- Ретинопатия недоношенных: клинические проявления и дифференциальная диагностика – Л.В. Коголева, Л.А. Катаргина, Е.В. Денисова, М.В. Белова, Н.А. Осипова 17–24 Rethynopathy of premature kids: clinical manifestations and differential diagnostics – L.V. Kogoleva, L.A. Katargina, E.V. Denisova, M.V. Belova, N.A. Osipova
- Радиоволновая технология в хирургии век и удалении глаза – современный подход к хирургическому лечению и реабилитации – И.А. Филатова, С.А. Шеметов, И.М. Мохаммад, Б.М. Баратов 25–32 Radio-wave technology for eyelid surgery and oculus removal as a modern approach to surgical treatment and rehabilitation – I.A. Filatova, S.A. Shemetov, I.M. Mohammad, B.M. Baratov
- Бета- и гамма-герпесвирусы как факторы риска неходжкинских лимфом конъюнктивы и орбиты – Г.И. Кричевская, С.В. Саакян, Е.Б. Мякошина, Т.А. Андреева, Г.П. Захарова, А.М. Майбогин, А.Е. Андрушин 33–39 β - and γ -herpes viruses as risk factors for non-hodgkin lymphomas of conjunctiva and orbit – G.I. Krichevskaya, S.V. Saakyan, E.B. Myakoshina, T.A. Andreeva, G.P. Zakharova, A.M. Maibogin, A.E. Andryushin
- Клинико-морфологические и иммуногистохимические особенности слизистой оболочки рта при болезни Крона и язвенном колите – Н.С. Робакидзе, А.В. Цимбалистов, А.Ю. Барановский 40–45 Clinical, morphological and immunohistochemical specifics of oral cavity mucosa in patients with Crohn's disease and ulcerous colitis – N.S. Robakidze, A.V. Tzimbalistov, A.Yu. Baranovsky
- Синдром сниженного прикуса – И.В. Войтяцкая, А.В. Цимбалистов 46–50 Reduced occlusion syndrom – I.V. Voityatzkaya, A.V. Tzimbalistov

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ**CLINICAL EXPERIENCE**

- Хирургия местно-распространенного диссеминированного рака щитовидной железы, осложненного опухолевым стенозом трахеи – Д.В. Базаров, А.А. Печетов, А.Ю. Григорчук, М.А. Выжигина, В.В. Никола, К.О. Абдумуратов, Р.Д. Шарипжанова, Е.А. Епифанцев, Э.В. Боранов, А.А. Кавочкин, Д.Г. Кабаков 51–57 Surgery of locally advanced and disseminated thyroid cancer complicated by tumorous trachea stenosis – D.V. Bazarov, A.A. Pechetov, A.Yu. Grigorchuk, M.A. Vyzhigina, V.V. Nikoda, K.O. Abdumuradov, R.D. Sharipzhanova, E.A. Epifantsev, E.V. Boranov, A.A. Kavochkin, D.G. Kabakov

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ**LITERATURE REVIEWS**

- Прецизионные металлические комплексы для имплантации в челюстно-лицевой области – И.В. Решетов, Д.С. Святославов, К.Г. Кудрин, В.А. Дуб 58–64 Precision metal complexes for implantation in maxillo-facial region – I.V. Reshetov, D.S. Svyatoslavov, K.G. Kudrin, V.A. Dub
- Проблемы лечения опухолей век и внутреннего угла глаза – И.В. Решетов, О.И. Кит, М.А. Енгибарян 65–72 The problems of the eyelid and the inner eye corner tumors treatment – I.V. Reshetov, O.I. Kit, M.A. Engibaryan

ЛЕКЦИЯ**LECTURE**

- Лечение бисфосфонатных некрозов челюстей озонотом, полученным с помощью ультрафиолетового излучения – И.М. Макеева, А.Г. Волков, Н.Ж. Дикопова, Н.А. Жукова, С.С. Ахмедбаева 73–75 Treatment of bisphosphonate necrosis of the jaws with ozone obtained by ultraviolet irradiation – I.M. Makeeva, A.G. Volkov, N.J. Dikopova, N.A. Jukova, S.S. Akhmedbaeva

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ЭХОСТРУКТУРЫ УВЕАЛЬНОЙ МЕЛАНОМЫ

В.В. Нероев, А.Г. Амирян, С.В. Саакян, В.В. Вальский

ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, Москва, Россия
Контакты: Амирян Ануш Гамлетовна – e-mail: amiryanyandex.ru

PROGNOSTIC VALUE OF UVEAL MELANOMA ECHO STRUCTURE

V.V. Neroev, A.G. Amiryany, S.V. Saakyan, V.V. Valsky

FSBI Helmholtz scientific research institute of ophthalmic diseases, Moscow, Russia
Contacts: Anush Amiryany – e-mail: amiryanyandex.ru

Цель. Определить эхоструктуру увеальной меланомы (УМ) при различных ее морфологических вариантах. **Материал и методы.** Обследован и пролечен 171 больной УМ: 107 (62,6%) женщин и 64 (37,4%) мужчин в возрасте от 15 до 81 UJLF (средний возраст $53 \pm 12,4$ года). Эхоструктуру опухоли оценивали по денситометрическим показателям опухоли, которые определяли на основе двумерных серошкальных гистограмм. Во всех случаях методом лечения явилось удаление пораженного глаза с последующим гистологическим исследованием. **Результаты.** Выявлено, что эпителиоидноклеточные и смешанноклеточные УМ характеризуются более высокими значениями акустической плотности во всех исследуемых участках УМ по сравнению с веретенноклеточными вариантами ($p < 0,05$), в то время как показатели акустической плотности смешанноклеточных и эпителиоидноклеточных УМ оказались близки и не демонстрировали значимых сторонних различий ($p > 0,05$). Сравнительный анализ денситометрических характеристик акустической плотности опухоли с экстрабульбарным ростом и без такового показал значимо более высокие значения данных показателей у опухолей с экстрабульбарным ростом ($p < 0,05$). **Заключение.** Определение акустической плотности УМ имеет не только диагностическое, но и прогностическое значение, и позволяет неинвазивным путем предполагать более агрессивные варианты УМ. **Ключевые слова:** увеальная меланома, ультразвуковое исследование, акустическая плотность, экстрабульбарный рост, прогностические критерии.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Для цитирования: Нероев В.В., Амирян А.Г., Саакян С.В., Вальский В.В. Прогностическая значимость эхоструктуры увеальной меланомы. Голова и шея. Head & neck. Russian Journal. 2017;3:6–10

ABSTRACT

Aim: to define the echo structure in various morphological types of uveal melanoma (UM). **Materials and methods:** 171 patients with median age of $53 \pm 12,4$ years (15-81 years old) with UM were examined and treated; there were 107 females (62,6%) and 64 males (37,4%) among them. The tumor echo structure was assessed via densitometry; its parameters were determined on the basis of two-dimensional gray-scale histograms. In all cases, removal of the affected eye followed by histological examination was the main treatment. **Results.** It was found that epithelioid and mixed cell UMs are characterized by higher acoustic density values in all examined sites in comparison with the spindle cell variants ($p < 0,05$), while the acoustic density of mixed cell and epithelium cell UMs were close and did not show significant differences ($p > 0.05$). Comparative analysis of acoustic densitometric characteristics of tumors with extrabulbar growth and without it showed significantly higher values of these parameters in tumors with extrabulbar growth ($p < 0.05$). **Conclusion:** The UM acoustic density determination has not only diagnostic but also prognostic significance, and allows to assume more aggressive variants of UM via non-invasive way. **Key words:** uveal melanoma, ultrasound, acoustic density, extrabulbar growth, prognostic criteria

Authors declare no conflict of interests for this article. For citations: Neroev V.V., Amiryany A.G., Saakyan S.V., Valsky V.V. Prognostic value of uveal melanoma echo structure. Golova I Sheya. Head & neck. Russian Journal. 2017;3:6–10 (in Russian)

Введение

Увеальная меланома (УМ) – чрезвычайно злокачественная опухоль сосудистой оболочки глаза, характеризующаяся плохими визуальными и витальными прогнозами. Диагностика УМ базируется на данных клинической картины и результатах инструментальных

методов исследования. В последние полвека с развитием и внедрением в клиническую практику высокоинформативных методов визуализации отмечается значительное повышение точности диагностики УМ. Так, например, по данным А. Ferry, в 1964 г. в США частота ошибочно удаленных глаз по поводу УМ составляла 19% [1], а в 1998 г. данный показатель снизился до 0,3% [2].

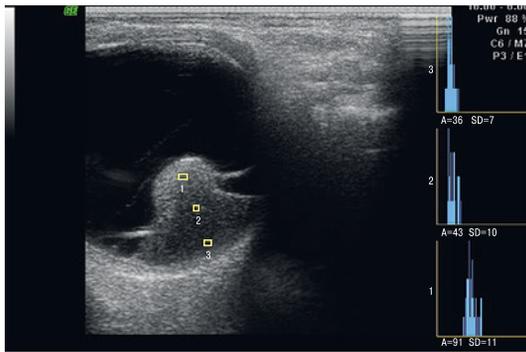


Рис. 1. Определение денситометрических характеристик в различных участках опухоли

Fig. 1. Determination of densitometric characteristics in different parts of the tumor

Ультразвуковое исследование является одним из высокоинформативных инструментальных методов исследования глаза при внутриглазных опухолях. Его диагностическая ценность доказана во многих работах, разработаны признаки дифференциальной диагностики УМ с другими внутриглазными опухолями (гемангиомы, метастазы) и неопухольевыми процессами [3–6]. Благодаря возможностям ультразвукового сканирования удается определить и ряд прогностически значимых критериев УМ, среди которых размеры самой опухоли, ее конфигурация, локализация в глазу, наличие экстрабульбарного роста и др.

Клеточный тип является одним из ведущих прогностических факторов УМ, определение которого возможно с помощью рутинных гистологических методов исследования. Впервые клеточные варианты УМ описал G. Callender в 1931 г., и им же была представлена первая морфологическая классификация [7], которая позже была модифицирована I. McLean и соавт. [8]. Известно, что морфологически УМ представляется двумя клеточными типами – веретеноидными (менее злокачественными) и эпителиоидными (более злокачественными). Чаще всего морфологическая картина представляется в виде сочетания двух представленных клеточных форм, а прогноз, соответственно, зависит от преобладания того или иного клеточного варианта. По данным классификации AJCC 8th Edition веретеноклеточными считаются УМ, в которых удельный вес веретеноидных клеток составляет более 90%, эпителиоидноклеточными – УМ, содержащие более 90% эпителиоидных клеток и смешанноклеточными – УМ, включающие более 10% эпителиоидных клеток и <90% веретеноидных клеток [9].

Мнения о прогностической значимости эхоструктуры УМ неоднозначны и остаются до конца не изученными. В связи с этим целью настоящего исследования явилось определение эхоструктуры УМ при различных ее морфологических вариантах.

Материалы и методы

Обследован и пролечен 171 больной с УМ: 107 (62,6%) женщин и 64 (37,4%) мужчин в возрасте от 15 до 81 года (средний возраст $53 \pm 12,4$ года). Поражение правого глаза наблюдалось у 87 (50,9%) больных, левого глаза – у 84 (49,1%) больных. Во всех случаях методом лечения явилось удаление пораженного глаза. До проведения энуклеации больные проходили комплексное обследование у онколога с целью исключения регионарных и дистантных метастазов. Хирургическое лечение проведено у всех больных на стадиях T1–4N0M0.

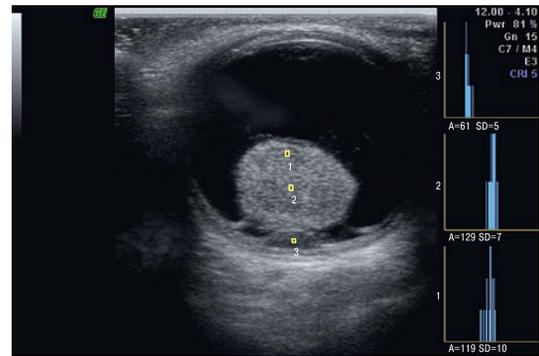


Рис. 2. Денситометрические характеристики при эпителиоидноклеточной меланоме хориоидеи

Fig. 2. Densitometric characteristics of a choroid epithelioid melanoma

Острота зрения пораженного глаза варьировалась от 0 до 1,0, при этом зрение от 0 до 0,3 имели 117 (68,4%) больных, у остальных 54 (31,6%) больных зрение варьировалось от 0,35 до 1,0. Таким образом, в подавляющем большинстве случаев были удалены глаза с низким зрением или при полном его отсутствии.

Всем больным проведено комплексное клинично-инструментальное обследование для установления диагноза. Высокоразрешающее ультразвуковое сканирование проводили в стандартизованных условиях, транспальпебрально через гелевую «подушку», в положении пациента лежа на спине. На первом этапе исследования определяли размеры опухоли (проминенцию и максимальный диаметр основания), локализацию на глазном дне, ее эхографическую конфигурацию, состояние оболочек глаза (наличие вторичной отслойки сетчатки, экстрабульбарного роста УМ). Эхоструктуру опухоли оценивали по денситометрическим показателям опухоли, которые определяли на основе двумерных серошкальных гистограмм в трех различных участках опухоли (ближе к основанию, в центральной ее части и ближе к верхушке очага) и обозначали A1, A2 и A3 соответственно, а также усредненным значениям по трем показателям (A_{ср}) (рис. 1). Исследование проведено на многофункциональной ультразвуковой системе Voluson® 730Pro (GE Healthcare, Austria) с использованием датчика линейного формата с центральной частотой сканирования 12 МГц.

После энуклеации все глаза подверглись морфологическому исследованию. Во всех случаях подтверждена УМ. Морфологические исследования глаза проведены в отделе патологической анатомии и гистологии «МНИИ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России (начальник отдела – проф., д.м.н. И.П. Хорошилова – Маслова).

Обработка и статистический анализ результатов исследования проводили на IBM-совместимом персональном компьютере в пакетах программ Microsoft Office 2007, SPSS 20.0 для Windows. Рассчитывали средние значения, стандартные (средние квадратичные) отклонения, максимальные и минимальные значения, коэффициенты линейной корреляции Пирсона и их значимость. В прикладных целях использовали t-критерий Стьюдента и его значимость.

Результаты и обсуждение

На основании полученных результатов морфологического анализа все больные были распределены в 3 группы:

I группу (n=78; 45,6%) составили больные веретенноклеточной УМ, II группу (n=37; 21,6%) – больные эпителиоидноклеточной УМ и III группу (n=56; 32,2%) – со смешанноклеточной УМ.

Усредненные значения проминенции УМ составили $8,4 \pm 2,9$ мм (2,1–18,6), основания – $15,06 \pm 4,0$ мм (5,9–26,7). В таблице 1 представлены метрические характеристики опухоли при различных морфологических вариантах, из которой следует, что как проминенция, так и ее основание при трех морфологических вариантах УМ оказались практически идентичны и не демонстрировали значимых сторонних различий ($p > 0,05$), т.е. исследуемые группы больных по метрическим параметрам оказались сопоставимыми.

Анализ результатов трех последовательных измерений денситометрических характеристик УМ в различных ее отделах, а также усредненные значения (по данным трех измерений) при различных морфологических вариантах опухоли показал, что эпителиоидноклеточные и смешанноклеточные УМ характеризуются более высокими значениями акустической плотности во всех исследуемых участках УМ по сравнению с веретенноклеточными вариантами (статистически значимо для A_1 , A_2 и $A_{\text{ср}}$), в то время как показатели акустической плотности

смешанноклеточных и эпителиоидноклеточных УМ оказались близки и не демонстрировали значимых сторонних различий (рис. 2, табл. 2, 3). Выявленные изменения свидетельствуют о различиях экоструктуры морфологически отличных форм УМ: чем большим был удельный вес клеток эпителиоидного типа в УМ, тем выше оказывалась акустическая плотность опухоли. Таким образом, выявленные различия денситометрических характеристик УМ могут служить дополнительным неинвазивным прогностическим критерием, определяющим течение опухолевого процесса.

Выявлены также статистически значимые сильные корреляционные связи между денситометрическими характеристиками, измеренными в различных участках опухоли: A_1 и A_2 ($r=0,781$, $p=0,0001$), A_1 и A_3 ($r=0,533$, $p=0,0001$), A_2 и A_3 ($r=0,657$, $p=0,0001$), A_1 и $A_{\text{ср}}$ ($r=0,855$, $p=0,0001$), A_2 и $A_{\text{ср}}$ ($r=0,922$, $p=0,0001$), A_3 и $A_{\text{ср}}$ ($r=0,854$, $p=0,0001$), что свидетельствует о взаимосвязи денситометрических характеристик различных участков УМ.

Экстрабульбарный рост (ЭБР) внутриглазной меланомы считается одним из неблагоприятных прогностических факторов и является грозным осложнением течения опухолевого

Таблица 1. Метрические характеристики УМ при различных ее морфологических вариантах
Table 1. Metrical characteristics of UM in its various morphological types

Параметры опухоли Tumor parameters	I группа I group n=78 (45,6%)	II группа II group n=37 (21,6%)	III группа III group n=56 (32,2%)
	Среднее значение \pm стандартное отклонение (минимальное значение – максимальное значение) Mean \pm standard deviation (minimum value - maximum value)		
Проминенция, мм Prominence, mm	$8,5 \pm 2,4$ (2,3–13,8)	$8,3 \pm 3,4$ (2,2–18,6)	$8,2 \pm 3,0$ (2,1–14,6)
Диаметр основания, мм Basis diameter, mm	$15,5 \pm 3,4$ (8,2–22,1)	$14,5 \pm 4,2$ (7,0–23,0)	$14,8 \pm 4,6$ (5,9–26,7)
t-критерий Стьюдента (p-значимость) Student's t-test (p-value)	$p > 0,05$		

Таблица 2. Денситометрический анализ экоструктуры УМ при различных ее морфологических вариантах
Table 2. Densitometry analysis of UM echo structure in its various morphological types

Группа больных Groups of patients	A_1	A_2	A_3	$A_{\text{ср}}$
	Среднее значение \pm стандартное отклонение (минимальное значение – максимальное значение) Mean \pm standard deviation (minimum value - maximum value)			
I группа (веретенноклеточные УМ) Group I (spindle cell UM)	$54,5 \pm 24,5$ (7–109)	$64,17 \pm 29,4$ (15–130)	$92,19 \pm 34,7$ (22–190)	$70,3 \pm 25,7$ (17,3–129)
II группа (эпителиоидноклеточные УМ) Group II (epithelioid cell UM)	$71,91 \pm 30,0$ (29–153)	$90,27 \pm 35,4$ (42–168)	$102,19 \pm 32,8$ (39–158)	$87,7 \pm 29,6$ (38–158,7)
III группа (смешанноклеточные УМ) Group III (mixed cell UM)	$67,02 \pm 26,0$ (12–128)	$74,9 \pm 27,3$ (19–129)	$99,2 \pm 37$ (17–171)	$80,1 \pm 26,0$ (35,7–133,7)
Все больные All pts	$61,33 \pm 26,8$ (7–153)	$72,25 \pm 31,1$ (15–168)	$96,17 \pm 35,2$ (17–190)	$76,5 \pm 27,2$ (17,33–158,7)

Таблица 3. Сравнительный анализ значимости различий акустической плотности УМ у пациентов с различными клеточными типами
Table 3. Comparative analysis of the differences in the acoustic density value in patients with different cell types of UM

Сравниваемые клеточные типы УМ UM cell types compared	A_1	A_2	A_3	$A_{\text{ср}}$
	t-критерий Стьюдента, (p-значимость)			
Веретенноклеточные и эпителиоидноклеточные УМ Spindle cell and epithelioid cell UMs	$t=2,446$ ($p=0,02$)	$t=3,101$ ($p=0,004$)	$t=1,191$ ($p=0,241$)	$t=2,460$ ($p=0,019$)
Веретенноклеточные и смешанноклеточные УМ Spindle cell and mixed cell UMs	$t=2,450$ ($p=0,016$)	$t=1,915$ ($p=0,059$)	$t=0,962$ ($p=0,339$)	$t=1,896$ ($p=0,061$)
Эпителиоидноклеточные и смешанноклеточные УМ Epithelioid cell and mixed cell UMs	$t=0,645$ ($p=0,523$)	$t=1,173$ ($p=0,085$)	$t=0,324$ ($p=0,747$)	$t=1,026$ ($p=0,312$)

Таблица 4. Усредненные значения акустической плотности УМ у больных с/без ЭБР
Table 4. Averaged values of the acoustic density of UM in patients with/without extrabulbar growth

Наличие/отсутствие ЭБР УМ (n-число больных, %) Presence/absence of EBG UM (n – number of pts, %)	A1	A2	A3	Acp
	Среднее значение±стандартное отклонение (минимальное значение – максимальное значение) Mean±standard deviation (minimum value – maximum value)			
УМ без ЭБР UM without EBG (n=138, 80,7%)	59,28±27,1	68,59±30,46	95,47±35,81	74,48±27,3
УМ с ЭБР UM with EBG (n=33, 19,3%)	72,13±23,0	88,83±29,3	99,62±32,87	85,93±25,3
t-критерий Стьюдента (p-значимость) Student's t-test (p-value)	t=2,336 (p=0,025)	t=2,974 (p=0,005)	t=0,519 (p=0,607)	t=1,067 (p=0,061)

процесса. При наличии ЭБР возрастает риск рецидива опухоли в орбите после энуклеации и метастазирования. Частота выявления данного осложнения, по данным патоморфологического исследования, варьируется от 8 до 40% [10–11] и чаще всего наблюдается при больших размерах опухоли и значительно реже при УМ малых размеров. ЭБР УМ в нашем исследовании подтверждена гистологически у 33 (19,3%) больных, из которых у 9 (27,3%) диагностирована веретенноклеточная УМ, у 11 (33,3%) – эпителиоидноклеточная и у 13 (39,4%) – смешанноклеточная УМ. Таким образом, при всех морфологических вариантах наблюдался ЭБР УМ, однако наиболее часто при более агрессивных типах – эпителиоидноклеточных и смешанноклеточных опухолях. Проведенный сравнительный анализ денситометрических характеристик акустической плотности у больных с наличием ЭБР опухоли и без такового показал значимо более высокие значения данных показателей у пациентов с ЭБР (статистически значимы в области основания опухоли и средней ее части (A1 и A2) (табл. 4). Данное обстоятельство в свою очередь подтверждает факт о более частом выявлении ЭБР у больных с наиболее злокачественными формами УМ.

Заключение

На основании полученных результатов можно заключить, что определение акустической плотности УМ имеет не только диагностическое, но и прогностическое значение и позволяет неинвазивным путем дифференцировать более агрессивные варианты УМ, что может оказаться особенно полезным у больных, подвергшихся локальному лечению.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ferry A.P. Lesions mistaken for malignant melanoma of the posterior uvea: a clinicopathologic analysis of 100 cases with ophthalmoscopically visible lesions. *Arch. Ophthalmol.* 1964;72:463–469.
2. Collaborative Ocular Melanoma Study Group. Histopathologic characteristics of uveal melanomas in eyes enucleated from the Collaborative Ocular Melanoma Study: COMS report no.6. *Am. J. Ophthalmol.* 1998;125:745–766.
3. Нероев В.В., Саакян С.В., Амирян А.Г., Пармон Я.В., Кружкова Г.В. Дифференциально-диагностические критерии увеальной меланомы и метастатических опухолей хориоидеи по данным комплексного высокочастотного ультразвукового сканирования. *Рос. онкол. журн.* 2015;8(2):1–9.
4. Лелюк В.Г., Бровкина А.Ф., Амирян А.Г., Скворцов А.Е., Головин Д.А., Лелюк С.Э. Применение высокочастотного дуплексного сканирования в диагностике ограниченных гемангиом хориоидеи. *Эхография.* 2004;5(2):114–128.

5. Амирян А.Г., Саакян С.В. Комплексная ультразвуковая диагностика гемангиом хориоидеи. *Материалы IV Всероссийского Национального Конгресса лучевых диагностов и терапевтов «Радиология-2010», 25–27 мая, 2010, Москва. Медицинская визуализация. Специальный выпуск. Радиология.* 2010. С. 21–22.
6. Амирян А.Г., Саакян С.В., Пармон Я.В. Комплексное ультразвуковое исследование беспигментных внутриглазных опухолей. I Междисциплинарный конгресс по заболеваниям органов головы и шеи. Москва. 27–29 мая 2013 г. *Онкохирургия.* 2013. Т. 5. Спецвыпуск №1. С. 117.
7. Callender G.R. Malignant melanotic tumors of the eye. A study of histologic types in 111 cases. *Trans. Am. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol.* 1931;36:131–142.
8. McLean I.W., Forster W.D., Zimmerman L.E. Uveal melanoma: location, size, cell type, and enucleation as risk factors in metastases. *Hum. Pathol.* 1982;13:123–132.
9. *AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition, Springer, 1023 pp.*
10. Shamma H.F., Blodi F.C. Orbital extension of choroidal and ciliary body melanomas. *Arch. Ophthalmol.* 1977;95:2002–2005.
11. Affeldt J.C., Minckler D.C., Azen S.P., Yeh L. Prognosis in uveal melanoma with extrascleral extension. *Arch. Ophthalmol.* 1980;98:1975–1979.

Поступила 15.06.17

Принята в печать 20.07.17

REFERENCES

1. Ferry A.P. Lesions mistaken for malignant melanoma of the posterior uvea: a clinicopathologic analysis of 100 cases with ophthalmoscopically visible lesions. *Arch. Ophthalmol.* 1964;72:463–469.
2. Collaborative Ocular Melanoma Study Group. Histopathologic characteristics of uveal melanomas in eyes enucleated from the Collaborative Ocular Melanoma Study: COMS report no.6. *Am. J. Ophthalmol.* 1998;125:745–766.
3. Neroev VV, Sahakyan SV, Amiryany AG, Parmon Ya.V., Krushkova G.V. Differential diagnostic criteria for uveal melanoma and metastatic tumors of the choroid according to complex high-frequency ultrasound scanning data. *Ros. oncol. journal.* 2015;8(2): 1–9.
4. Lelyuk V.G., Brovkina A.F., Amiryany A.G., Skvortsov A.E., Golovin D.A., Lelyuk S.E. The use of high-frequency duplex scanning in the diagnosis of hemangiomas separated by a choroid. *Echography.* 2004; 5(2):114–128.
5. Amiryany A.G., Sahakyan S.V. Complex ultrasound diagnosis of hemangiomas of the choroid. *Materials of the IV All-Russian National Congress of Radiation Diagnostics and Therapists “Radiology-2010”, May 25–27, 2010, Moscow. Medical imaging. Special issue. Radiology.* 2010. P. 21–22.
6. Amiryany A.G., Sahakyan S.V., Parmon Ya.V. Complex ultrasound investigation of non-pigmented intraocular tumors. I Interdisciplinary congress on diseases of the head and neck. *Moscow. May 27–29, 2013. Oncosurgery.* 2013;5:1:117.

7. Callender G.R. Malignant melanotic tumors of the eye. A study of histologic types in 111 cases. *Trans. Am. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol.* 1931;36:131–142.
8. McLean I.W., Forster W.D., Zimmerman L.E. Uveal melanoma: location, size, cell type, and enucleation as risk factors in metastases. *Hum. Pathol.* 1982;13:123–132.
9. *AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition, Springer, 1023 pp.*
10. Shamma H.F., Blodi F.C. Orbital extension of choroidal and ciliary body melanomas. *Arch. Ophthalmol.* 1977;95:2002–2005.
11. Affeldt J.C., Minckler D.C., Azen S.P., Yeh L. Prognosis in uveal melanoma with extrascleral extension. *Arch. Ophthalmol.* 1980;98:1975–1979.

Received 15.06.17

Accepted 20.07.17

Сведения об авторах:

Нероев В.В. — член-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБУ «МНИИ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России, Москва, Россия

Саакян С.В. — д.м.н., профессор, начальник отдела офтальмоонкологии и радиологии ФГБУ «МНИИ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России, Москва, Россия

Амирян А.Г. — к.м.н., вед. науч. сотр. отдела офтальмоонкологии и радиологии ФГБУ «МНИИ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России, Москва, Россия

Вальский В.В. — д.м.н., глав. науч. сотр. отдела офтальмоонкологии и радиологии ФГБУ «МНИИ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России, Москва, Россия

Information about the authors:

Neroev V.V. — corresponding member of the RAS, MD, PhD, Professor, Director of Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases; Moscow, Russia

Saakyan S.V. — MD, PhD, Professor, Head of Department of Ocular Oncology and Radiology, Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia

Amiryan A.G. — Candidate, PhD, Leading Research Associate, Department of Ocular Oncology and Radiology, Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia

Valskiy V.V. — chief research fellow, Department of Ocular Oncology and Radiology, Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia

Рецензия на статью

«ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ЭХОСТРУКТУРЫ УВЕАЛЬНОЙ МЕЛАНОМЫ». Нероев В.В., Амирян А.Г., Саакян С.В., Вальский В.В.

Представленная работа посвящена одной из наиболее актуальных проблем офтальмоонкологии – изучению структуры увеальной меланомы (УМ). Развитие ультразвуковой диагностики и внедрение в клиническую практику цифровых методов обработки эхосигнала в значительной степени повысило качество изображения исследуемой зоны и позволило дифференцировать схожие по эхоструктуре внутриглазные образования. Вопрос зависит ли эхоструктура УМ от ее клеточного состава, и могут ли эхографические признаки структуры УМ иметь прогностическое значение является неизученным. Для решения данного вопроса авторами проведена оценка эхоструктуры УМ при различных ее морфологических вариантах.

Обследован и пролечен 171 больной УМ в возрасте от 15 до 81 лет (средний – $53 \pm 12,4$) лет. Во всех случаях методом лечения явилось удаление пораженного глаза. Эхоструктуру УМ авторы оценивали по денситометрическим показателям на основе двумерных серошкальных гистограмм в трех различных участках опухоли.

Авторы показали, что денситометрические характеристики наиболее злокачественных вариантов опухоли – эпителиоидно-клеточных и смешанноклеточных, характеризуются более высокими значениями акустической плотности во всех исследуемых участках УМ по сравнению с веретенноклеточными вариантами, в то время как показатели акустической плотности смешанноклеточных и эпителиоидноклеточных УМ не различаются. Кроме того, показано, что у пациентов с наличием экстрабульбарного роста опухоли отмечались более высокие значения показателей денситометрических характеристик по сравнению с таковыми у больных без экстрабульбарного роста, что подтверждает факт о более частом выявлении экстрабульбарного роста у больных с наиболее злокачественными формами УМ. На основании полученных результатов авторы заключают, что определение акустической структуры УМ имеет не только диагностическое, но и прогностическое значение, и позволяет неинвазивным путем дифференцировать более агрессивные варианты УМ.

Review on the article

PROGNOSTIC VALUE OF UVEAL MELANOMA ECHO STRUCTURE BY V.V. Neroev, A.G. Amiryan, S.V. Saakyan, V.V. Valskiy

The presented work is dedicated to one of the most actual problems of ophthalmic oncology – the uveal melanoma (UM) structure studying. The development of ultrasound diagnostics and the introduction of digital methods of echo signal processing into clinical practice substantially increased the image quality of the investigated zone and allowed to differentiate intraocular similarities in echostructure. The question whether the echostructure of the UM depends on its cellular composition, and whether the echographic features of the structure of the UM can have a prognostic value is unexplored. To solve this issue, the authors carried out an evaluation of the echostructure of UM with various morphological variants.

The authors have shown that the densitometry characteristics of the most malignant tumor types – epithelioid and mixed cell melanoma – are characterized by higher acoustic density values in all the investigated sites of the UM in comparison with the spindle cell variants, while the acoustic density indices of the mixed cell and epithelium cell RM do not differ. In addition, it was shown that patients with extra bulbar tumor growth had higher values of densitometry in comparison with those in patients without extra bulbar growth, which is confirmed by the fact of more frequent detection of such kind growth in patients with the most malignant forms of MI. Based on the results obtained, the authors conclude that the determination of the UM acoustic structure has not only diagnostic but also prognostic significance, and allows non-invasive differentiation of more aggressive variants of UM.

ВОЗМОЖНОСТИ СОВРЕМЕННЫХ ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ В ВИЗУАЛИЗАЦИИ МЕТАСТАТИЧЕСКИХ ОЧАГОВ У БОЛЬНЫХ УВЕАЛЬНОЙ МЕЛАНОМОЙ

К.В. Авакян¹, С.В. Саакян¹, А.Г. Амирян¹, И.П. Асланиди², О.В. Мухортова²

¹ФГБУ Московский научно-исследовательский институт глазных болезней им. Гельмгольца Минздрава России, Москва

²ФГБУ Национальный научно-практический центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева Минздрава России, Москва

Контакты: Авакян Карине Вардановна – e-mail: karinochka-1990@mail.ru

OPPORTUNITIES OF MODERN INSTRUMENTAL DIAGNOSTIC METHODS FOR METASTATIC LESIONS VISUALIZATION IN PATIENTS WITH UVEAL MELANOMA

K.V. Avakyan¹, S.V. Saakyan¹, A.G. Amiryanyan¹, I.P. Aslanidi², O.V. Mukhortova²

¹FSBI Helmholtz Moscow scientific research institute of ophthalmic diseases

²FSBI National scientific research and practice center of cardiovascular surgery named after A.N. Bakulev, Moscow

Contacts: Karine Avakyan – e-mail: karinochka-1990@mail.ru

Цель исследования. Определить возможности современных инструментальных методов исследования в визуализации метастатических очагов у больных увеальной меланомой (УМ). **Материалы и методы.** Обследованы 99 больных УМ (28 мужчин, 71 женщина) в возрасте от 24 до 78 лет (средний возраст 57,8±12,3 года): 46 больных – до начала лечения опухоли, 53 – в сроки от 3 до 240 месяцев (медиана 26,7±9,0 месяцев) после установления диагноза УМ. С целью скрининга метастатической болезни всем больным выполнено ультразвуковое исследование (УЗИ) в В-режиме/компьютерная томография (КТ) органов брюшной полости (ОБП), рентгенография/КТ органов грудной клетки (ОГК) в двух проекциях, позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), совмещенная с КТ (ПЭТ/КТ) в режиме «всего тела» с 18-фтор-2-дезоксид-Д-глюкозой (18F-ФДГ) по стандартному протоколу с включением в зону обследования орбитальной области. **Результаты.** УЗИ ОБП позволило выявить метастазы в печени размерами от 10 до 72 мм в двух из 99 представленных случаев, в одном из которых обнаружен солитарный очаг. По данным КТ ОБП, у 13 больных УМ метастазы в печени, размерами от 5 до 70 мм, обнаружены в 3 наблюдениях. ПЭТ/КТ исследование позволило выявить метастазы в печени в 9 из 99 случаев, размерами от 6 до 72 мм. Размеры единичных метастазов, обнаруженных в 3 из 9 представленных наблюдений, варьировались от 12 до 26 мм. Минимальные размеры метастатических очагов были выявлены по результатам КТ ОБП и ПЭТ/КТ и составили 5–6 мм, при этом в обоих случаях обнаружен множественный характер поражения печени. **Заключение.** ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ по сравнению с другими инструментальными методами исследования (УЗИ, КТ), обладает большими диагностическими возможностями в выявлении единичных метастазов в печени, что позволяет своевременно их диагностировать, при необходимости выполнить радикальное хирургическое лечение и, таким образом, сохранить качество жизни и улучшить показатели выживаемости больных данной патологией.

Ключевые слова: метастазы, единичные, множественные, увеальная меланома, ультразвуковое исследование, компьютерная томография, ПЭТ/КТ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Для цитирования: Авакян К.В., Саакян С.В., Амирян А.Г., Асланиди И.П., Мухортова О.В. Возможности современных инструментальных методов исследования в визуализации метастатических очагов у больных увеальной меланомой. Голова и шея. Head & neck. Russian Journal. 2017;3:11–16.

ABSTRACT

Aims: To determine the opportunities of modern instrumental diagnostic methods for metastatic foci visualization in patients with uveal melanoma (UM). **Materials and methods:** ninety nine patients with UM were examined (28 males, 71 females) with average age 57,8±12,3 years (from 24 till 78 y.o.), 46 of them – before treatment start and 53 were examined between the 3rd and 240th month after UM diagnosis (median 26,7±9,0 months). All patients had ultrasound in B-regimen or computed tomography (CT) of abdominal cavity, chest X-ray or CT, standard whole-body FDG-PET/CT with inclusion of orbital region. **Results:** Abdominal ultrasound revealed liver metastases with the size ranging from 10 to 72 mm in 2 cases, with solitary lesion in one of them. Abdominal CT showed liver metastases in 3 cases among 13 examined patients with the size ranging from 5 to 70 mm. The size of solitary metastases varies between 12 and 26 mm. Minimal size of multiple metastatic lesions revealed via CT or FDG-PET/CT was 5–6 mm. **Conclusion:** in comparison with ultrasound or CT, FDG-PET/CT has more diagnostic capabilities in identifying solitary liver metastases, which allows them to be diagnosed in time, and, if necessary, to perform radical surgical treatment, and thus maintain quality of life and improve the survival rates of such patients.

Key words: metastases, solitary, multiple, uveal melanoma, ultrasound, computed tomography, PET/CT.

Authors declare no conflict of interests for this article. For citations: Avakyan K.V., Saakyan S.V., Amiryany A.G., Aslanidi I.P., Mukhortova O.V. Opportunities of modern instrumental diagnostic methods for metastatic lesions visualization in patients with uveal melanoma. Golova I Sheya. Head & neck. Russian Journal. 2017;3:11–16 (in Russian).

Введение

Известно, что увеальная меланома (УМ) – это внутриглазная опухоль высокой степени злокачественности, характеризующаяся плохим визуальным и витальным прогнозом [1]. По данным ВОЗ и международного агентства по исследованию опухолей (IARC – International Agency for Research on Cancer), заболеваемость УМ по обращаемости составляет от 1 до 23 человек на миллион взрослого населения в год [1, 2]. Данная патология представляет серьезную медицинскую проблему среди лиц старше 30 лет (пик заболеваемости – 50–60 лет) [1, 3–5].

Несмотря на значительные успехи в локальном лечении УМ, у 50% больных развивается метастатическая болезнь, которая практически без исключений приводит к летальному исходу [1, 6]. В подавляющем большинстве случаев основными органами-мишенями УМ являются печень (до 90%) и легкие (24–28%) [1, 3–5]. С появлением метастазов продолжительность жизни больных резко сокращается и составляет порядка 4–24 месяцев [1, 3, 4]. Однако ранняя диагностика метастатической болезни на этапе выявления единичных очагов в печени позволяет своевременно предпринять необходимые лечебные мероприятия, увеличивающие продолжительность и сохраняющие качество жизни больных данной категории [1, 7, 8].

Учитывая вышесказанное, поиск методов, позволяющих выявить метастазы в максимально ранние сроки, представляется исключительно важной задачей.

Применяемые в настоящее время в качестве скрининга инструментальные методы исследования (ультразвуковое исследование органов брюшной полости, рентгенография органов грудной клетки) имеют ряд ограничений и недостаточно информативны в ранней диагностике метастатической УМ [4, 5, 9]. В связи с этим в последние годы в диагностический алгоритм обследования онкологических больных включена гибридная технология позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), позволяющая одновременно оценивать структурные и метаболические изменения в органах и тканях [5, 9]. Число публикаций, посвященных применению ПЭТ/КТ в диагностике больных УМ, в настоящий момент ограничено и представлено зарубежными авторами [9–12]. Результаты данных исследований неоднозначны и противоречивы.

На сегодняшний день возможности современных инструментальных методов в визуализации метастатических очагов у больных УМ изучены недостаточно.

Цель: определить возможности современных инструментальных методов исследования в визуализации метастатических очагов у больных УМ.

Материалы и методы

Обследованы 99 больных УМ (28 мужчин, 71 женщина) в возрасте от 24 до 78 лет (средний возраст $57,8 \pm 12,3$ года): 46 больных – до начала лечения опухоли, 53 – в сроки от 3 до 240 месяцев (медиана $26,7 \pm 9,0$ месяцев) после установления диагноза УМ. Исходная проминенция опухоли составила

от 1,0 до 14,2 мм (в среднем $5,9 \pm 3,1$ мм), диаметр основания опухоли – от 4,3 до 22,0 мм (в среднем $13,1 \pm 3,9$ мм). В одном случае образование заполняло 2/3 полости глаза. Поражение хориоидеи выявлено в 69 случаях, цилиохориоидальной зоны – в 20, изолированное поражение радужки и цилиарного тела – в одном случае соответственно, иридоцилиарная локализация отмечена у 5 больных, иридоцилиохориоидальное поражение отмечено в 3 наблюдениях.

Диагноз УМ установлен на основании комплексного офтальмологического обследования, включающего в себя стандартные (визометрия, тонометрия, периметрия, биомикроскопия, биомикроофтальмоскопия, прямая и непрямая офтальмоскопия, диафаноскопия, гониоскопия) и дополнительные методы исследования (ультразвуковое исследование – УЗИ, цветное доплеровское картирование, ультразвуковая биомикроскопия, оптическая когерентная томография, флуоресцентная ангиография). При выполнении хирургического лечения (блокэксцизия или энуклеация) диагноз подтверждался результатами гистологического исследования.

С целью исключения метастатической болезни всем больным выполнено обследование по органам и системам, включающее в себя помимо методов скрининга (УЗИ в В-режиме/КТ органов брюшной полости – ОБП, рентгенография/КТ органов грудной клетки – ОГК в двух проекциях), ПЭТ/КТ в режиме «всего тела» с ^{18}F – фтор-2-дезоксид-глюкозой (^{18}F -ФДГ) по стандартному протоколу с включением в зону обследования орбитальной области. Интенсивность накопления радиофармпрепарата (РФП) в патологических очагах оценивалась с расчетом значения SUV (standardized uptake value – стандартизированное значение накопления). Значение SUVmax в патологическом очаге, превышающее 2,5, расценивалось как более характерное для злокачественных процессов.

Результаты и обсуждение

По результатам УЗИ ОБП метастатическое поражение печени обнаружено в 2 из 99 представленных случаев. Размеры метастатических очагов варьировались от 10 до 72 мм в диаметре (d). При этом необходимо отметить, что в одном наблюдении выявлен единичный узел в печени размерами 21x23 мм (табл. 1).

Результаты КТ ОБП, выполненной 13 больным УМ, позволили выявить или заподозрить метастазы в печени в 3 случаях. Размеры выявленных метастазов, по данным КТ ОБП, составили от 5 до 70 мм в d. В одном наблюдении диагностирован единичный узел в печени, однако впоследствии, по данным ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ, выявлен множественный характер поражения печени (табл. 2). По данным ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ, у 9 из 99 обследованных больных получены данные о наличии активной специфической ткани в печени, свидетельствующей о метастатическом характере поражения (рисунок). Размеры выявленных метастатических очагов варьировались от 6 до 72 мм в d, показатели SUVmax – от 3,0 до 10,9 (табл. 3). При этом размеры единичных метастазов, обнаруженных в 3 из 9 представленных случаев, составили от 12 до 26 мм в d. Необходимо отметить, что минимальные размеры метастатических очагов выявлены по результатам КТ ОБП и ПЭТ/КТ

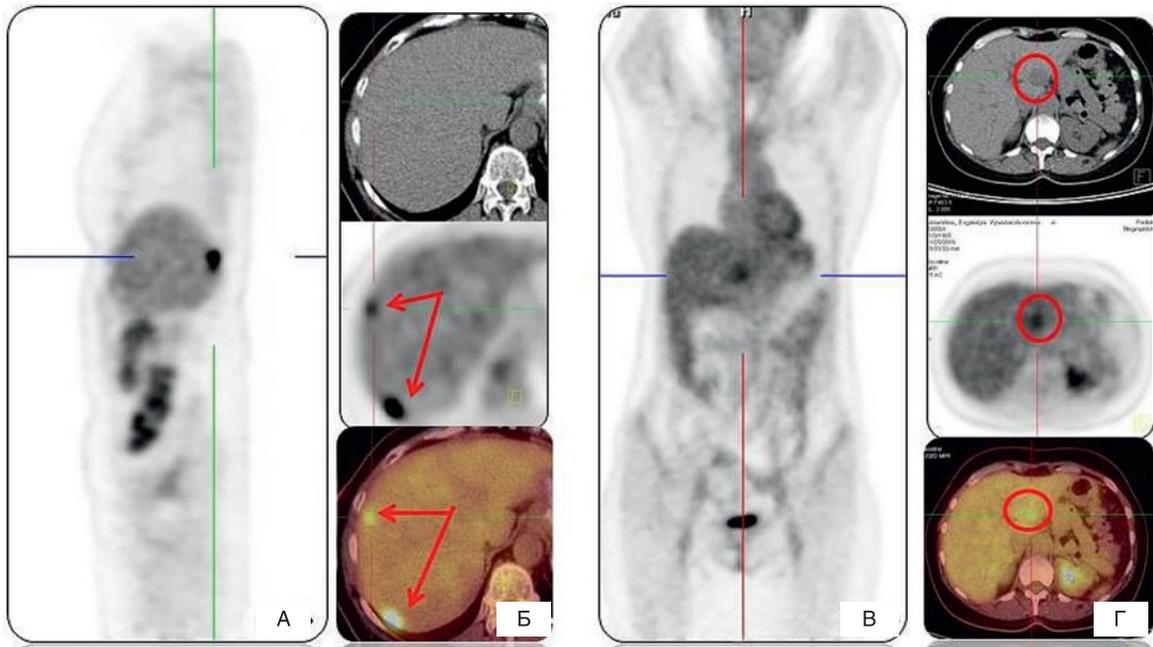


Рисунок. Единичные и множественные метастазы в печени по данным ПЭТ/КТ с ^{18}F – ФДГ

Метастазы в печени: «а», «б» – единичные, «в», «г» – множественные.

«а» – сагиттальная, «в» – коронарная проекции ПЭТ-изображения; «б», «г» (сверху вниз) – аксиальные проекции КТ, ПЭТ и физионированного ПЭТ/КТ изображений. Патологические очаги гиперметаболической активности в ткани печени выделены окружностью и обозначены стрелкой.

Fig. Solitary and multiple liver lesions according to FDG-PET/CT

Liver metastases: a, b – solitary, «в», «г» – multiple

A – sagittal, «в» – coronar planes of PET image; «б», «г» – axial planes of CT, PET and PET/CT images. Pathological sites of high metabolic activity in liver parenchyma are marked with a circle and indicated by an arrow.

с ^{18}F -ФДГ и составили 5–6 мм. Однако учитывая множественный характер поражения печени в обоих случаях, предположительное мнение о метастатическом процессе не вызвало сомнений.

Сроки выявления метастазов с момента установления диагноза УМ составили в среднем 58,7 месяца (от 15 до 160 месяцев). У 6 больных диагноз метастатической УМ верифицирован морфологически.

Кроме того, обнаружено, что у больных старшей возрастной группы (от 51 до 73 лет) вероятность множественного метастатического поражения печени оказалась выше по сравнению с пациентами более молодого возраста (от 36 до 51 года), у которых чаще обнаруживаются единичные очаги в печени, что еще раз подчеркивает особую важность раннего выявления солитарных метастазов в печени (табл. 3). Выявлено, что общая

Таблица 1. Результаты УЗИ ОБП больных УМ с метастазами в печени
Table 1. Results of abdominal ultrasound of UM patients with liver metastases

Больные УМ с метастазами в печени <i>UM patients with liver metastases (n=2)</i>	Локализация <i>Localisation</i>	Размеры, мм <i>Size, mm</i>
1	Подкапсульно и в паренхиме печени билобарно <i>Subcapsular and in both liver lobes</i>	10–72 (множественные очаги) <i>10–72 (multiple lesions)</i>
2	В левой доле печени <i>In left lobe</i>	21x23 (единичный очаг) <i>21/23 (solitary lesion)</i>

Таблица 2. Результаты КТ ОБП больных УМ с метастазами в печени
Table 2. Results of abdominal CT of UM patients with liver metastases

Больные УМ с метастазами в печени <i>UM patients with liver metastases (n=3)</i>	Локализация <i>Localisation</i>	Размеры, мм <i>Size, mm</i>
1	В паренхиме печени <i>In liver parenchyma</i>	5–15 (множественные очаги) <i>5–15 (multiple lesions)</i>
2	В паренхиме правой доли печени <i>In right lobe parenchyma</i>	16x14 (единичный очаг) ¹ <i>16/14 (solitary lesion)</i>
3	В паренхиме печени билобарно <i>In both lobes parenchyma</i>	5–70 (множественные очаги) <i>5–70 (multiple lesions)</i>

¹ – впоследствии по результатам ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ выявлено множественное поражение печени.
Subsequently, PET / CT with ^{18}F -FDH revealed multiple liver damage.

Таблица 3. Результаты ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ больных УМ с метастазами в печени
 Table 3. FDG-PET/CT results in UM patients with liver metastases

Метастазы УМ в печени <i>UM patients with liver metastases</i>	Возраст, лет <i>Age, y.o.</i>	Размеры, мм min-max (ср. зн.±станд. откл. от ср. зн.) <i>Size, mm</i> <i>Min-max (median±standart deviation)</i>	Локализация <i>Localization</i>	SUVmax (ср.зн.±станд. откл. от ср. зн.) <i>SUVmax</i> <i>(median±standart deviation)</i>	Биопсия/гистология <i>Biopsy/histolog</i>
Единичные метастазы (n=3) <i>Solitary lesions</i>	47	12–26 (17,7±7,4)	Подкапсульно в правой доле <i>Subcapsular, right lobe</i>	4,3–8,4 (5,7±2,4)	+
	36		Левая доля <i>Left lobe</i>		+
	51		Левая доля <i>Left lobe</i>		+
	в среднем 44,7±7,8 <i>in average</i>				
Множественные метастазы (n=6) <i>Multiple lesions</i>	73	6–72 (18,7±18,6)	Правая и квадратная доли <i>Right and quadrant lobes</i>	3,0–10,9 (6,5±3,0)	–
	51		В паренхиме билобарно <i>Bilobar lesions</i>		–
	69		Подкапсульно и в паренхиме <i>Subcapsular and in parenchyma</i>		+
	69		Билобарно <i>Bilobar</i>		+
	63		В паренхиме билобарно <i>In parenchyma of both lobes</i>		–
	61		Подкапсульно и в паренхиме <i>Subcapsular and in parenchyma</i>		+
	в среднем 64,3±7,9 <i>in average</i>				

продолжительность жизни больных УМ с выявленными метастазами с момента диагностики первичной опухоли в среднем в 2,5 раза выше при солитарном характере поражения печени (от 52 до 180 месяцев, в среднем 99,7±69,9 месяца), нежели при множественном (от 13 до 85 месяцев, в среднем 41,2±25,5 месяца).

В литературе дискутируется вопрос о возможностях инструментальных методов исследования в визуализации очагов малых размеров. По некоторым данным, разрешающая способность ПЭТ-сканеров (5–10 мм) даже ниже, чем у магнитно-резонансных и рентгеновских томографов, позволяющих выявить очаги порядка 1–2 мм в диаметре. Однако, несмотря на высокое пространственное разрешение современных МРТ и РКТ сканеров, оценка характера выявленных изменений остается весьма проблематичной [9–13]. Учитывая высокий метастатический потенциал УМ, раннее выявление метастазов на этапе солитарного поражения печени как основного органа-мишени с возможностью своевременного выполнения радикального хирургического лечения представляется весьма актуальной проблемой.

Заключение

ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ обладает большими диагностическими возможностями в выявлении единичных метастазов в печени по сравнению с другими инструментальными методами исследования (УЗИ, КТ). Анализ полученных результатов показал особую важность раннего выявления метастатической УМ на этапе солитарного поражения печени, что позволяет своевременно выполнить радикальное хирургическое удаление патологического очага, сохранить качество жизни больного и улучшить витальный прогноз. Таким образом, при выявлении очаговых изменений или подозрении на метастатическое поражение печени по данным рутинных методов исследования необходимо направить больных на ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ. При установлении солитарного поражения печени рекомендовано незамедлитель-

но направить больного к онкологу для планирования локального хирургического вмешательства.

ЛИТЕРАТУРА

1. Амирян А.Г., Саакян С.В. Факторы прогноза увеальной меланомы. *Вестник офтальмологии*. 2015;131(1): 90–95.
2. Lutz J.M., Cree I.M., Foss A.J. Risk factors for intraocular melanoma and occupational exposure. *Br. J. Ophthalmol.* 1999; 83(10):1190–1193.
3. Саакян С.В., Пантелева О.Г., Ширина Т.В. Особенности метастатического поражения и выживаемости больных с увеальной меланомой в зависимости от метода проведенного лечения. *РОЖ*. 2012;5(2):55–58.
4. Назарова В.В., Орлова К.В., Утяшев И.А. и др. Современные тенденции в терапии увеальной меланомы: обзор проблемы. *Злокачественные опухоли* 2014;(4):54–62.
5. Казимирова Е.Г., Гришина Е.Е. Ранняя диагностика метастатической увеальной меланомы: современные возможности и перспективы развития (обзор литературы). *Современная онкология*. 2008;(1):37–41.
6. Kujala E., Makiitie T., Kivela T. Very long-term prognosis of patients with malignant uveal melanoma. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci* 2003;44(11):4651–4691.
7. Albert D.M., Niffenegger A.S., Willson J.K. Treatment of metastatic uveal melanoma: review and recommendations. *Surv. Ophthalmol* 1992;36:429–438.
8. Aoyama T., Mastrangelo M.J., Berd D., et al. Protracted survival after resection of metastatic uveal melanoma. *Cancer*. 2000;89:1561–1568.
9. Hui K.H., Pfeiffer M.L., Esmaeli B. Value of positron emission tomography/computed tomography in diagnosis and staging of primary ocular and orbital tumors. *Saudi J. Ophthalmol.* 2012;26(4):365–371.
10. Kurli M., Reddy S., Tena L.B., et al. Whole body positron emission tomography/computed tomography staging of metastatic choroidal melanoma. *Am. J. Ophthalmol.* 2005;140(2):193–199.
11. Finger P.T., Kurli M., Wesley P., et al. Whole body PET/CT imaging for detection of metastatic choroidal melanoma. *Br. J. Ophthalmol.* 2004;88:1095–1097.

12. Fretton A., Chin K.J., Raut R., et al. Initial PET/CT staging for choroidal melanoma: AJCC correlation and second nonocular primaries in 333 patients. *Eur. J. Ophthalmol.* 2012;22(2):236–243.
13. Мухортова О.В. Клиническое применение Позитронно-эмиссионной томография в диагностике злокачественных лимфом, рака молочной железы и рака легкого. Дисс. докт. мед. наук. Обнинск. 2011.

Поступила 01.06.17

Принята в печать 20.07.17

Received 01.06.17 / Accepted 20.07.17

REFERENCES

1. Amiryani AG, Saakyan SV. Uveal melanoma prognostic factors. *Ophthalmology bulletin.* 2015;131(1): 90–95.
2. Lutz J.M., Cree I.M., Foss A.J. Risk factors for intraocular melanoma and occupational exposure. *Br. J. Ophthalmol.* 1999; 83(10):1190–1193.
3. Saakyan SV, et al. Features of metastatic lesion and survival of patients with uveal melanoma, depending on the method of treatment. *ПОЖ.* 2012;5(2):55–58.
4. Nazarova VV, et al. Current trends in the therapy of uveal melanoma: a review of the problem. *Malignant tumors* 2014;(4):54–62.
5. Kazimirova EG, Grishina EE. Early diagnosis of metastatic uveal melanoma: current possibilities and development prospects (literature review). *Modern oncology* 2008;(1):37–41.
6. Kujala E., Makitie T., Kivela T. Very long-term prognosis of patients with malignant uveal melanoma. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci* 2003;44(11):4651–4691.
7. Albert D.M., Niffenegger A.S., Willson J.K. Treatment of metastatic uveal melanoma: review and recommendations. *Surv. Ophthalmol* 1992;36:429–438.
8. Aoyama T., Mastrangelo M.J., Berd D., et al. Protracted survival after resection of metastatic uveal melanoma. *Cancer.* 2000;89:1561–1568.
9. Hui K.H., Pfeiffer M.L., Esmali B. Value of positron emission tomography/computed tomography in diagnosis and staging of primary ocular and orbital tumors. *Saudi J. Ophthalmol.* 2012;26(4):365–371.
10. Kurli M., Reddy S., Tena L.B., et al. Whole body positron emission tomography/computed tomography staging of metastatic choroidal melanoma. *Am. J. Ophthalmol.* 2005;140(2):193–199.
11. Finger P.T., Kurli M., Wesley P., et al. Whole body PET/CT imaging for detection of metastatic choroidal melanoma. *Br. J. Ophthalmol.* 2004;88:1095–1097.
12. Fretton A., Chin K.J., Raut R., et al. Initial PET/CT staging for choroidal melanoma: AJCC correlation and second nonocular primaries in 333 patients. *Eur. J. Ophthalmol.* 2012;22(2):236–243.

Сведения об авторах:

Авакян К.В. — аспирант отдела офтальмоонкологии и радиологии ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, Москва, Россия

Саакян С.В. — д.м.н., профессор, начальник отдела офтальмоонкологии и радиологии ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, Москва, Россия

Амирян А.Г. — к.м.н., вед. науч. сотр. отдела офтальмоонкологии и радиологии ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, Москва, Россия

Асланиди И.П. — д.м.н., профессор, зав. отделом ядерной диагностики ФГБУ «Национальный научно-практический центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России, Москва, Россия

Мухортова О.В. — д.м.н., старший науч. сотр. отдела ядерной диагностики ФГБУ «Национальный научно-практический центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России, Москва, Россия

Information about the authors:

Avakyan K.V. — PhD student of Department of Ophthalmooncology and Radiology Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia

Saakyan S.V. — MD, PhD, Professor, Head of Department of Ophthalmooncology and Radiology Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia

Amiryani AG. — Candidate, PhD, Leading Research Associate, Department of Ophthalmooncology and Radiology Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia

Aslanidi I.P. — MD, PhD, Professor, Head of Department of Nuclear Diagnostics FSBI National scientific research and practice center of cardiovascular surgery named after A.N. Bakulev, Moscow

Mukhortova O.V. — MD, Senior Research Associate, Department of Nuclear FSBI National scientific research and practice center of cardiovascular surgery named after A.N. Bakulev, Moscow

Рецензия на статью

«ВОЗМОЖНОСТИ СОВРЕМЕННЫХ ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ В ВИЗУАЛИЗАЦИИ МЕТАСТАТИЧЕСКИХ ОЧАГОВ У БОЛЬНЫХ УВЕАЛЬНОЙ МЕЛАНОМОЙ». К.В. Авакян, С.В. Саакян, А.Г. Амирян, И.П. Асланиди, О.В. Мухортова

Представленная работа посвящена изучению возможностей современных инструментальных методов исследования в визуализации метастатических очагов у больных увеальной меланомой (УМ). С учетом высокой степени злокачественности и плохого витального прогноза при УМ ранняя диагностика метастатической болезни на этапе выявления единичных очагов в органах-мишенях представляется актуальной задачей. Однако вопрос о выборе наиболее оптимального метода исследования, позволяющего с большей точностью и в максимально ранние сроки определить размеры и число метастатических очагов у больных УМ, остается до конца неизученным. Для решения данного вопроса авторы провели анализ возможностей современных инструментальных методов исследования в визуализации метастатических очагов у больных УМ. Обследованы 99 больных УМ в возрасте от 24 до 78 лет (средний возраст 57,8±12,3 года): 46 больных – до начала лечения опухоли, 53 – в сроки от 3 до 240 месяцев (медиана 26,7±9,0 месяцев) после установления диагноза УМ. Для исключения генерализации метастатического процесса всем больным, помимо стандартных методов исследования (ультразвуковое исследование – УЗИ органов брюшной полости, рентгенография органов грудной клетки, компьютерная томография), выполнен один из современных методов диагностической визуализации – позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией – КТ (ПЭТ/КТ).

Авторы показали, что минимальные размеры метастатических очагов выявлены по результатам КТ органов брюшной полости и ПЭТ/КТ и составили 5–6 мм. Однако, учитывая множественный характер поражения печени в обоих случаях, предположительное мнение о метастатическом процессе не вызвало сомнений. Кроме того, показано, что ПЭТ/КТ является наиболее информативным в выявлении метастатической УМ на этапе солитарного поражения печени. Также обнаружено, что у больных старшей возрастной группы (от 51

до 73 лет) вероятность множественного метастатического поражения печени оказалась выше по сравнению с пациентами более молодого возраста (от 36 до 51 года), у которых чаще обнаруживаются единичные очаги в печени, что еще раз подчеркивает особую важность раннего выявления солитарных метастазов в печени. На основании полученных результатов авторы заключают, что ПЭТ/КТ по сравнению с другими инструментальными методами исследования (УЗИ, КТ), обладает большими диагностическими возможностями в визуализации единичных метастазов в печени, что позволяет своевременно их диагностировать, при необходимости выполнить радикальное и хирургическое лечение, и, таким образом, сохранить качество жизни и улучшить показатели выживаемости больных данной патологией.

Review on the article

OPPORTUNITIES OF MODERN INSTRUMENTAL DIAGNOSTIC METHODS FOR METASTATIC LESIONS VISUALIZATION IN PATIENTS WITH UVEAL MELANOMA BY K.V. Avakyan, S.V. Saakyan, A.G. Amiryan, I.P. Aslanidi, O.V. Mukhortova

The presented work is devoted to the modern instrumental research methods possibilities exploration in visualization of metastatic foci in patients with uveal melanoma (UM). Given the high degree of malignancy and the poor vital prognosis for UM, early diagnosis of metastatic disease at the stage of single foci identifying in target organs seems to be an urgent task. However, the question of choosing the most optimal method of investigation, which allows to determine with greater accuracy and at the earliest possible time the size and number of metastatic foci in patients with UM, remains largely unexplored. The authors analyzed the opportunities of modern instrumental research methods in visualizing metastatic foci in patients with UM. Based on the results obtained, the authors conclude that PET / CT, as compared to other instrumental methods of investigation (ultrasound, CT), has greater diagnostic capabilities in visualization of single liver metastases, which allows them to be diagnosed in time, if necessary, to perform radical and surgical treatment, and, thus, to preserve the quality of life and improve the survival rates of patients.

РЕТИНОПАТИЯ НЕДОНОШЕННЫХ: КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Л.В. Коголева, Л.А. Катаргина, Е.В. Денисова, М.В. Белова, Н.А. Осипова

ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, Москва, Россия
Контакты: Коголева Людмила Викторовна – e-mail: kogoleva@mail.ru

RETHYNOPTHY OF PREMATURE KIDS: CLINICAL MANIFESTATIONS AND DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS

L.V. Kogoleva, L.A. Katargina, E.V. Denisova, M.V. Belova, N.A. Osipova

FSBI Helmholtz scientific research institute of ophthalmic diseases, Moscow, Russia
Contacts: Lyudmila Kogoleva – e-mail: kogoleva@mail.ru

На основании результатов обследования более 600 детей за период с 2012 по 2017 г. представлены основные клинические проявления активной и рубцовой ретинопатии недоношенных и определены критерии дифференциальной диагностики ретинопатии недоношенных с редкими витреоретинальными заболеваниями глаз у детей: ретинобластомой, ретинитом Коатса, семейной экссудативной витреоретинопатией, синдромом Блоха–Сулцберкера, болезнью Норри, болезнью Ландузи–Дежерина. Для обследования использованы современные и высокоинформативные методы диагностики и визуализации. При тщательном сборе анамнеза, соблюдении правил и условий офтальмологического обследования, с учетом знаний о клинических проявлениях, особенностях течения и сроках манифестации витреоретинальных заболеваний глаз у детей, с использованием современных методов диагностики и визуализации, генетических исследований дифференциальная диагностика не вызывает значительных затруднений. Организация своевременных и методически правильных осмотров, тщательный сбор анамнеза, использование современных методов позволяет избежать ошибок и выбрать правильную тактику лечения.

Ключевые слова: ретинопатия недоношенных детей, клиника, дифференциальная диагностика, витреоретинальная патология.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Для цитирования: Коголева Л.В., Катаргина Л.А., Денисова Е.В., Белова М.В., Осипова Н.А. Ретинопатия недоношенных: клинические проявления и дифференциальная диагностика. Голова и шея. Head & neck. Russian Journal. 2017;3:17–24.

ABSTRACT

Based on the examination results of more than 600 children during the period from 2012 to 2017, the main clinical manifestations of active and cicatricial retinopathy of premature kids were described with defining of criteria for the differential diagnosis of prematurity retinopathy with rare vitreoretinal eye diseases in children: retinoblastoma, Coatin's retinitis, familial exudative vitreoretinopathy, Bloch-Sulzberger syndrome, Norry's disease, and Landusi-Dejerine disease. Modern and highly informative methods of diagnostics and visualization were used in the study. With careful collection of anamnesis, keeping the rules and conditions of ophthalmological examination, taking into account the knowledge of the clinical manifestations, the peculiarities of the course and the timing of the vitreoretinal eye diseases manifestation in children, using modern diagnostic and visualization methods, genetic studies, the differential diagnostics does not cause significant difficulties. The organization of timely and methodically correct examinations, careful collection of anamnesis, and the use of modern methods allows you to avoid mistakes and choose the right treatment tactics.

Key words: premature retinopathy, clinics, differential diagnostics, vitreoretinal pathology.

Authors declare no conflict of interests for this article. For citations: Kogoleva L.V., Katargina L.A., Denisova E.V., Belova M.V., Osipova N.A. Rethynopathy of premature kids: clinical manifestations and differential diagnostics. Osipova Golova I Sheya. Head & neck. Russian Journal. 2017;3:17–24 (in Russian).

Ретинопатия недоношенных (РН) – тяжелое витреоретинальное заболевание глаз (вазопролиферативная ретинопатия), развивающееся преимущественно у глубоко недоношенных детей. При прогрессировании заболевания и отсутствии своевременного лечения это заболевание приводит к слепоте и слабовидению у 4–10% детей группы риска. В настоящее время РН является одной из важнейших причин инвалидности с детского

возраста. Данная ситуация объясняется ростом числа преждевременных родов и достижениями современной перинатологии, что приводит к значительному возрастанию выживаемости глубоко недоношенных, незрелых младенцев и, соответственно, возрастанию риска развития у них РН [1–3].

Впервые заболевание было описано в 1942 г. Т. Terry и получило название «ретролентальная фиброплазия». Основным

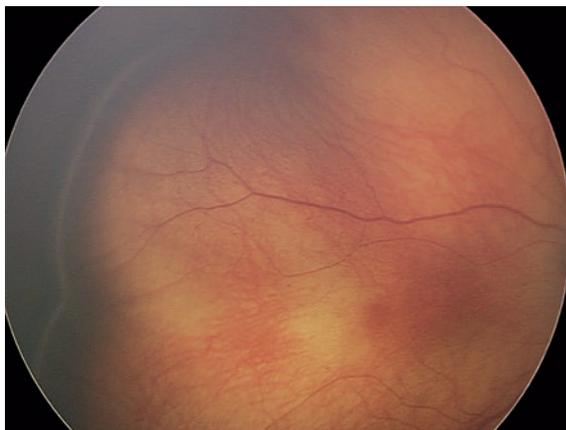


Рис. 1. Ретинопатия недоношенных, активная фаза, 2-я стадия: проминирующий вал на границе с аваскулярной сетчаткой

Fig. 1. Retinopathy of prematurity, active phase, stage 2: prominent shaft at the border with the avascular retina

симптомом, обнаруженным у недоношенных детей, было наличие серо-белых мембран за хрусталиком. Как оказалось при дальнейших исследованиях, данный симптом является признаком далеко зашедшего процесса (V стадия ретинопатии недоношенных по современной классификации). Несмотря на то что клиника и особенности течения РН, особенно в активной фазе, хорошо изучены, атипичные формы заболевания, полиморфизм рубцовых проявлений РН затрудняют диагностику, что приводит к ошибкам в трактовке результатов обследования и выборе тактики лечения.

Цель исследования: изучить клинические проявления РН и определить критерии дифференциальной диагностики РН с редкими витреоретинальными заболеваниями у детей.

Материалы и методы

За период с 2012 по 2017 г. в отделе патологии глаз у детей ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России (начальник отдела – проф. Л.А. Катаргина) обследованы и пролечены 450 детей с активной и рубцовой РН. Дифференциальная диагностика с РН потребовалась 192 детям: ретинит Коатса – 68 детей, семейная экссудативная витреоретинопатия (СЭВРП) – 23 ребенка, болезнь Норри – 9 детей, синдром Блоха–Сульцбергер – 4 ребенка, болезнь Ландузи–Дежерина – 2 детей. У 86 детей проводился дифференциальный диагноз РН и ретинобластомы совместно с сотрудниками отдела офтальмоонкологии (начальник отдела – проф. С.В. Саакян).

Дети с РН родились от преждевременных родов с гестационным возрастом от 22 до 34 недель (в среднем $28,7 \pm 0,29$ недели) и массой тела от 540 до 2110 г (в среднем $1312 \pm 28,98$ г). Остальные дети, вошедшие в исследование, родились в срок.

Офтальмологическое обследование включало: визометрию, рефрактометрию, биомикроскопию, офтальмоскопию, исследование на цифровой педиатрической ретинальной камере RetCam II и Shattle, Clarity, USA, ультразвуковую биометрию и эхографию на приборе A/B-skan system 835 (Humphrey instruments, inc., США). Цветовое доплеровское и энергетическое картирование и импульсно-волновую доплерографию для определения качественных и количественных показателей гемодинамики в сосудах глаза проводили на приборе Voluson 730 Pro фирмы

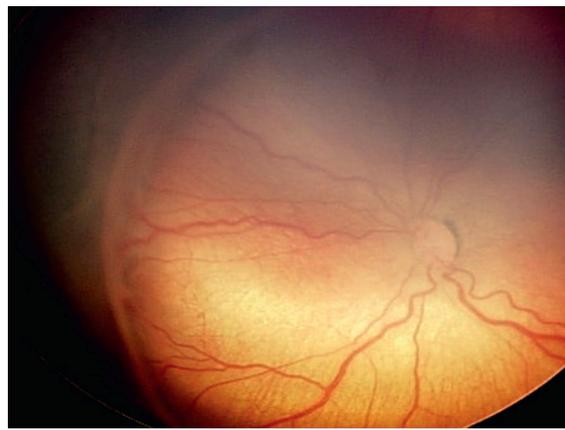


Рис. 2. Ретинопатия недоношенных, активная фаза, 3-я стадия: экстраретинальная пролиферация на границе с аваскулярной сетчаткой

Fig. 2. Retinopathy of prematurity, active phase, stage 3: extraretinal proliferation at the border with avascular retina

Kretztechnik, фоторегистрацию глазного дна и флуоресцентную ангиографию (ФАГ) детям старше 5 лет – на фундус-камере Topcon FX-50. Для оптической когерентной томографии (ОКТ) макулярной зоны использовали Spectralis-OCT (“Heidelberg Engineering”, Германия).

Результаты исследования

В основе клинических проявлений РН лежит нарушение нормального васкулогенеза сетчатки, который начинается на 16-й неделе внутриутробного развития и завершается лишь к моменту планового рождения ребенка (40 недель). Развитие активной РН происходит на 3–6-й неделе после рождения, а клинические проявления различаются по стадиям процесса и типу течения заболевания [4].

Первая стадия – появление демаркационной линии, расположенной в плоскости сетчатки, на границе сосудистой и бессосудистой сетчатки. Область заднего полюса глаза при этом может быть практически не изменена. На периферии глазного дна, перед линией, сосуды, как правило, расширены и извиты, могут образовывать аномальные ветвления, сосудистые аркады, внезапно обрываются, не проникая в бессосудистую сетчатку периферичнее линии.

Вторая стадия – появление вала (или гребня) на месте демаркационной линии. Сетчатка в этой зоне утолщается, проминирует в стекловидное тело, формируя вал сероватого или белого цвета. Иногда он выглядит гиперемированным за счет проникших в него сосудов. Центральная зона сетчатки не изменена (рис. 1).

Третья стадия характеризуется появлением экстраретинальной фиброваскулярной пролиферации в области вала. Экстраретинальная пролиферация может иметь вид нежных волокон с сосудами или плотной ткани, расположенных за пределами сетчатки кзади от вала (рис. 2).

Четвертая стадия – частичная отслойка сетчатки, подразделяется на IVa (без вовлечения в процесс макулярной зоны) и IVb (с отслойкой сетчатки в макуле).

Пятая стадия – полная, или тотальная отслойка сетчатки. Отслойка сетчатки носит «воронкообразный» характер. Принято различать открытую, полузакрытую и закрытую формы воронкообразной отслойки сетчатки (рис. 3).

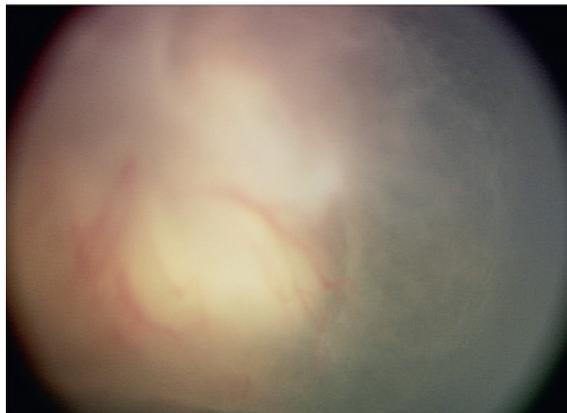


Рис. 3. Ретинопатия недоношенных, активная фаза, 5-я стадия: тотальная отслойка сетчатки

Fig. 3. Retinopathy of prematurity, active phase, stage 5: total retinal disinsertion

IV и V стадии РН принято называть терминальными в связи с плохим прогнозом и резким нарушением зрительных функций.

Особо выделяется прогностически неблагоприятная форма активной РН, получившая название агрессивной задней ретинопатии недоношенных. Для нее характерно раннее начало и стремительное прогрессирование процесса в сетчатке, отсутствие четкой стадийности с быстрым (минуя I–II стадии) началом экстра-ретиальной пролиферации и отслойки сетчатки. В процесс, как правило, вовлекается зона 1, т.е. задний полюс глаза. Этой форме РН сопутствует ригидность зрачка, неоваскуляризация радужки, экссудация в стекловидное тело, что весьма затрудняет детальный осмотр глазного дна.

Единственно признанным методом лечения активной РН и предотвращения развития отслойки сетчатки, приводящей к необратимой потере зрения, является коагуляция сетчатки (лазерная или криокоагуляция) в «пороговой» стадии заболевания, когда самопроизвольный регресс заболевания уже невозможен. Лечение считается эффективным в случаях появления регресса или стабилизации процесса с последующими минимальными изменениями на глазном дне. Неблагоприятные результаты – формирование грубых деформаций заднего полюса, серповидных складок, отслойка сетчатки.

Активная фаза РН длится в среднем 3–6 месяцев и завершается индуцированным (после коагуляции сетчатки) или спонтанным самопроизвольным регрессом в 1–3-й (допороговой) стадиях заболевания или фазой рубцевания с разной степенью выраженности остаточных изменений на глазном дне вплоть до тотальной отслойки сетчатки. В связи с этим в классификации рубцовой РН применяется термин степень РН.

Первая степень рубцовой РН: минимальные сосудистые (аномалии хода и ветвления) и интратретиальные изменения на периферии глазного дна, практически не влияющие на зрительные функции.

Вторая степень: изменения локализуются также на периферии глазного дна: остаточные аваскулярные зоны, более грубые отложения пигмента, интра- и преретиальный фиброз, распространенностью до 5–6 меридианов, дистрофические изменения. Ко 2-й степени мы относим и наличие коагулятов на периферии сетчатки без деформации диска зрительного нерва (ДЗН) и центральных отделов сетчатки после лечения в активной фазе РН. При 2-й степени может выявляться гипоплазия и начальная экто-



Рис. 4. Ретинопатия недоношенных, рубцовая фаза, III степень: тракционная деформация ДЗН, сосудов сетчатки

Fig. 4. Retinopathy of prematurity, cicatricial phase, stage 3: traction deformation of retinal vessels



Рис. 5. Ретинобластома

Fig. 5. Retinoblastoma

пия макулы как следствие начальных тракционных изменений. Зрительные функции остаются на достаточно высоком уровне.

Третья степень: грубая деформация ДЗН и сосудистого пучка с выраженной эктопией макулы и сетчатки, связанной с наличием остаточной фиброваскулярной ткани за пределами сетчатки (рис. 4). Зрительные функции существенно снижены.

Четвертая степень: серповидные складки различной протяженности, с проминенцией в стекловидное тело и фиксацией кпереди от хрусталика, ограниченная отслойка сетчатки. Грубое нарушение зрительных функций.

Пятая степень: тотальная воронкообразная отслойка сетчатки открытого, закрытого или полузакрытого типов. В отличие от отслойки сетчатки в активной фазе РН отслойка сетчатки при 5-й степени рубцовой РН всегда носит тракционный характер. При 5-й степени определяется лишь остаточное светоощущение или в редких случаях светопроекция.

Дифференциальную диагностику РН чаще всего проводят при наличии симптома лейкокории – отсутствии розового рефлекса с глазного дна или симптом «свечения зрачка», который появляется, как правило, уже при поздних стадиях заболевания.

При ретинобластоме схожим симптомом является изменение цвета зрачка с эффектом его «свечения» (рис. 5). Основным критерием диагностики служит анамнез (фактор недоношен-



Рис. 6. Семейная экссудативная витреоретинопатия: аваскулярные зоны на периферии сетчатки, аномальные сосуды, пре- и интравитреальный фиброз, сосудистые аномалии на границе с аваскулярной сетчаткой

Fig. 6. Family exudative vitreoretinopathy: avascular zones on the retina periphery, abnormal vessels, pre- and intraretinal fibrosis, vascular abnormalities at the border with the avascular retina

ности при РН, наследственность – при ретинобластоме), учет сроков начала и развития заболевания, клиническая картина и динамика процесса. Кроме тщательной офтальмоскопии глазного дна с обязательным осмотром периферических отделов сетчатки необходимы тщательная биомикроскопия, ультразвуковое исследование, компьютерная томография для исключения ретинобластомы [5, 6].

Семейная экссудативная витреоретинопатия (синдром Criswick–Schepens) – медленно прогрессирующее двустороннее заболевание с четко выраженным семейным характером, для которого характерна аваскулярность височной периферии сетчатки, аналогично РН, но без низкой массы тела и недоношенности в анамнезе [7–9]. Сроки его манифестации варьируются, однако эти проявления всегда развиваются в более старшем возрасте. Тип наследования в основном аутосомно-доминантный, сцепленный с X-хромосомой с высокой пенетрантностью и вариабельной экспрессивностью. Прогноз неблагоприятный.

Изменения, характерные для I стадии, а именно: наличие аваскулярных зон на периферии сетчатки без признаков экс-

траретинальной пролиферации и отсутствие тракционных и экссудативных изменений в центральной зоне, выявлены на 9 (19,6%) из 46 глаз. По данным ОКТ, на 7 глазах отмечалась сглаженность фовеолярной депрессии, наличие элементов эпиретинальной мембраны (рис. 7). С помощью ФАГ выявлены периферические аваскулярные зоны, изменение хода сосудов, особенно на границе с аваскулярной сетчаткой (артериовенозные шунты, сосудистые «щетки»), телеангиозктазии, а также просачивание флуоресцеина через стенки ретинальных сосудов. Корригированная острота зрения составляла 0,6–1,0; регистрировалась нормальная общая и ритмическая электроретинография. При I стадии СЭВРП проведена транспупиллярная лазеркоагуляция аваскулярных зон сетчатки, что позволило стабилизировать процесс и предотвратить прогрессирование заболевания.

На 26 (56,5%) глазах обнаружены более выраженные изменения, которые мы расценили как II стадию заболевания: кистовидный макулярный отек, дилатация и извитость периферических сосудов, интра- и субретинальная экссудация и неоваскуляризация сетчатки на границе с аваскулярной сетчаткой. На 12 глазах диагностирована локальная экссудативная или тракционно-экссудативная отслойка сетчатки, преимущественно в наружных отделах сетчатки, сопровождающаяся фиброваскулярной пролиферацией и неоваскуляризацией. Складки сетчатки, идущие от ДЗН к периферии в наружный или нижне-наружный квадрант, обнаружены на 8 глазах. Острота зрения варьировалась от 0,01 до 0,4. По данным ОКТ, во всех случаях имелись выраженные изменения в макуле: сглаженность или отсутствие фовеолярной депрессии вследствие тракционной деформации нейроэпителия (20 глаз), макулярный кистовидный отек (6 глаз), наличие интравитреального экссудата (18 глаз), пре- и интравитреальный фиброз (20 глаз), эпиретинальная мембрана (19 глаз), отслойка нейроэпителия (16 глаз). С помощью ФАГ выявлено просачивание флуоресцеина в области фиброваскулярной пролиферации и неоваскуляризации, особенно на границе раздела васкулярной и неперфузионной аваскулярной сетчатки (рис. 8).

На 18 из 26 глаз была проведена транспупиллярная лазеркоагуляция сетчатки. Стабилизировать процесс удалось на 16 глазах, а на 2 глазах в дальнейшем развилась отслойка сетчатки, что потребовало проведение витрэктомии. Витрэктомия как первый этап лечения проведена на 6 глазах, что позволило достичь обширных зон прилегания сетчатки и сохранить предметное зрение.

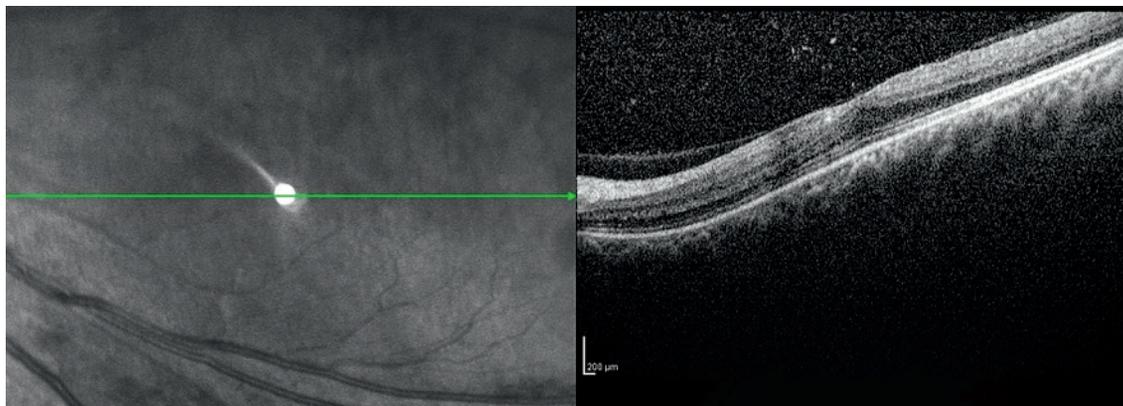


Рис. 7. ОКТ при семейной экссудативной витреоретинопатии: тракционное смещение нейроэпителия в макуле, эпиретинальный фиброз, сглаженность фовеолярной депрессии

Fig. 7. OCT in family exudative vitreoretinopathy: tractional displacement of the neuroepithelium in the macula, epiretinal fibrosis, smoothing of the foveolar depression

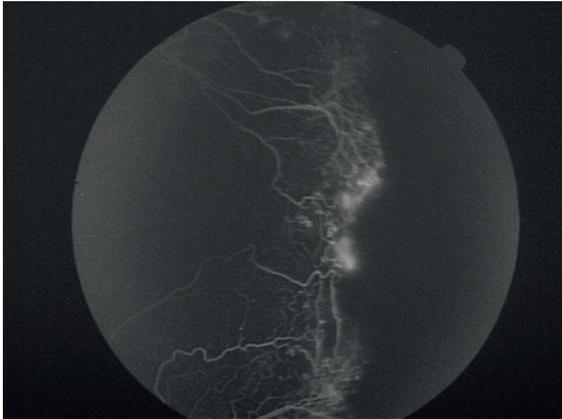


Рис. 8. ФАГ при семейной экссудативной витреоретинопатии: протекание флуоресцеина из патологических сосудов на границе с аваскулярными зонами сетчатки

Fig. 8. Fluorescent angiography in family exudative vitreoretinopathy: the flow of fluorescein from pathological vessels at the border with avascular retinal areas

На 11 глазах диагностирована III стадия СЭВРП, которая характеризовалась тотальной отслойкой сетчатки тракционного или тракционно-регатогенного характера, сопровождавшейся массивной интра- и субретинальной экссудацией, а также частичным гемофтальмом (2 глаза). У 4 пациентов (4 глаза) развилась осложненная катаракта. Во всех случаях предметного зрения не было, определялось лишь светоощущение. Асимметричное поражение глаз выявлено у всех пациентов, из них у 4 пациентов на «худшем» глазу определялась тотальная отслойка сетчатки, а на «лучшем» – I стадия заболевания. Хирургическое лечение (микроинвазивная витрэктомия с/без лентасктомии) носило преимущественно органосохранный характер и проведено на 9 глазах, что позволило улучшить анатомическое состояние глаз и сохранить светоощущение, а на 3 глазах достигнуть предметного зрения (0,02–0,04), предотвратить развитие осложнений.

Ретинит Коатса (наружный геморрагический ретинит Коатса) – идиопатическое заболевание, характеризуется полиморфными изменениями сосудов сетчатки, локализующимися преимущественно на периферии, с массивной интра- и субретинальной экссудацией и сосудистыми мальформациями, как правило, одностороннее [10–13]. Отмечается отложение твердого экссудата по ходу сосудистых аркад и зон субретинальной экссудации в височном отделе с сосудистыми анастомозами, аневризмами, образованием сосудистых клубочков. В более развитой стадии отмечается отложение субретинального экссудата в макулярной области, который в дальнейшем может заместиться рубцовой тканью – эпи- и интарретинальным фиброзом, что приводит к необратимому снижению остроты зрения (рис. 9). Манифестация патологического процесса у наблюдаемых нами детей произошла в 2–12 лет, без связи с недоношенностью. Прогноз неблагоприятный. Лечение – лазерная или криокоагуляция сосудистых мальформаций, новообразованных сосудов, зон экссудации, а при развитии и прогрессировании отслойки сетчатки тракционно-экссудативного характера – хирургическое вмешательство.

Синдром Блоха–Сульцбергера или недержание пигмента (incontinentia pigmenti) – наследственное поражение кожи с генерализованной экто- и мезодермальной дисплазией. Недержание пигмента связано с тем, что базальные клетки эпидермиса неспособны удерживать пигмент (меланин), в результате чего он скапливается в меланофорах дермы и межклеточных про-

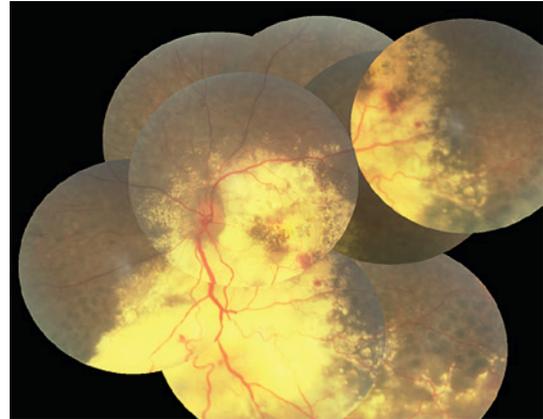


Рис. 9. Ретинит Коатса: сосудистые мальформации, зоны отложения твердого субретинального экссудата по ходу сосудистых аркад

Fig. 9. Retinitis Coates: vascular malformations, the zones of deposition of solid subretinal exudate along the course of vascular arcades



Рис. 10. Изменения пигментации кожи ног по типу «брызг грязи» ребенка А., 1 г. 6 мес.

Fig. 10. Pigmentation changes in the skin of legs according to the type of “splashing mud” of the child A., 1,5 y.o.

странствах, образуя специфическую картину окраски кожных покровов «брызги грязи» (рис. 10). Частота встречаемости синдрома составляет 1:91 000, описано более 650 случаев. Ген синдрома локализован на хромосоме Xq27-q28, не исключается роль мутации в сегменте Xp11 и Xq21 для других фенотипов. Тип наследования расценивается как сцепленный с X-хромосомой. В 90% случаев этим заболеванием страдают девочки [14, 15].

Тяжелое течение заключается в полисистемном поражении, прежде всего, нервной системы. Отмечается микроцефалия, гидроцефалия, менингит, эпилепсия и др. Важным признаком являются аномалии зубов в виде изменения цвета эмали, микродентии, диастемы, отсутствия отдельных зубов. Наблюдаются изменения скелета, костей черепа, могут отмечаться нарушения внутренних органов, алопеция.

Изменения со стороны глазного дна у обследованных нами пациентов (6 глаз) включали наличие аваскулярных зон сетчатки, расширенных и извитых сосудов при начальных изменениях, тракционных изменений ретинальных сосудов в заднем полюсе глаза и эктопию макулы, витреоретинальную пролиферацию на границе с аваскулярной сетчаткой (рис. 11). У двух детей

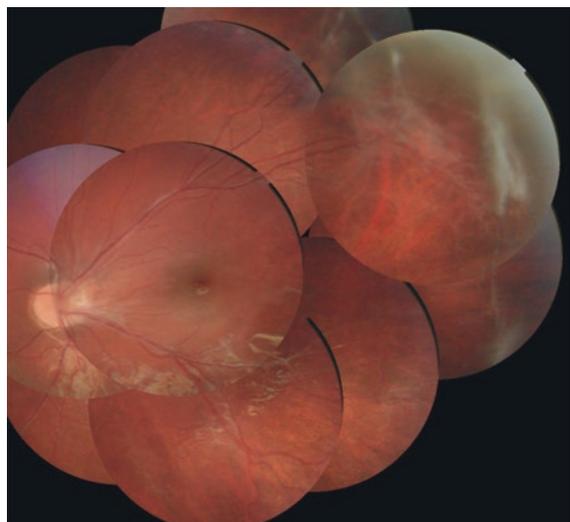


Рис. 11. Синдром Блоха–Сульцбергера: глазное дно правого глаза ребенка А., 1 г. 6 мес: очаг в парамакулярной области с преретинальной пленкой

Fig. 11. Bloch-Sulzberger syndrome: the eye fundus of the right eye, child A., 1,5 y.o.: foci in the paramacular region with the preretinal film

(2 глаза) развилась тотальная отслойка сетчатки (рис. 12). Данные анамнеза, комплексное обследование всех органов и систем, медико-генетическое консультирование позволяют правильно диагностировать заболевание и определить тактику лечения и динамического наблюдения.

Болезнь Норри – глазо-слухо-церебральная дегенерация. Впервые описана в 1927 г. – 2 семьи с 9 слепыми мальчиками. Рецессивный тип наследования. Обусловлена мутацией гена, расположенного на X-хромосоме (Xp11.4). Изменения на глазном дне появляются с рождения. В стекловидном теле и сетчатке формируются фиброваскулярные массы, субретинальная экссудация приводит к развитию отслойки сетчатки, затем к катаракте, развитию иридокорнеального контакта и помутнению роговицы (рис. 13). Лечение только хирургическое: при начальной отслойке сетчатки возможна лазеркоагуляция сетчатки, при распространенной отслойке сетчатки – витрэктомия. Для диагностики, кроме стандартных методов офтальмологического обследования, необходимы генетические исследования [16–18].

Болезнь Ландузи–Дежерина, или лице-лопаточно-плечевая миодистрофия, была описана Ландузи и Дежериним в 1884 г. Наследуется по аутосомно-доминантному типу с высокой пенетрантностью и встречается с частотой 0,9–2 на 100 тыс. населения. Манифестация проявлений болезни чаще отмечается в 20–25 лет, но встречаются и в более раннем возрасте (по нашим наблюдениям находятся 2 ребенка с манифестацией заболевания в 5 и 9 лет). Мышечная слабость и атрофии касаются в первую очередь плечевого пояса, лица и проксимальных отделов рук. Глазные проявления болезни Ландузи–Дежерина заключаются в аномальной сосудистой сети и периферии сетчатки, что включает телеангиэктазии, окклюзии, ликедж и образование микроаневризм, окклюзию периферических сосудов сетчатки, макулодистрофии, экссудативных и пролиферативных осложнениях, вплоть до отслойки сетчатки (рис. 14). Изменения на глазном дне могут выявляться в раннем возрасте и предшествовать симптомам мышечного заболевания, в связи с чем офтальмологическое обследование следует проводить

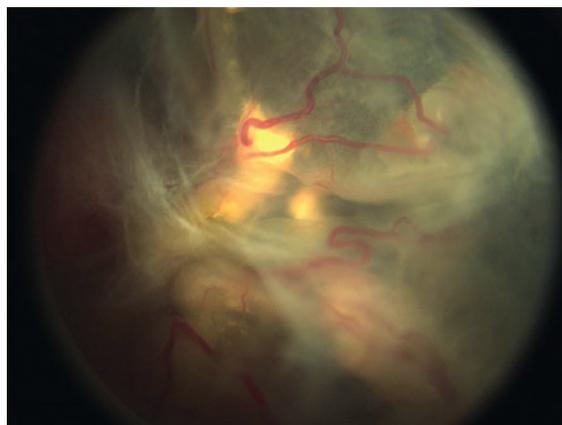


Рис. 12. Синдром Блоха–Сульцбергера: левый глаз ребенка А., 1 г. 6 мес: воронкообразная отслойка сетчатки

Fig. 12. Syndrome Bloch-Sulzberger: the left eye of the child A., 1,5 y.o.: funnel-shaped retina detachment

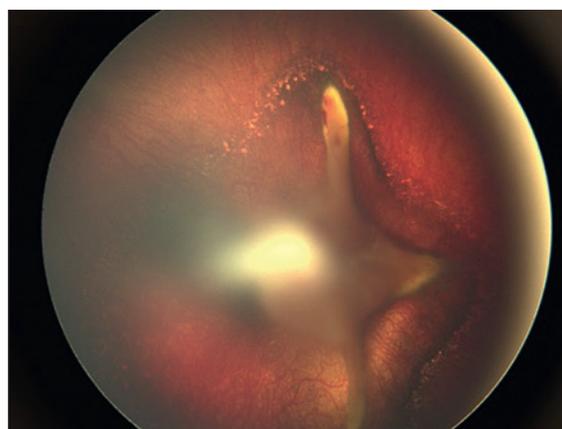


Рис. 13. Болезнь Норри: отслойка сетчатки в заднем полюсе глазного дна и периферические аваскулярные зоны сетчатки у ребенка 3 лет

Fig. 13. Norrie's disease: detachment of the retina in the posterior fundus pole and peripheral avascular zones of the retina in a child of 3 years old

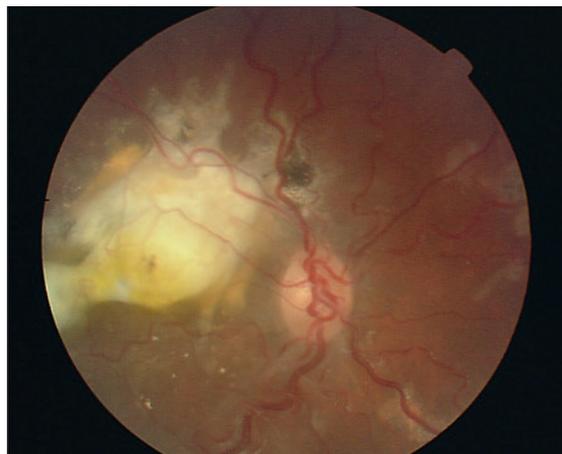


Рис. 14. Болезнь Ландузи–Дежерина: извитые сосуды, субретинальный экссудат, отложения пигмента и фиброз в центральной зоне глазного дна у ребенка 7 лет

Fig. 14. Disease of the Landusi-Dezherina: convoluted vessels, subretinal exudate, pigment deposits and fibrosis in the central zone of the fundus in a child of 7 years old

у детей с риском наличия аномального гена [19]. В алгоритм диагностики кроме стандартных методов офтальмологического обследования, необходимо включать ФАГ, позволяющую выявить сосудистые аномалии на ранних стадиях и провести своевременную лазерную или криокоагуляцию сетчатки.

Выводы

При тщательном сборе анамнеза, соблюдении правил и условий офтальмологического обследования с учетом знаний о клинических проявлениях, особенностях течения и сроков манифестации витреоретинальных заболеваний глаз у детей, с использованием современных методов диагностики и визуализации, генетических исследований дифференциальная диагностика не вызывает значительных затруднений. Организация своевременных и методически правильных осмотров, тщательный сбор анамнеза, использование современных методов позволяет избежать ошибок и выбрать правильную тактику лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Катаргина Л. А., Коголева Л. В. Ретинопатия недоношенных. Избранные лекции по детской офтальмологии / Под ред. В. В. Нероева. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2009. С. 27–61.
2. Нероев В. В., Коголева Л. В., Катаргина Л. А. Особенности течения и результаты лечения активной ретинопатии недоношенных у детей с экстремально низкой массой тела при рождении. *Рос. офтальмологический журнал*. 2011;4:50–53.
3. Катаргина Л. А. Профилактика, раннее выявление и лечение ретинопатии недоношенных. Национальное руководство «Неонатология». М.: ГЭОТАР-Медиа. 2007. С. 731–738.
4. Федеральные клинические рекомендации «Диагностика, мониторинг и лечение активной фазы ретинопатии недоношенных» (Национальный протокол). *Рос. педиатрическая офтальмология*. 2015;1:54–60.
5. Саакян С. В. Современные подходы к лечению ретинобластомы. *Рос. офтальмологический журнал*. 2008;1:33–38.
6. Vahedi A. et al. Differential diagnosis of retinoblastoma: a retrospective study of 486 cases. *J. Fr. Ophthalmol.* 2008;31:165–172.
7. Ranchod T. M., Ho L. Y., Dresner K. A. et al. Clinical presentation of familial exudative vitreoretinopathy. *Ophthalmology* 2011;118:2070–2075.
8. Poulter J. A., Ali M., Gilmour D. F. et al. Mutations in TSPAN12 cause autosomal-dominant familial exudative vitreoretinopathy. *Am J Hum Genet* 2010;86:248–253.
9. Poulter J., Davidson A. E., Ali M. et al. Recessive mutations in TSPAN12 cause retinal dysplasia and severe familial exudative vitreoretinopathy (FEVR). *Invest Ophthalmol Vis. Sci.* 2012;16.
10. Мосин И. М. Болезнь Коатса. Руководство для врачей «Наследственные и врожденные заболевания сетчатки и зрительного нерва». Под ред. А. М. Шамишиной. М.: Медицина. 2001. с. 297–324.
11. Shields J. A., Shields C. L., Honavar S. G. et al. Clinical variations and complications of Coats disease in 150 cases: the 2000 Sanford Gifford Memorial Lecture. *Am. J. Ophthalmol.* 2001;131:561–571.
12. Morris B., Foot B., Mulvihill A. A population-based study of Coats disease in the United Kingdom I: epidemiology and clinical features at diagnosis. *Eye (Lond)* 2010;24(12):1797–1801.
13. Scheffler A. C., Berrocal A. M., Murray T. G. Advanced Coats' disease. Management with repetitive aggressive laser ablation therapy. *Retina*. 2008;28(3):S38–41.
14. Воинов В. М., Новиков П. В., Казанцева Л. З. Синдром Блоха-Сульцберга у детей. *Рос. вестник перинатологии и педиатрии*. 1999;5:25–28.
15. Holmstrom G. Ocular manifestations of incontinentia pigmenti. *Acta ophthalmol. Scand.* 2000;78:348–353.
16. Xu Q., Wang Y., Dabdoub A. Vascular development in the retina and inner ear: control by *Norrin* and *Frizzled-4*, a high-affinity ligand-receptor pair. *Cell*. 2004;116:883–895.
17. Michaelides M., Luthert P. J., Moore A. T., Cooling R., Firth H. *Norrin* disease and peripheral venous insufficiency. *Br. J. Ophthalmol.* 2004;88(11):765–794.
18. Hattakawa, Nakao T., Yamagishi T., Okamoto N., Isashiki Y. Novel nonsense mutation (*Tyr44stop*) of the *Norrin* disease gene in a Japanese family. *Br. J. Ophthalmol.* 2002;86(12):1452–1453.
19. Вяхирева Ю. В., Зернов Н. В., Марахонов А. В., Гуськова А. А., Скоблов М. Ю. Современные подходы к лечению миодистрофий. *Медицинская генетика*. 2016;15(10):3–16.

Поступила 10.06.17

Принята в печать 20.07.17

REFERENCES

1. Katargina LA, Kogoleva LV. Retinopathy of premature kids. Selected lectures on children ophthalmology/ Edit. by VV Neroev. M: GEOTAR-Media. 2009, p.27-61.
2. Neroyev V.V. et al. Features of the course and results of treatment of active retinopathy of prematurity in children with extremely low birth weight. *Rus. Ophthalmol. J.* 2011;4:50–53.
3. Katargina L.A. Prophylaxis, early detection and treatment of retinopathy of prematurity. National guideline “Neonatology”. M.: GEOTAR-Media 2007. P. 731–738.
4. Federal clinical recommendations “Diagnosis, monitoring and treatment of the active phase of retinopathy of prematurity” (National protocol). *Rus. Pediatric Ophthalmology*. 2015;1:54–60.
5. Sahakyan S.V. Modern approaches to the treatment of retinoblastoma. *Rus. Ophthalmol. J.* 2008; 1: 33–38.
6. Vahedi A. et al. Differential diagnosis of retinoblastoma: a retrospective study of 486 cases. *J. Fr. Ophthalmol.* 2008;31:165–172.
7. Ranchod T.M., Ho L.Y., Dresner K.A. et al. Clinical presentation of familial exudative vitreoretinopathy. *Ophthalmol.* 2011;118:2070–2075.
8. Poulter J.A., Ali M., Gilmour D.F. et al. Mutations in TSPAN12 cause autosomal-dominant familial exudative vitreoretinopathy. *Am. J. Hum. Genet.* 2010;86:248–253.
9. Poulter J., Davidson A.E., Ali M. et al. Recessive mutations in TSPAN12 cause retinal dysplasia and severe familial exudative vitreoretinopathy (FEVR). *Invest Ophthalmol Vis. Sci.* 2012;16.
10. Mosin IM. Coates disease. Manual for doctors “Hereditary and congenital diseases of the retina and optic nerve” ed. by A.M. Shamshinova. M.: Medicine. 2001. p. 297–324.
11. Shields J.A., Shields C.L., Honavar S.G. et al. Clinical variations and complications of Coats disease in 150 cases: the 2000 Sanford Gifford Memorial Lecture. *Am. J. Ophthalmol.* 2001;131:561–571.
12. Morris B., Foot B., Mulvihill A. A population-based study of Coats disease in the United Kingdom I: epidemiology and clinical features at diagnosis. *Eye (Lond)*. 2010;24(12):1797–1801.
13. Scheffler A.C., Berrocal A.M., Murray T.G. Advanced Coats' disease. Management with repetitive aggressive laser ablation therapy. *Retina*. 2008;28(3):38–41.
14. Voinov V.M., Novikov P.V., Kazantseva L.Z. Bloch-Sulzberger syndrome in children. *The Russian herald of perinatology and pediatrics*. 1999;5:25–28.
15. Holmstrom G. Ocular manifestations of incontinentia pigmenti. *Acta ophthalmol. Scand.* 2000;78:348–353.
16. Xu Q., Wang Y., Dabdoub A. Vascular development in the retina and inner ear: control by *Norrin* and *Frizzled-4*, a high-affinity ligand-receptor pair. *Cell*. 2004;116:883–895.

17. Michaelides M., Luthert P. J., Moore A. T., Cooling R., Firth H. Norrie disease and peripheral venous insufficiency. *Br. J. Ophthalmol.* 2004;88(11):765–794.
18. Hatsukawa, Nakao T., Yamagishi T., Okamoto N., Isashiki Y. Novel nonsense mutation (Tyr44stop) of the Norrie disease gene in a Japanese family. *Br. J. Ophthalmol.* 2002;86(12):1452–1453.
19. Vyakhireva Yu.V., Zernov NV, Marakhonov AV, Guskova AA, Skoblov M.Yu. Modern approaches to the treatment of myodystrophy. *Medical genetics.* 2016;15(10):3–16.

Received 10.06.17

Accepted 20.07.17

Сведения об авторах:

Коголева Л.В. — д.м.н., старший научный сотрудник отдела патологии глаз у детей ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, Москва Россия

Катаргина Л.А. — д.м.н., профессор, начальник отдела патологии глаз у детей, заместитель по научной работе директора ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, Москва Россия

Денисова Е.В. — к.м.н., старший научный сотрудник отдела патологии глаз у детей ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, Москва Россия

Белова М.В. — к.м.н., врач-офтальмолог отдела патологии глаз у детей ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, Москва Россия

Осипова Н.А. — к.м.н., врач-офтальмолог отдела патологии глаза у детей ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, Москва Россия

Information about the authors:

Kogoleva L.V. — MD., senior Researcher of the Pediatric Department of Moscow Helmholtz research institute of eye diseases, Moscow, Russia

Katargina Ludmila Anatolievna — MD., professor, Head of Pediatric department, deputy Director of Moscow Helmholtz research institute of eye diseases, Moscow, Russia

Denisova E.V. — candidate of medical sciences, senior Researcher of the Pediatric Department of Moscow Helmholtz research institute of eye diseases, Moscow, Russia

Belova M.V. — candidate of medical sciences, Ophthalmologist of the Pediatric Department of Moscow Helmholtz research institute of eye diseases, Moscow, Russia

Osipova N.A. — candidate of medical sciences, Ophthalmologist of the Pediatric Department of Moscow Helmholtz research institute of eye diseases, Moscow, Russia

Рецензия на статью

«РЕТИНОПАТИЯ НЕДОНОШЕННЫХ: КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА». Коголева Л.В., Катаргина Л.А., Денисова Е.В., Белова М.В., Осипова Н.А.

Ретинопатия недоношенных (РН) — тяжелое витреоретинальное заболевание глаз (вазопролиферативная ретинопатия), развивающееся преимущественно у глубоко недоношенных детей. При прогрессировании заболевания и отсутствии своевременного лечения это заболевание приводит к слепоте и слабовидению у 4–10% детей группы риска. В настоящее время РН является одной из важнейших причин инвалидности с детского возраста. Несмотря на то что клиника и особенности течения РН, особенно в активной фазе, хорошо изучены, атипичные формы заболевания, полиморфизм рубцовых проявлений РН затрудняют диагностику, что приводит к ошибкам в трактовке результатов обследования и выборе тактики лечения. Поэтому цель работы — изучить клинические проявления РН и определить критерии дифференциальной диагностики РН с редкими витреоретинальными заболеваниями у детей, является актуальной.

В рецензируемой статье представлены результаты обследования и лечения 450 детей с активной и рубцовой РН. Дифференциальная диагностика с РН потребовалась 192 детям: ретинит Коатса — 68 детей, семейная экссудативная витреоретинопатия (СЭВРП) — 23 ребенка, болезнь Норри — 9 детей, синдром Блоха–Сульцбергера — 4 ребенка, болезнь Ландузи–Дежерина — 2 детей. У 86 детей проводился дифференциальный диагноз РН и ретинобластомы. Авторы сделали вывод, что при тщательном сборе анамнеза, соблюдении правил и условий офтальмологического обследования с учетом знаний о клинических проявлениях, особенностях течения и сроков манифестации витреоретинальных заболеваний глаз у детей, с использованием современных методов диагностики и визуализации, генетических исследований дифференциальная диагностика не вызывает значительных затруднений.

Организация своевременных и методически правильных осмотров, тщательный сбор анамнеза, использование современных методов позволяет избежать ошибок и выбрать правильную тактику лечения. Представленные результаты достоверны, статья будет интересна для практических врачей-офтальмологов.

Review on the article

RETHYNOPTHY OF PREMATURE KIDS: CLINICAL MANIFESTATIONS AND DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS BY L.V. Kogoleva, L.A. Katargina, E.V. Denisova, M.V. Belova, N.A. Osipova

Retinopathy of prematurity (RP) is a severe vitreoretinal eye disease (vasoproliferative retinopathy), which develops mainly in deeply premature infants. With the progression of the disease and the lack of timely treatment, this disease leads to blindness and starblindness in 4–10% of children at risk. At present, RP is one of the most important causes of disability from childhood. Despite the fact that the clinic and the peculiarities of the disease course, especially in the active phase, are well studied, atypical forms of the disease, polymorphism of cicatricial manifestations of RP complicate the diagnosis, which leads to errors in the interpretation of the survey results and the wrong choice of treatment tactics. The authors of the article concluded that with careful collection of anamnesis, abidance by the rules and conditions of an ophthalmological examination, taking into account the knowledge of the clinical manifestations, the features of the course and timing of the manifestation of vitreoretinal eye diseases in children, using modern diagnostic and visualization methods, genetic studies, differential diagnosis does not cause significant difficulties.

РАДИОВОЛНОВАЯ ТЕХНОЛОГИЯ В ХИРУРГИИ ВЕК И УДАЛЕНИИ ГЛАЗА – СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К ХИРУРГИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ И РЕАБИЛИТАЦИИ

И.А. Филатова, С.А. Шеметов, И.М. Мохаммад, Б.М. Баратов

Отдел пластической хирургии и глазного протезирования ФГБУ «МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, Москва, Россия
Контакты: Филатова Ирина Анатольевна – e-mail: filatova13@yandex.ru

RADIO-WAVE TECHNOLOGY FOR EYELID SURGERY AND OCULUS REMOVAL AS A MODERN APPROACH TO SURGICAL TREATMENT AND REHABILITATION

I.A. Filatova, S.A. Shemetov, I.M. Mohammad, B.M. Baratov

*FSBI Helmholtz scientific research institute of ophthalmic diseases, department of plastic surgery and oculus prosthesis, Moscow, Russia
Contacts: Irina Filatova – e-mail: filatova13@yandex.ru*

Проведен анализ результатов применения метода радиоволновой хирургии в течение 3 лет в группе пациентов, которым выполняли реконструктивные операции на придаточном аппарате глаза (веки и периорбитальные ткани) и при удалении глаза. Клиническую группу составили 483 пациента с патологией глаза и его придаточного аппарата (средний возраст $41 \pm 7,7$ года), которых разделили на 2 группы: в I группе – 231 пациенту проведены реконструктивные операции на веках. Дополнительно в 13 случаях за 7–14 дней до операции выполнили обработку век и периорбитальных тканей с помощью радиоволновой технологии (Pelleve); во II группе – 252 пациенту провели операцию по удалению глаза модифицированным методом эвисцерации. Представлено подробное описание технологии радиоволновой обработки кожи до операции, а также техника операции пластики век и модифицированного метода эвисцерации с описанием применяемых электродов, режима и мощности радиоволновой хирургии. Во всех группах получены положительные результаты. У пациентов после радиоволновой обработки кожи отмечали благоприятное заживление, быстрое разрешение отеков и подкожных кровоизлияний (на 3–7 дней раньше) по сравнению с пациентами без Pelleve, что сопровождалось повышением показателя микроциркуляции (M) после процедуры и после операции (на 15%, чем у получавших Pelleve). Результаты применения радиоволновой хирургии при реконструктивных операциях на веках по критериям (в баллах): отек, геморрагии, формирование косметического рубца (средние баллы) были меньше на 9,5–17,4% по сравнению с традиционными методами операций. Кроме того, мы отметили сокращение времени реконструктивных операций на веках с применением радиоволновой хирургии по сравнению с традиционными методами на 10–20%. Статистически значимых различий в сроках заживления ран не выявлено. Согласно проведенным исследованиям, лучшие функциональные и косметические результаты получены после выполнения модифицированной эвисцерации (по сравнению с энуклеацией – проспективная группа 118 пациентов) и превышают результаты после энуклеации по параметрам: западение протеза – на 15–26% и верхнее – на 43–47% в орбиту, подвижность культи – на 15–20% и глазного протеза – на 21–23%. Осложнений и отрицательных результатов во всех группах отмечено не было. По ходу исследования выявлены преимущества радиоволновой технологии: тщательный гемостаз, антисептическое воздействие, уменьшение отека тканей во время и после операции, атравматичное иссечение тканей, сокращение времени операции, быстрое заживление послеоперационной раны, формирование косметического рубчика. Положительные свойства радиоволновой хирургии способствуют повышению качества и комфорта проведения оперативного вмешательства, сокращению времени операции и послеоперационного лечения, снижению числа осложнений, что в свою очередь повышает эффективность хирургического лечения и реабилитации при оперативном лечении век и удалении глаза.

Ключевые слова: радиоволновая хирургия, технология Pelleve (Пеллеве), пластика век, модификация эвисцерации.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Для цитирования: Филатова И.А., Шеметов С.А., Мохаммад И.М., Баратов Б.М. Радиоволновая технология в хирургии век и удалении глаза - современный подход к хирургическому лечению и реабилитации. Голова и шея. Head & neck. Russian Journal. 2017;3:25–32

ABSTRACT

The authors present the results of the radio wave surgery application within the period of 3 years in the group of patients who underwent reconstructive surgeries on eyelids and periorbital tissues and during the eye removal. The clinical group consisted of 483 patients with the eye and its adnexa pathology (mean age 41.0 ± 7.7 years), which were divided into 2 groups: in group I, 231 patients underwent reconstructive surgery on the eyelids. In addition,

in 13 cases, within 7 - 14 days before the surgery, eyelids and periorbital tissues were treated with radio wave technology (Pelleve); in group II, 252 patients underwent surgical eye removal by a modified evisceration method. The authors described the technology of radio wave skin treatment before surgery, as well as the technique of eyelid surgery and a modified method of evisceration with a specification of the electrodes used and the regime/power of radio wave procedure (Pelleve). Favorable healing, rapid resolution of edema and subcutaneous hemorrhages (3-7 days earlier) were noted in patients after radio wave treatment, comparing to the patients without Pelleve; this was accompanied by an increase in the microcirculation rate (M) after the procedure and after surgery (by 15% than patients who did not receive Pelleve). The results of radio wave surgery for reconstructive eyelids operations in patients who met the inclusion criteria (edema, hemorrhages, cosmetic scar formation (mean scores) were 9.5–17.4% better compared to traditional methods of surgeries. Besides, we noted a reduction in reconstructive surgery duration compared with traditional methods by 10-20%. There were no statistically significant differences in the timing of wound healing. According to the research, the best functional and cosmetic results were obtained after modified evisceration (in comparison with enucleation on a prospective group of 118 patients) and exceed the results after enucleation by parameters: the prosthesis retraction by 15-26%, the stump mobility - by 15–20% and the eye prosthesis mobility - by 21-23%. There were no complications or disadvantageous results noted in both groups. The advantages of radio wave technology revealed were: careful hemostasis, antiseptic effect, reduction of tissues edema during and after surgery, atraumatic excision of tissues, reduction of operation duration, rapid healing of the postoperative wound, and formation of good cosmetic scar. The positive properties of radio wave surgery contribute to improving the quality and comfort of surgical intervention, reducing the surgery and postoperative treatment duration, reducing the number of complications, which in turn increases the effectiveness of surgical treatment and rehabilitation.

Key words: radio wave surgery, Pelleve technology, eyelid plastics, modified evisceration.

Authors declare no conflict of interests for this article. For citations: Filatova I.A., Shemetov S.A., Mohammad I.M., Baratov B.M. Radio-wave technology for eyelid surgery and oculus removal as a modern approach to surgical treatment and rehabilitation. Golova I Sheya. Head & neck. Russian Journal. 2017;3:25–32 (in Russian)

Введение

Совершенствование подходов к хирургическому лечению и реабилитации пациентов неразрывно связано с развитием современных технологий, применяемых в диагностике и хирургическом лечении, что способствует повышению эффективности в реабилитации пациентов.

Новой современной технологией по сравнению с электрохирургией и диатермокоагуляцией, применяемых для разрезов и коагуляции, является радиоволновая хирургия. Сущность данной методики заключается в обеспечении атравматичного «холодного разреза» и коагуляции мягких тканей без их разрушения. Эффект разреза достигается за счет накопления энергии радиоволн высокой частоты внутри клетки и, как следствие, набухания молекул воды, что приводит к разрыву клеточной оболочки. При этом происходит холодное выпаривание внутриклеточной жидкости при температуре от 38 до 70 °C [1, 2].

Хирургический прибор «Сургитрон» Ellman SURGITRON (USA), основанный на принципах воздействия радиоволны на ткани, нашел широкое применение в различных областях хирургии [3–5]. В офтальмологии методику радиоволновой хирургии применяют в офтальмоонкологии [6–7], хирургии глаукомы [8], в лечении заболеваний вспомогательных органов глаза [1–2, 10], при дакриоцисториностомии [11]. Кроме того, с помощью прибора «Сургитрон» выполняют радиоволновую обработку кожи лица и тела для обеспечения безоперационной подтяжки кожи (методика Pelleve) [12–13].

В ФГБУ «МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца» МЗ РФ данная современная технология внедрена в особом разделе офтальмологии – пластической офтальмохирургии [14]. С помощью радиоволновой технологии мы разработали моди-

фицированные методы хирургического лечения и реабилитации пациентов с патологией век и при удалении глаза.

Нам представляется актуальным провести анализ нашего опыта применения радиоволновой технологии в хирургии век и удалении глаза, а также при реабилитации пациентов после реконструктивных вмешательств на придаточном аппарате глаза.

Материалы и методы

Проведен анализ результатов применения метода радиоволновой хирургии в течение 3 лет в группе пациентов, которым выполняли реконструктивные операции на вспомогательном аппарате глаза (веки и периорбитальные ткани) и при удалении глаза в отделе пластической хирургии и глазного протезирования НИИ глазных болезней им. Гельмгольца. Клиническую группу составили 483 пациента с патологией глаза и его придаточного аппарата.

Всех пациентов мы разделили на 2 группы: I группа – 230 пациентов, которым выполняли реконструктивные операции на веках. Дополнительно 13 пациентам из этой группы за 7–14 дней до операции провели обработку век и периорбитальных тканей с помощью радиоволновой технологии (Pelleve); II группа – 253 пациента, которым выполнили операцию по удалению глаза модифицированным методом эвисцерации [15].

В I группе больных были выполнены следующие виды операций: устранение птоза верхних век (врожденного, сенильного, посттравматического, постоперационного) – 79, устранение блефарохалазиса – 13, коррекция эпикантусов – 7, устранение заворота век – 11, устранение выворота век – 14, резекция ксантелазм – 13, устранение лагофтальма – 19, реконструкция век (врожденные аномалии, посттравматические деформации) – 75.

Во II группе пациентов была проведена модифицированная эквисцерация с резекцией заднего полюса склеры, неврэктомией и пластикой культи – 252 операции.

Возраст пациентов варьировался от 4 до 85 лет ($41,0 \pm 7,7$ года). В исследуемой группе мужчин было 62%, женщин – 38%.

Всем пациентам оперативное лечение было произведено с использованием прибора для высокочастотной радиоволновой хирургии «Сургитрон™» (Elman, USA), который работает с частотой 3,8–4,0 МГц, входящей в диапазон коротких волн. Радиочастотный хирургический прибор имеет три режима работы: микроразрез, разрез+коагуляция, коагуляция+деструкция. Кроме того, имеется набор сменных наконечников для различных манипуляций (игольчатый, остроконечный, тупоконечный, шариковый, петля), включая пинцет для биполярной коагуляции. Для выполнения процедуры Pelleve используют наконечники в виде диска диаметром 10 мм.

Техника операции реконструкции век заключалась в выполнении разреза и подсепаровки тканей игольчатым электродом в режиме разрез-коагуляция частотой 3,8–4,0 МГц, мощностью 21–25 Вт. При иссечении кожных лоскутов (сенильный птоз, блефарохалазис, ксантелазмы), а также при выкраивании свободных кожных лоскутов (с верхнего века парного глаза, с задней поверхности ушной раковины или с внутренней поверхности плеча) отсепаровку проводили параллельно раневой поверхности игольчатым электродом в режиме разрез-коагуляция частотой 3,8–4,0 МГц, мощностью 21–25 Вт. При врожденных аномалиях, посттравматической деформации выполняли резекцию рубцов с помощью радиоволновой методики. Далее проводили коагуляцию тупоконечным электродом по всему операционному полю в режиме «коагуляция», мощность не меняли. После подобной подготовки выполняли перемещение тканей, пластику век, раны ушивали узловыми или непрерывными швами (например, викрил 6/0), при пересадке свободных кожных лоскутов накладывали тракционные швы по Фросту в сторону противоположного века. Операцию завершали инъекцией антибиотика и накладывали наклейку или тугую бинтовую повязку на 4–5 дней.

Техника обработки век и периорбитальных тканей с помощью радиоволновой технологии. Под веки устанавливали специальные щитки для защиты роговицы глаза. На кожу век и периорбитальной области тонким ровным слоем наносили гель «Pelleve» («Пеллеве»). Активированный электрод диаметром 10 мм в постоянном контакте с кожей перемещали быстрыми пересекающимися круговыми движениями диаметром 1–2 см по коже, обработанной гелем, в течение 3–5 минут. Лечебную зону разогревали до 38 °С под контролем инфракрасного дистанционного термометра. Верхнее веко обрабатывали, начиная от средней линии, при передвижении наружу последовательно передвигаясь вверх. В области наружного угла глаза проводили обработку вертикально в направлении вверх от внешнего угла глаза наружу. Нижнее веко обрабатывали горизонтально от середины наружу по дуговым линиям, следуя форме разреза глаз. После процедуры накладывали компресс с прохладным физиологическим раствором на 10 минут. В течение 1 недели после процедуры пациентам назначали мазь гидрокортизон и Вита-Пос.

Техника эквисцерации с резекцией заднего полюса склеры, неврэктомией и пластикой культи орбитальным имплантатом (И.А.Филатова, И.М. Мохаммад. Патент РФ №2611932 «Способ эквисцерации глазного яблока» Бюл. №7 01.03.2017) [15]. Производили паралимбальный разрез конъюнктивы, а затем разрез склеры в 1–2 мм от лимба игольчатым электродом радиоволнового прибора в режиме «разрез» частотой 3,8–4,0 МГц, мощностью 21–25 Вт, разделяли ткани в межмышечных пространствах. Тупым путем удаляли внутренние оболочки единым конгломератом. При наличии проникающих рубцов склеры резецировали область рубца игольчатым электродом радиоволнового прибора в том же режиме. Производили разрезы склеры в межмышечных пространствах до экватора с использованием игольчатого наконечника радиоволнового прибора в том же режиме. Дополнительно проводили очистку внутренней поверхности склеры от оставшихся рубцовых сращений и воспалительных мембран и удаляли слой внутренней поверхности склеры толщиной 1 мм с помощью высокочастотного радиоволнового воздействия частотой 3,8–4,0 МГц, мощностью 21–25 Вт скользкими движениями до появления эмиссариев. При этом использовали электрод в виде петли или игольчатый электрод в режиме «разрез». Затем производили коагуляцию эмиссариев (методом радиоволновой хирургии прибором Surgitron), вводили электрод в виде конической иглы по ходу сосудов и проводили воздействие в режиме коагуляции. Резецировали задний полюс склеры диаметром 5–7 мм в режиме «разрез», производили невротомию, гемостаз. Перед пластикой культи мобилизовали склеру для укрытия имплантата путем нанесения множественных насечек длиной 3–5 мм игольчатым наконечником в режиме «разрез» для расширения отверстия склеры в заднем полюсе глаза. В полость склеры погружали орбитальный имплантат и перед ним ушивали П-образными швами лоскуты склеры попарно. Накладывали послойно непрерывные швы на тенонову капсулу, субконъюнктиву и конъюнктиву (например, викрил 5/0). Полость протезировали. Операцию завершали инъекцией антибиотика и накладывали тугую бинтовую повязку на 4–5 дней.

Контрольные осмотры пациентов проводили через 1, 6, 12 месяцев после операции. Период наблюдения за пациентами составил от 3 месяцев до 3 лет ($2,1 \pm 0,5$ года).

Пациентам после обработки кожи радиоволновой технологией Pelleve измеряли показатель микроциркуляции (М). Для этого проводили лазерную доплеровскую флоуметрию на аппарате ЛАКК-02 (НПП «Лазма», Россия). Исследования выполняли через 1, 7, 14 дней после процедуры и через 7, 14 дней, 1,6 месяца после операции. Данный метод исследования основан на физическом эффекте Доплера: лазерное излучение, рассеянное движущейся частицей, смещается по частоте на величину, зависящую от скорости движущейся частицы и угла падения [16].

Статистическая обработка выполнена с применением пакета программ Statistics 5.0 и Microsoft Office Excel 2007. Вычисляли среднюю арифметическую (М), стандартное квадратичное отклонение (σ), минимальное значение, максимальное значение, коэффициент Стьюдента, для малых выборок – критерий Фишера. Различия считали достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования

После радиоволновой обработки кожи (Pelleve) отмечали небольшой отек и покраснение, которые, как правило, проходили в течение 1–2 дней. Субъективного дискомфорта после процедуры пациенты не отмечали.

Во всех случаях после пластики век и эквисцерации заживление происходило в обычные сроки, отеки разрешились через 1–3 недели. Кожные швы снимали на 7–9-й день. Тракционные швы, рафический шов и П-шов в нижнем своде снимали в течение 3 недель по мере разрешения отека, швы с конъюнк-

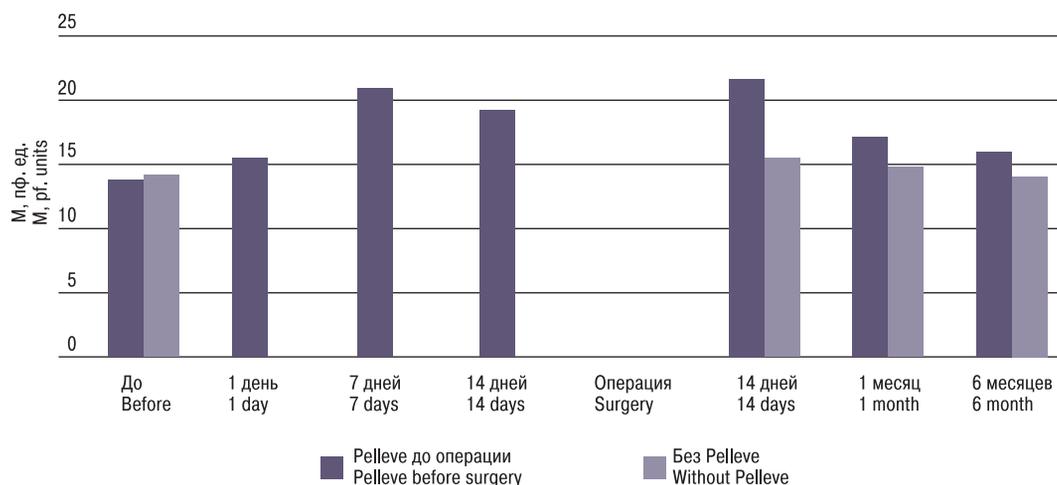


Рис. 1. Показатели микроциркуляции (М, пф.ед) кожи век у пациентов, которым до операции выполняли радиоволновую обработку кожи (Pelleve) и без нее

Fig. 1. Skin of the eyelids microcirculation indices in patients with radio wave treatment of the skin (Pelleve) before surgery and without it

тивы не снимали (т.к. викрил подвергается биодegradации). Окончательную оценку результатов пластики век оценивали через 6 месяцев после операции и позже. Смену протеза проводили через 1 месяц после операции, т.к. на фоне разрешения отека менялась глубина расположения протеза, а затем через 5–6 месяцев после изготовления индивидуального протеза проводили оценку результатов. Оценку эффективности после выполнения радиоволновой обработки кожи век и периорбитальной области оценивали методом микрогемодиализации на приборе ЛАКК-02 (исполнение 4) (НПП «Лазма», Россия).

Оценку эффективности заживления после пластики век с применением радиоволновой хирургии оценивали по следующим критериям: отек и геморрагии (в баллах от 0 до 3), время заживления, формирование косметического рубца (в баллах от 0 до 3), сокращение времени операции. Оценку эффективности эвизцерации проводили по следующим критериям: западение протеза и верхнего века в орбиту, подвижность культи и глазного протеза.

После проведения радиоволновой обработки кожи (Pelleve) мы отмечали повышение показателя микроциркуляции (М) кожи век в течение 7–14 дней после процедуры. После операции

реконструкции век уровень перфузии постепенно снижался, оставаясь выше на 15%, чем у пациентов, не получавших данной процедуры (рис. 1). У пациентов после радиоволновой обработки кожи мы отмечали благоприятное заживление, быстрое разрешение отеков и подкожных кровоизлияний (на 3–7 дней раньше) по сравнению с пациентами без Pelleve (рис. 2 а–в). Осложнений и отрицательных результатов в данной группе выявлено не было.

Результаты применения радиоволновой хирургии при реконструктивных операциях на веках по критериям: отек, геморрагии, формирование косметического рубца (средние баллы) были меньше на 9,5–17,4% по сравнению с традиционными методами операций (рис. 2 б–в, 3, 4 а–б). Кроме того, мы отметили сокращение времени реконструктивных операций на веках с применением радиоволновой хирургии по сравнению с традиционными методами на 10–20% в зависимости от вида вмешательства. Статистически значимых различий в сроках заживления ран мы не выявили.

Результаты после эвизцерации по всем критериям, определенным через 6 месяцев и более после операции (прослежены

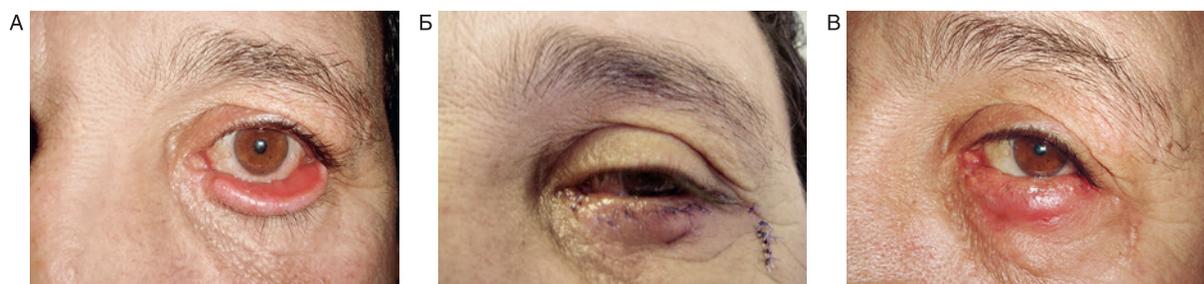


Рис. 2. Пациент с исходом травмы век

А – рубцовая деформация и травматический выворот нижнего века до хирургического лечения. Б – через 1 неделю после реконструкции нижнего века с применением метода радиоволновой хирургии с предварительной обработкой кожи век методом Pelleve (Пеллеве) за 14 дней до операции. В – через 1 месяц после операции.

Fig. 2. Patient after eyelid trauma

A – cicatricial deformation and traumatic ectropion before surgery. B – 1 week after lower eyelid reconstruction with radio wave surgery application with preliminary Pelleve skin treatment 14 days before surgery. C – 1 month after surgery

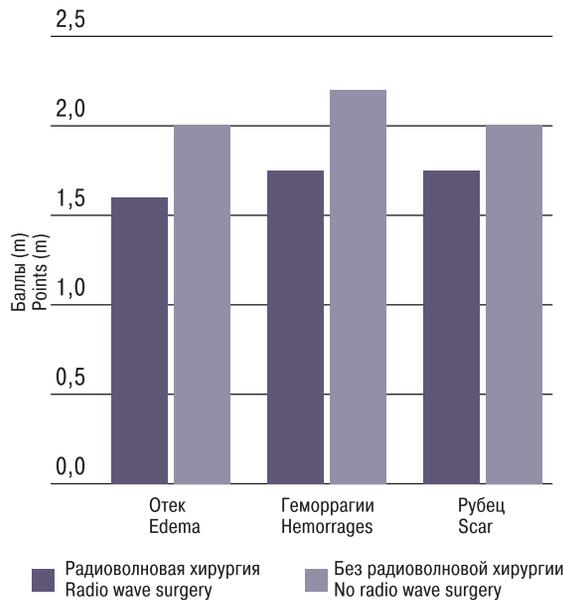


Рис. 3. Сравнительная количественная характеристика (в баллах) по критериям: отек, геморрагии, качество рубца, у пациентов, оперированных с применением методики радиоволновой хирургии и без нее
 Fig.3. Comparative quantitative characteristics (in points) according to criteria: edema, hemorrhages, scar quality, in patients with and without radio wave surgery

у 226 пациентов – 89,7%), представлены в таблице. Сравнение проведено с проспективной группой пациентов (n=118), которым была выполнена энуклеация.

Во всех случаях результаты хирургического лечения и последующего глазопротезирования были положительными (рис. 5 а–в). Согласно проведенным исследованиям, лучшие функциональные и косметические результаты получены после выполнения модифицированной эквисцерации и превышают результаты после энуклеации по параметрам: западение протеза на 15–26% и верхнего века на 43–47% в орбиту, подвижность культи на 15–20% и глазного протеза на 21–23% (см. таблицу).



Рис. 4. Пациенты через 5 дней после устранения врожденного птоза тяжелой степени методом подвешивания к брови полосками мерсиленовой сетки

А – оперированный без применения радиоволновой хирургии. Б – операция выполнена с применением радиоволновой хирургии.

Fig. 4. Patients in 5 days after elimination of severe congenital ptosis by suspending eyelids to the eyebrow with mersilenic net strips
 A – without radio wave surgery, B – with radio wave surgery

Таблица. Эффективность различных методов операции удаления глаза
 Table. Various enucleation methods effectiveness

Критерии оценки Evaluation criteria	Группа сравнения Энуклеация Control group – enucleation (n=118)	Группа II Эквисцерация по модифицированной методике с применением радиоволновой хирургии Group II – modified evisceration with radio wave surgery (n=252)
Западение верхнего века, среднее значение в мм (% от всех пациентов, прооперированных данным методом) Upper eyelid retraction, in average, mm (% from all operated pts)	0,8±0,21 (47,3) p<0,05	0,43±0,1 (41) p<0,05
Средняя суммарная подвижность культи (°) Average total stump mobility	115,5±3,3 p<0,05	145,2±3,1 p<0,05
Средняя суммарная подвижность протеза (°) Average total prosthesis mobility	92,0±2,9 p<0,05	112,7±2,4 p 0,05
Подвижность глазного протеза в % от подвижности культи Eye prosthesis mobility in % from stump mobility	79,7 p 0,05	80,9 p<0,05
Подвижность глазного протеза в % от подвижности здорового глаза Eye prosthesis mobility in % from healthy eye mobility	51,1 p<0,05	65,7 p<0,05

Примечание. n – число пациентов, p – между основной группой (группа II) и группой сравнения.

Note: n – number of pts, p – between investigational and control group



Рис. 5. Пациенты после эвисцерации глаза модифицированным методом с применением радиоволновой хирургии

А – через год после операции. Слева анофтальм, глазной протез. Б – через 8 месяцев после операции. Слева анофтальм, глазной протез. В – через 2,5 года после операции. Слева анофтальм, глазной протез.

Fig. 5. Patients after modified eye evisceration with radio wave surgery application

A – 1 years after surgery. Left – anophthalmos, eye prosthesis. Б – 8 months after surgery. Left – anophthalmos, eye prosthesis. В – 2,5 years after surgery. Left – anophthalmos, eye prosthesis

Обсуждение

Щадящее воздействие радиоволны, обеспечивающее атравматичный метод «холодного разреза» и коагуляции мягких тканей без их разрушения за счет вапоризации внутриклеточной жидкости, позволяет широко внедрять данную технологию в хирургическое лечение и реабилитацию при оперативном лечении век и удалении глаза.

Немаловажным фактором в новой методике является облегчение разрезов кожи, рубцовых тканей и склеры игольчатым наконечником радиоволнового прибора, которые осуществляются простым касанием без приложения силы, что является актуальным при плотных посттравматических рубцах, аномальных тканях при врожденной патологии, толстой и ригидной склере, а рубчики после разрезов методом радиоволновой хирургии формируются тонкими с минимальной реакцией окружающих тканей [17].

Дополнительная обработка кожи век и периорбитальной области с помощью радиоволновой технологии (Pelleve) способствует ускоренному рассасыванию отеков и геморагий после операции, а также благоприятному заживлению с формированием нежных косметических рубчиков. Данный феномен может быть обусловлен процессами стимуляции неоколлагеназа в дерме и соединительно-тканых волокнах гиподермы, когда происходит частичная денатурация коллагена, приводящая к образованию микрорубцов в дерме и контролируемой воспалительной реакции, вызывающей сокращение старого и генерации образования нового коллагена, что объективно подтверждается повышением показателя микрогемодиализации (М).

При рассечении рубцов и формировании ложа для свободного аутоперитрансплантата разделение тканей происходит равномерно в одном слое. Выкраиваемые свободные лоскуты (кожи или слизистой оболочки) также формируются равномерной толщины за счет работы тонким электродом в одном слое тканей. Данная методика позволяет достичь лучшей адаптации свободного трансплантата ко дну ложа, что в свою очередь способствует адекватному приживлению и хорошему функциональному результату.

Кроме того, применение радиоволновой хирургии позволяет осуществить локальный гемостаз, а бактерицидное воздействие радиоволны снижает риск послеоперационных инфекционных осложнений. При реконструктивных вмешательствах на рубцовых деформациях после травм и ожогов применение радиовол-

новой методики способствует минимализации кровотечения, что особенно актуально при повторных операциях после серии ранее поведенных пересадок тканей, спаянных с подлежащими тканями в рубцах. При выполнении разрезов и подсепаровки кожи, разделении глубже лежащих тканей и рубцов в режиме «разрез-коагуляция» с мощностью 15–23 Вт облегчается визуализация всех анатомических структур век, что создает значительный комфорт во время хирургических манипуляций.

Одним из преимуществ радиоволновой хирургии является то, что значительно сокращается время операции, поскольку исключается этап тампонирования раны и наложения гемостатических зажимов для обеспечения гемостаза, ранее отнимавший много оперативного времени. В результате сокращения времени операции и за счет более щадящего влияния на окружающие ткани (без термического повреждения) во время операции и в раннем послеоперационном периоде у пациентов анализируемой группы отек мягких тканей век и орбиты был выражен незначительно.

При выполнении эвисцерации, помимо повышения эффективности хирургического лечения, предложенная методика за счет высокочастотного радиоволнового воздействия частотой 3,8–4,0 МГц, мощностью 21–25 Вт обеспечивает удаление всех сращений внутренних оболочек глазного яблока со склерой с удалением тонкого слоя внутренней поверхности склеры, что в свою очередь обеспечивает быструю, полноценную и надежную очистку склеры от остатков тканей оболочек глаза, несущих антигенный материал. После очищения поверхности склеры образуется участок склеры, на котором отчетливо просматриваются места входа и выхода эмиссариев, что облегчает их дальнейшую коагуляцию, а, следовательно, повышается уровень безопасности операции.

Во время всех хирургических вмешательств на веках, периорбитальных тканях, при удалении глаза мы отмечали, что радиохрургический прибор Ellman SURGITRON заменяет собой часть хирургических инструментов, поскольку из операционного набора были исключены скальпели, лезвия, ножницы, гемостатические зажимы, а также сократилось использование материала для гемостаза (салфетки, гемостатическая губка и т.д.).

Радиоволновая методика выгодно отличается от электрохирургической, которую выполняют на низкой частоте, что вызывает более выраженные изменения близлежащих тканей за счет распространения теплового и механического действий волны [17]. Все вышесказанное позволяет считать радиоволновую техно-

логию в хирургии и реабилитации пациентов эффективным и перспективным направлением.

Заключение

При использовании радиоволновой технологии в хирургии век и удалении глаза выявлены следующие преимущества:

- тщательный гемостаз;
- антисептическое воздействие;
- уменьшение отека тканей во время и после операции;
- атравматичное иссечение тканей;
- сокращение времени операции;
- быстрое заживление послеоперационной раны;
- формирование косметического рубчика.

Все перечисленные положительные свойства радиоволновой хирургии способствуют повышению эффективности хирургического лечения пациентов с врожденной, сенильной и посттравматической патологией глаза и его придаточного аппарата. За счет преимуществ радиоволновой хирургии повышается качество проведения оперативного вмешательства, сокращается время операции и послеоперационного лечения, уменьшается число осложнений и достигается лучший косметический эффект.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bosniak S.L., Javatw R.M., Aquino, M.S. et al. *Radiosurgery – a new approach o eyelid, orbital and lacrimal surgery. Int. J. Aesthetic Restorative Surg.* 1995;3:9–15.
2. Aimino G., Davi G., Santella M. *Oculoplastic Surgery with Radiofrequency. Milano: Full Image Edition; 1999.*
3. Дамиров М.М. *Лазерные, криогенные и радиоволновые технологии в гинекологии. М.: Издательство Бином. 2004.*
4. Дубенский В.В., Редько Р.В., Гармонов А.А. *Новообразования кожи в практике дерматовенеролога. Тверь: ООО «Издательство «Трида», 2002. 148 с. Лейзерман М.Г., Старосветский А.Б. Радиоволновая хирургия в оториноларингологии. М: Галерея. 2003, 128 с. Гришина Е.Е. Опыт применения прибора «Сургитрон» в лечении опухолей и опухолеподобных образований придаточного аппарата глаза. *Передовые мед. технологии. 2000;2:157–159.**
5. Онищенко Е.С., Ангелопуло Г.В., Белдовская Н.Ю., Новиков С.А. *К вопросу о комбинированном лечении новообразований вспомогательных органов глаза. Офтальмологические ведомости. 2012;4(V):71–74.*
6. Лузынина В.В., Смолякова Г.П. *Экспериментально-клиническое обоснование радиохирургического лечения больных с неоваскулярной глаукомой. Глаукома. 2002;1(1):5–7.*
7. Bosniak S.L., Javatw R.M., Aquino M.S. et al. *Radiosurgery – a new approach o eyelid, orbital and lacrimal surgery. Int. J. Aesthetic Restorative Surg.* 1995;3:9–15.
8. Новиков С.А., Онищенко Е.С. *Результаты лечения заболеваний вспомогательных органов глаза с применением радиоволновой и лазерной хирургии. Современная оптометрия. 2011;9:35–42.*
9. Школьник С.Ф., Шленская О.В. *Применение радиоволновой энергии в офтальмологии. Здравоохранение Чувашии. 2009;2:51–56.*
10. Труфанов В.Д., Гунько В. И., Пушкина Г. Н. и др. *Радиаж – новый метод неинвазивной подтяжки кожи. Дальнев. вестник дерматовенерол., дерматокосметол. и сексопатологии 2009; 2(5):86–87.*
11. Юцковская Я.А., Тарасенкова М.С., Труфанов В.Д. и др. *Радиочастотный лифтинг в программе anti-age терапии. Дальнев. вестник дерматовенерол., дерматокосметол. и сексопатологии. 2010;1(7):39–41.*
12. Филатова И.А. *Внедрение современной высокотехнологичной методики – радиоволновой хирургии – в пластической офтальмохирургии. Электронный журнал «Регенеративная хирургия». 2015;1(спец.):35–37. <http://reg-surgery.ru/currNumber.htm#fil>.*
13. Филатова И.А., Мохаммад И.М. *Патент РФ № 2611932 «Способ эвисцерации глазного яблока» Бюл. №7 01.03.2017.*
14. Грищенко С.В., Филатова И.А. Борхунова Е.Н., Виссаронова И.В. *Старение век клинические, морфологические проявления и особенности микроциркуляции. Успехи геронтологии. 2011;24(2):331–339.*
15. Труфанов В.Д., Иванов С.Ю., Коган Е.А., Файзуллина Н.М. *Радиочастотные скальпели в челюстно-лицевой и пластической хирургии: экспериментальное, иммуногистохимическое исследование. Институт стоматологии. 2015;2(67):90–94.*

Поступила 01.06.17

Принята в печать 20.07.17

REFERENCES

1. Bosniak S. L., Javatw R. M., Aquino, M. S. et al. *Radiosurgery – a new approach o eyelid, orbital and lacrimal surgery. Int. J. Aesthetic Restorative Surg.* 1995;3:9–15.
2. Aimino G., Davi G., Santella M. *Oculoplastic Surgery with Radiofrequency. Milano: Full Image Edition; 1999.*
3. Damirov M.M. *Lazernye, kriogennye i radiovolnovye tehnologii v ginekologii. M.: Izdatel'stvo Binom. 2004. (in Russ).*
4. Dubenskij V.V., Red'ko R.V., Garmonov A.A. *Novoobrazovaniya kozhi v praktike dermatovenerologa. Tver': OOO «Izdatel'stvo «Triada», 2002. 148 s. (in Russ). Lejzerman M.G., Starosvet'skij A.B. Radiovolnovaja hirurgija v otorinolaringologii. M: Galerija. 2003. 128 s. (in Russ). Grishina E.E. Experience of application of the device “Surgitron” in the treatment of tumors and tumor-like formations of the eye adnexa. *Peredovye med. Tehnologii. 2000;2:157–159. (in Russ).**
5. Onishchenko E.S., Angelopulo G.V., Belgovskaya N.Yu., Novikov S.A. *To the question of combined treatment of lesions of adnexa Ophthalmol. Vedomosti. 2012;4(V):71–74 (in Russ).*
6. Lusianina V.V., Smolyakova G.P. *Experimental-clinical foundation for radiosurgical treatment of patients with neovascular glaucoma. Glaucoma. 2002;1(1):5–7 (in Russ).*
7. Bosniak S.L., Javatw R.M., Aquino M.S. et al. *Radiosurgery – a new approach o eyelid, orbital and lacrimal surgery. Int. J. Aesthetic Restorative Surg.* 1995;3:9–15.
8. Novikov S.A., Onishchenko E.S. *The Results of treatment of diseases of the eye's adnexa with the use of radiowave and laser surgery. Sovremenni optometry. 2011;9:35–42 (in Russ).*
9. Shkol'nik S.F., Shlenskaya O.V. *Using radiowave energy in ophthalmology. Zdravoohranenie Chuvashii. 2009;2:51–56. (in Russ).*
10. Trufanov V.D., Gun'ko V. I., Pushkina G. N. i soavt. *Radiazh – novyi metod neinvazivnoi podtyazhki kozhi. Dal'nev. vestnik dermatovenerol., dermatokosmetol. i seksopatologii 2009;2(5): 86–87 (in Russ).*
11. Yutskovskaya Ya.A., Tarasenkova M.S., Kizei I.I., Trufanov V.D. *Radiochastotnyi lifting v programme anti-age-terapii. Esteticheskaya meditsina. 2010;9(2):3–10 (in Russ).*
12. Filatova I.A. *The Introduction of modern high-tech technique – radio wave surgery in ophthalmic plastic surgery. Electronic journal “Regenerative surgery” 2015;1(special):35–37. <http://reg-surgery.ru/currNumber.htm#fil> (in Russ).*
13. Filatova I.A., Mohammad I.M. *Patent RF №2611932 «Sposob evisceracii glaznogo yabloka» Byull. № 7 01.03.2017z. (in Russ).*

14. Grishchenko S.V., Filatova I.A., Borkhunova E.N., Vissarionova I.V. *Aging eyelid: clinical, morphological manifestations and peculiarities of microcirculation. Uspekhi gerontologii* 2011;24(2):331–339 (in Russ).
15. Trufanov V.D., Ivanov S.Ju., Kogan E.A., Fajzullina N.M. *Radiofrequency scalpels in plastic and reconstructive surgery: experimental, immunohistochemical study. Institut stomatologii*. 2015;2(67):90–94. (in Russ).

Received 01.06.17

Accepted 20.07.17

Сведения об авторах:

Филатова И.А. — начальник отдела пластической хирургии и глазного протезирования ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» МЗ РФ

Шеметов С.А. — врач отдела пластической хирургии и глазного протезирования ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» МЗ РФ

Information about the authors:

Filatova I.A. — head of plastic surgery and eye prosthesis department, FSBU Helmholtz scientific research institute of ophthalmic diseases, Moscow

Shemetov S.A. — surgeon in plastic surgery and eye prosthesis department, FSBU Helmholtz scientific research institute of ophthalmic diseases, Moscow

Mohammad I.M. — surgeon of plastic surgery and eye prosthesis department, FSBU Helmholtz scientific research institute of ophthalmic diseases, Moscow

Baratov B.M. — post-graduate of plastic surgery and eye prosthesis department, FSBU Helmholtz scientific research institute of ophthalmic diseases, Moscow

Рецензия на статью

«РАДИОВОЛНОВАЯ ТЕХНОЛОГИЯ В ХИРУРГИИ ВЕК И УДАЛЕНИИ ГЛАЗА – СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К ХИРУРГИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ И РЕАБИЛИТАЦИИ» И.А. Филатова, С.А. Шеметов, И.М. Мохаммад, Б.М. Братов

Известно, что радиоволновая хирургия, основанная на принципах воздействия радиоволны на ткани, нашла широкое применение в различных областях хирургии, что обусловлено ее атравматичностью, способностью коагулировать мягкие ткани без их разрушения.

В настоящей работе представляется анализ результатов применения радиоволновой технологии в хирургии век и удалении глаза, а также при реабилитации пациентов после реконструктивных вмешательств на придаточном аппарате глаза.

Авторами проведен анализ результатов лечения у 483 больных, которым проводили реконструктивные операции на придаточном аппарате глаза (веки и периорбитальные ткани) (I группа, 231 больной), а также при удалении глаза (II группа, 252 больных). Авторами представлено подробное описание технологии радиоволновой обработки кожи до операции, а также техника операции пластики век и модифицированного метода эвисцерации с описанием применяемых электродов, режима и мощности радиоволновой хирургии. Показано, что применение радиоволновой хирургии приводит к лучшему заживлению в послеоперационном периоде - быстрое разрешение отеков и подкожных кровоизлияний и сопровождается повышением показателя микроциркуляции в тканях. Такие послеоперационные осложнения как отек, геморрагии, формирование косметического рубца отмечались на 9,5 – 17,4 % реже по сравнению с традиционными методами операций. Кроме того, мы отметили сокращение времени реконструктивных операций на веках с применением радиоволновой хирургии, по сравнению с традиционными методами, на 10-20%. Авторы также показали, что при применении радиоволновой хирургии при проведении эвисцерации отмечаются лучшие функциональные и косметические результаты по сравнению с традиционными способами оперативного лечения.

Таким образом, на основании полученных результатов, можно заключить, что радиоволновая хирургия способствует повышению качества и комфорта проведения оперативного вмешательства, сокращению времени операции и послеоперационного лечения, снижению количества осложнений, что в свою очередь повышает эффективность хирургического лечения и реабилитацию при оперативном лечении век и удалении глаза.

Review on the article

RADIO-WAVE TECHNOLOGY FOR EYELID SURGERY AND OCULUS REMOVAL AS A MODERN APPROACH TO SURGICAL TREATMENT AND REHABILITATION By I.A. Filatova, S.A. Shemetov, I.M. Mohammad, B.M. Baratov

It is known that radio wave surgery, based on the principles of radio wave exposure to tissues, has found wide application in various areas of surgery, due to its atraumaticity and the ability to coagulate soft tissues without their destruction. In this paper, the authors analyze the results of radio wave technology application in eyelid surgery and eye removal, as well as in the rehabilitation of patients after reconstructive interventions on the eye adnexa. Based on the results obtained, it can be concluded that radio wave surgery contributes to improving the quality and comfort of surgical intervention, reducing the time of surgery and postoperative treatment, reducing the number of complications, which in turn increases the efficiency of surgical treatment and rehabilitation.

БЕТА- И ГАММА-ГЕРПЕСВИРУСЫ КАК ФАКТОРЫ РИСКА НЕХОДЖКИНСКИХ ЛИМФОМ КОНЪЮНКТИВЫ И ОРБИТЫ

Г.И. Кричевская, С.В. Саакян, Е.Б. Мякошина, Т.А. Андреева,
Г.П. Захарова, А.М. Майбогин, А.Е. Андришин

ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, Москва
Контакты: Кричевская Галина Исааковна – e-mail gkri@yandex.ru

β -AND γ -HERPES VIRUSES AS RISK FACTORS FOR NON-HODGKIN LYMPHOMAS OF CONJUNCTIVA AND ORBIT

*G.I. Krichevskaya, S.V. Saakyan, E.B. Myakoshina, T.A. Andreeva,
G.P. Zakharova, A.M. Maibogin, A.E. Andryushin*

*FSBI Helmholtz scientific research institute of ophthalmic diseases, Moscow, Russia
Contacts: Galina Krichevskaya – e-mail gkri@yandex.ru*

Значение вирусов герпеса человека (ВГЧ) в этиопатогенезе опухолей активно обсуждается. Данные о роли ВГЧ в развитии неходжкинских лимфом (НХЛ) разной локализации противоречивы. **Цель.** Изучить частоту выявления альфа, бета и гамма герпесвирусов в биоптатах и плазме крови пациентов с НХЛ по сравнению с другими опухолями орбиты, хроническими иммунозависимыми системными заболеваниями с очагом воспаления в орбите и фолликулярными конъюнктивитами для оценки их возможной роли в патогенезе НХЛ.

Материалы и методы. Обследованы 32 пациента: 16 – с НХЛ орбиты и конъюнктивы, 4 – с опухолями другого генеза (киста, аденокистозный рак, менингиома), 5 – с воспалительными иммунозависимыми заболеваниями системного характера (синдром Вегенера, иммуноглобулин G-4 – IgG-4-ассоциированное заболевание, ангиит), 7 – с фолликулярными конъюнктивитами. Биоптаты опухоли и плазму крови всех пациентов исследовали с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) реального времени на наличие ДНК вируса простого герпеса 1-го типа, вируса простого герпеса 2-го типа, вируса герпеса зостер, вируса Эпштейна–Барр (ВЭБ), цитомегаловируса (ЦМВ), ВГЧ-6, -7, -8 типов. В сыворотке крови в иммуноферментном анализе (ИФА) определяли противогерпетические IgG-, IgA-, IgM-антитела для диагностики инфекции и определения ее активности. Использовали коммерческие наборы для ПЦР и ИФА (ЗАО «Вектор-Бест», РФ). Биоптаты исследовали морфологически, при выявлении лимфопрлиферативного процесса пациентов направляли к гематологам для иммуногистохимической диагностики, определения типа лимфомы и лечения.

Результаты. В целом, в материале из глаза пациентов с заболеваниями конъюнктивы и орбиты разного генеза ДНК одного или нескольких ВГЧ обнаружили у 11 (68,7%) из 16 пациентов с НХЛ, 2 (40%) из 5 с системным воспалением, 1 (25%) из 4 – с другими опухолями и у 2 (28,5%) из 7 – с фолликулярными конъюнктивитами. ДНК ВЭБ присутствовала в 14 из 32 биоптатов, почти в 3 раза реже детектировали ДНК ВГЧ-6 (5 из 32 биоптатов), в единичных случаях геномы вируса простого герпеса (ВПГ), вируса герпеса зостер, ЦМВ, ВГЧ-8. Чаще всего (58%) и с наиболее высокой вирусной нагрузкой ($9,1 \times 10^4$ копий/мл в среднем) ДНК ВЭБ выявлена в ткани НХЛ, в 1,5 раза снижалась частота выявления генома вируса и в 4 раза – вирусная нагрузка ($2,2 \times 10^4$ копий/мл) при иммунозависимых системных заболеваниях, реже всего и с наиболее низкой вирусной нагрузкой геном ВЭБ определялся при опухолях конъюнктивы и орбиты, не относящихся к лимфомам, и фолликулярных конъюнктивитах. У наиболее тяжелых пациентов с НХЛ наблюдалась коинфекция ВГЧ-6 и ВЭБ. В отличие от тканей глаза в плазме крови ДНК исследованных герпесвирусов не были обнаружены.

Заключение. Высокая частота ВЭБ-позитивных НХЛ орбиты и относительно более высокая вирусная нагрузка, обнаруженная в биоптатах НХЛ по сравнению с другими обследованными группами пациентов, указывают на возможную роль этого вируса в патогенез НХЛ орбиты. У большинства пациентов в материале НХЛ выявлялась только ДНК ВЭБ. Коинфекция ВГЧ-6 наблюдалась редко у тяжелых пациентов со склонностью к генерализации заболевания.

Ключевые слова: неходжкинские лимфомы орбиты и конъюнктивы, вирусы герпеса человека, вирус Эпштейна–Барр, вирус герпеса человека 6-го типа, полимеразная цепная реакция, иммуноферментный анализ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Для цитирования: Кричевская Г.И., Саакян С.В., Мякошина Е.Б., Андреева Т.А., Захарова Г.П., Майбогин А.М., Андришин А.Е. Бета- и гамма-герпесвирусы как факторы риска неходжкинских лимфом конъюнктивы и орбиты. Голова и шея. Head & neck. Russian Journal. 2017;3:33–39

ABSTRACT

The importance of human herpes viruses (HHV) in the etiopathogenesis of tumors is actively discussed, and the existing data on the role of HHV in the development of non-Hodgkin's lymphomas (NHL) of different localization are contradictory.

Aim: to study the frequency of alpha, beta and gamma herpes viruses detection in biopsy specimens and blood plasma of patients with NHL in comparison with the other orbital tumors, chronic immune-dependent systemic diseases with inflammation foci in the orbit and follicular conjunctivitis in order to assess their possible role in the NHL pathogenesis.

Materials and methods. We examined 32 patients: 16 with orbital and conjunctival NHL, 4 with tumors of another genesis (cyst, adenocystic carcinoma, meningioma), 5 with inflammatory immune-dependent diseases of a systemic nature (Wegener's syndrome, immunoglobulin G-4-IgG-4-associated disease, angiitis), and 7 - with follicular conjunctivitis. The tumor biopsies and blood plasma of all patients were examined by real-time polymerase chain reaction (PCR) for the DNA presence of the herpes simplex virus type 1, herpes simplex virus type 2, herpes zoster virus, Epstein-Barr virus (EBV), cytomegalovirus (CMV), HHV-6, -7, -8 types. An anti-herpetic IgG, IgA, IgM antibodies were determined in the enzyme immunoassay in the blood serum to diagnose the infection and determine its activity. Commercial sets for PCR and enzyme immunoassay ("Vector-Best" company, RF) were used. The biopsy specimens were examined morphologically, and in case of the lymphoproliferative process detection, patients were referred to hematologists for immunohistochemical diagnosis, detection of the type of lymphoma and treatment.

Results. In general, 11 (68.7%) of 16 patients with NHL, 2 (40%) of 5 patients with systemic inflammation, 1 (25%) of 4 patients with other tumors and in 2 (28.5%) of 7 - with follicular conjunctivitis had DNA from one or more HHV in the eyes of patients with conjunctival and orbital diseases. EBV DNA was present in 14 of 32 biopsy specimens, HHV-6 DNA was detected almost 3 times less often (5 of 32 biopsies), and just occasionally the genomes of the herpes simplex virus (HSV), herpes zoster virus, CMV, and HHV-8 were found. Most often (in 58%) and with the highest viral load (9.1×10^4 copies/ml on average), EBV DNA was detected in NHL tissue; in cases of immunocompromised systemic diseases the frequency of virus genome detecting decreased 1.5 times, as well as the viral load (2.2×10^4 copies / ml). Most rarely and with the lowest viral load, the EBV gene was detected in tumors of orbit and conjunctiva not regarded to lymphomas or follicular conjunctivitis. Co-infection of HHV-6 and EBV was observed in the most severe patients with NHL. In contrast to the eye tissues, in the blood plasma the DNA of the herpes viruses studied was not detected.

Conclusion. The high incidence of EBV-positive NHL of orbit and relatively higher viral load found in NHL biopsies compared to other groups of patients indicate a possible role of this virus in the pathogenesis of orbital NHL. In most patients, only EBV DNA was detected in the NHL material. Co-infection of HHV-6 was rarely seen in severe patients with a tendency to generalize the disease.

Key words: non-Hodgkin lymphomas of orbit and conjunctiva, human herpes viruses, Epstein-Barr virus, human herpesvirus type 6, polymerase chain reaction, enzyme immunoassay.

Authors declare no conflict of interests for this article. For citations: Krichevskaya G.I., Saakyan S.V., Myakoshina E.B., Andreeva T.A., Zakharova G.P., Maibogin A.M., Andryushin A.E. β - and γ -herpes viruses as risk factors for non-hodgkin lymphomas of conjunctiva and orbit. *Golova I Sheya. Head & neck. Russian Journal.* 2017;3:33–39 (in Russian)

Введение

Неходжкинские лимфомы (НХЛ) – разнородные по клинической симптоматике, локализации, морфологии, иммуногистохимии и прогнозу злокачественные заболевания, развивающиеся в результате клональной пролиферации В- (80%) и Т-лимфоцитов (14%), или натуральных киллеров – НК-клеток (6%) [1–4]. На долю НХЛ приходится около 80% всех лимфом, они возникают в лимфоузлах (нодальные) и вне их (экстранодальные).

Экстранодальные варианты составляют 24–48% всех НХЛ, из них 4,1–8% – это НХЛ орбиты, глаза и его придаточного аппарата. НХЛ в целом – достаточно редкая патология, но для офтальмологов она представляет существенный интерес: это одна из наиболее частых злокачественных опухолей орбиты с явной тенденцией к росту заболеваемости на протяжении последних 20 лет [1, 5–7].

Согласно классификации ВОЗ, выделяют более 30 типов НХЛ [8], 85% относятся к В-клеточным лимфомам [2, 9].

Этиопатогенез НХЛ неясен. В качестве факторов риска (ФР) рассматривают инфекции, иммуносупрессию, аутоиммунные заболевания, отягощенный семейный анамнез, генетическую предрасположенность, в частности вариации в генах интерлейкина-10 и фактора некроза опухоли, особенности диеты, вредные привычки (курение, алкоголизм), медикаментозные препараты, пол, возраст и др. Подавляющее большинство ФР ассоциируются с разными типами НХЛ, однако известны ФР (например, Т-клеточный лимфотропный вирус-1), инициирующие только один тип лимфомы [10–12].

Инфекции занимают особое место среди всех анализируемых ФР (см. таблицу), некоторые из них рассматриваются как возможный этиологический фактор НХЛ [13, 14].

В-клеточную лимфому маргинальной зоны орбиты (лимфома из мукозассоциированной лимфоидной ткани – MALT-лимфома) ассоциируют с *Chlamydomphila psittaci*, *Helicobacter pylori*, *Borrelia burgdorferi*, вирусом гепатита С, вирусом Эпштейна–Барр (ВЭБ) [15, 16]. Эффективность применения специфических антибиотиков с регрессом опухоли в начальной стадии MALT-лимфомы желудка и глаза подтверждает этиопатогенетическую роль инфекций [15, 16]. Однако если роль *H. pylori* в НХЛ желудка общепризнана, то участие *C. psittaci* в развитии НХЛ глаза оценивается неоднозначно. Частота ее выявления существенно отличается в разных регионах мира: *C. psittaci* чаще всего встречается при MALT-лимфомах в Германии (47%), реже в США (35%), Нидерландах (29%), Италии (13%), Великобритании (12%) и Южном Китае (11%) [17]. В Северном Китае при MALT-лимфомах конъюнктивы и орбиты преобладают хромосомные изменения и не обнаружено связи с *C. psittaci* [18–20].

Высказана гипотеза, что MALT-лимфома возникает в экстранодальных зонах из популяции лимфоцитов, индуцированных хроническим воспалением, причиной которого могли быть хроническая инфекция или аутоиммунные реакции. Известно, что инфекции способствуют развитию иммунопатологических реакций. Происходит реактивная пролиферация лимфоцитов с возникновением патологического клона, заменяющего нормальную лимфоидную популяцию, что дает толчок к росту MALT-лимфомы [16, 17]. Лимфопролиферативному процессу способствуют также генетические нарушения, в частности в NF-κB сигнальном пути, играющем важную роль в хроническом воспалении и генезе опухолей, хромосомных транслокациях.

Семейство вирусов герпеса человека (ВГЧ) подразделяется на три подсемейства: альфа (вирус простого герпеса 1-го типа – ВПГ-1, вирус простого герпеса 2-го типа – ВПГ-2, вирус герпеса зостер – ГЗ), бета (цитомегаловирус, ВГЧ 6-го типа – ВГЧ-6, ВГЧ-7) и гамма (ВЭБ и ВГЧ-8). Онкогенные свойства особенно

активно изучаются у бета- и гамма- герпесвирусов, отличающихся своей лимфотропностью.

Данные о роли разных ВГЧ в этиопатогенезе НХЛ разноречивы. По мнению А.В. Bell и соавт. [21], хромосомно интегрированный ВГЧ-6 не повышает риск развития лимфомы Ходжкина (ЛХ) по сравнению с контрольной группой. Напротив, Н. Kiani и соавт. [22] выявили ДНК ВГЧ-6 в 54,5% биоптатов ЛХ и 36,4% биоптатов НХЛ. ВЭБ ассоциируют с разными лимфомами (см. таблицу).

Первичное заражение ВЭБ происходит обычно в раннем возрасте, после чего устанавливается персистентная инфекция, поддерживаемая латентно инфицированными циркулирующими В-клетками памяти [23]. ВЭБ – один из немногих возбудителей, онкогенные свойства которого доказаны не только в эксперименте, но и в клинике: большинство случаев лимфомы Беркитта обусловлены ВЭБ. При других типах лимфом (экстранодальных НК/Т-клеточных, СПИД-ассоциированных, части диффузной В-крупноклеточной лимфомы – ДВКЛ, ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфомы – АИБЛ, а также ЛХ) ВЭБ рассматривают как фактор риска: 5-летняя выживаемость пациентов с ВЭБ-положительной ДВКЛ снижается в 2,5 раза по сравнению с ВЭБ-отрицательной [24], а увеличение вирусной нагрузки ВЭБ в биопсийном материале коррелирует с прогрессированием АИБЛ. У трети пациентов с АИБЛ в биопсийном материале одновременно выявлена ДНК ВЭБ и ВГЧ-6 [25].

В качестве факторов, обуславливающих потерю контроля латентной ВЭБ-инфекции, рассматривают иммуносупрессию, снижение функции Т-лимфоцитов, хроническую антигенную стимуляцию [14]. У больных НХЛ по сравнению с контрольной группой обнаружена повышенная экспрессия различных генов ВЭБ, протенинов, регулирующих апоптоз (p53, Bcl-2), что приводит к нарушению механизма программируемой гибели клеток и может играть ключевую роль в патогенезе НХЛ [2].

Таблица. Инфекционные факторы риска развития лимфом, по данным литературы
Table. Infectious risk factors for lymphomas (literature data)

Микроорганизм Microorganism	Тип НХЛ NHL type	Локализация Localization	Источники литературы References
<i>Helicobacter pylori</i>	Экстранодальная В-клеточная лимфома маргинальной зоны (MALT-лимфома) Extranodal MALT-lymphoma	Желудок. Глаз Stomach. Eye	11, 13, 14*
<i>Campylobacter jejuni</i>		Тонкий кишечник Intestines	14
<i>Borrelia burgdorferi</i>		Кожа Skin	13
<i>Virus hepatitis C</i>		Селезенка. Глаз Lien. Eye	11, 13
<i>Chlamydomphila psittaci</i> , <i>Chlamydomphila pneumoniae</i>		Придаточный аппарат глаза Oculus adnexa	11, 13
Вирус Эпштейна–Барр Epstein-Barr virus	Экстранодальные НК/Т-клеточные лимфомы СПИД-ассоциированные лимфомы, ангиоиммунобластные Т-клеточные лимфомы, часть диффузных В-крупноклеточных лимфом, лимфома Ходжкина Extranodal NK / T-cell lymphomas AIDS-associated lymphomas, angioimmunoblastic T-cell lymphomas, part of diffuse B-large cell lymphomas, Hodgkin's lymphoma	Лимфома Ходжкина, НХЛ разной локализации Hodgkin's lymphoma, non-Hodgkin's lymphoma	10, 22, 23
ВГЧ-6 HHV-6	ангиоиммунобластные Т-клеточные лимфомы, НХЛ глаза Angioimmunoblastic T-cell lymphomas, NHL		23
Т-клеточный лимфотропный вирус-1 T-cell lymphotropic virus-1	Т-клеточная лимфома/лимфома взрослых T-cell lymphoma/adult lymphomas		10

*указанные номера соответствуют номеру в списке литературы.
The numbers correspond to the number in the list of references.

Несмотря на активное изучение онкогенных свойств герпесвирусов, их роль в этиопатогенезе различных типов НХЛ остается неясной.

По нашим данным, ДНК ВЭБ присутствует в биоптатах лимфомы орбиты в 2–4 раза чаще, чем в биоптатах ретинобластомы и меланомы хориоидеи [26–28]. Данная работа является продолжением ранее начатых исследований.

Целью исследования было изучение частоты выявления альфа, бета и гамма герпесвирусов в биоптатах и плазме крови при НХЛ глаза по сравнению с другими опухолями орбиты, хроническими иммунозависимыми системными заболеваниями с очагом воспаления в орбите и фолликулярными конъюнктивитами для оценки их возможной роли в патогенезе НХЛ.

Материалы и методы

Обследованы 32 пациента: 25 поступили в институт с подозрением на новообразование в конъюнктиве и орбите, 7 – с фолликулярными конъюнктивитами неясного генеза.

Биоптаты опухоли и плазму крови всех пациентов исследовали с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени на наличие ДНК ВПГ-1, ВПГ-2, ВПГ-3, ВЭБ, цитомегаловируса (ЦМВ), ВГЧ-6, ВГЧ-7, ВГЧ-8. В сыворотке крови определяли иммуноглобулин G (IgG)-, IgA-, IgM-антитела к перечисленным возбудителям (ИФА) для выявления инфекции и определения ее активности. Использовали коммерческие диагностические наборы для ПЦР и ИФА (ЗАО «Вектор-Бест»). Биоптаты исследовали морфологически, при выявлении лимфопрлиферативного процесса пациентов направляли к гематологам для иммуногистохимической диагностики, определения типа лимфомы и лечения [9].

Результаты и обсуждение

На основании комплексного обследования у 16 пациентов диагностировали НХЛ, у 4 – опухоли другого генеза (киста, аденокистозный рак, менингиома), у 5 – воспалительные аутоиммунные или иммунозависимые заболевания системного характера (синдром Вегенера, IgG-4-ассоциированное заболевание, ангиит), у 7 – фолликулярные конъюнктивиты.

По данным литературы, НХЛ орбиты представлены в основном MALT-лимфомой, фолликулярной лимфомой, лимфомой из клеток мантии и диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДВКЛ). Частота выявления этих типов варьируется [8, 29, 30].

У обследованных нами 16 пациентов обнаружили только 2 типа НХЛ: у 14 (87,5%) – MALT-лимфому, у 2 (12,5%) – лимфому мантийной зоны.

Все пациенты были хронически инфицированы ВПГ, ЦМВ, ВЭБ и серонегативны к ВГЧ-8. Реактивация ВПГ-1 или ВПГ-2 отмечена у 50%, ЦМВ – у 12,5%, ВЭБ – у 6% обследованных. 16 из 32 пациентов были инфицированы ВГЧ-6.

Результаты ПЦР-исследования плазмы крови на все герпесвирусы были отрицательными.

В материалах из глаза геном одного или нескольких ВГЧ выявили у 11 (68,7%) из 16 пациентов с НХЛ, 2 (40%) из 5 – с системным воспалением, 1 (25%) из 4 – с другими опухолями и у 2 (28,3%) из 7 – с фолликулярными конъюнктивитами. Чаще всего обнаруживалась ДНК ВЭБ (14 из 32 биоптатов), почти в 3 раза реже – ДНК ВГЧ-6 (5 из 32 биоптатов), в единичных случаях – геномы ВПГ, ВГЗ, ЦМВ, ВГЧ-8. Геном ВГЧ-7 не удалось выявить ни разу.

ВЭБ-положительными оказались 9 (56,2%) из 16 биоптатов НХЛ орбиты – в 2 раза чаще по сравнению с биоптатами других опухолей: 1 (25%) из 4 и соскобами с конъюнктивы больших фолликулярными конъюнктивитами: 2 (28,6%) из 7. Второе место по частоте выявления ДНК ВЭБ в биопсийном материале – 2 (40%) из 5, составили пациенты с системными иммунозависимыми воспалительными заболеваниями, что согласуется с современным представлением об иммуномодулирующей роли персистирующей ВЭБ-инфекции.

В ВЭБ-положительных биоптатах тканей глаза средний показатель вирусной нагрузки при НХЛ составлял $9,2 \times 10^4$ копий/мл и был в 4 раза выше, чем при системных иммунозависимых заболеваниях ($2,2 \times 10^4$ копий/мл), в 9 раз выше, чем в биоптатах опухолей другого генеза ($1,0 \times 10^4$ копий/мл) и в 20 раз выше, чем при фолликулярных конъюнктивитах ($4,0 \times 10^3$ копий/мл).

Единогласно критерия оценки клинической значимости количественных результатов определения ДНК ВЭБ в ПЦР реального времени нет. М.Р. Singh и соавт. [31] полагают, что у практически здоровых людей вирусная нагрузка ВЭБ в крови не должна превышать 2×10^2 копий/мл. В нашем исследовании уровень ВЭБ в биоптатах колебался от $1,5 \times 10^2$ до $3,3 \times 10^5$ копий/мл.

В группе обследованных нами пациентов ВГЧ-6 моноинфекции не обнаружено. Смешанная ВЭБ и ВГЧ-6 инфекция выявлена у трех пациентов с НХЛ: у двух с тяжелой формой генерализованной мантийной лимфомы и одного с MALT-лимфомой мягких тканей орбиты с вовлечением слезной железы, что согласуется с представлениями о связи наиболее агрессивных форм НХЛ с присутствием обоих вирусов и значительным увеличением частоты микст-инфекции при прогрессировании заболевания [25].

Фолликулярные конъюнктивиты составили группу сравнения. Хотя в этой группе ДНК ВЭБ в конъюнктиве обнаружили меньше, чем у трети пациентов, а вирусная нагрузка была самой низкой, полностью исключить участие ВЭБ в этиопатогенезе этого заболевания нельзя. Так, у одного пациента 52 лет в соскобе конъюнктивы при ПЦР выявили только ДНК ВЭБ ($9,6 \times 10^2$ копий/мл), другие ВГЧ, а также *C. trachomatis* обнаружены не были. По современным данным, ВЭБ, как и другие ВГЧ, в небольшом проценте случаев может вызывать фолликулярные конъюнктивиты. Еще у одного пациента этой группы в конъюнктиве обнаружена ДНК ВПГ-1, а у двух с хламидийным конъюнктивитом – ДНК *C. trachomatis*.

ДНК ВГЧ-8, роль которого при лимфомах глаза не изучена, обнаружен нами в биоптате первичной MALT-лимфомы конъюнктивы у 25-летнего мужчины. С учетом того, что ДНК других ВГЧ, а также хламидии трахоматис, микоплазмы гоноини и уреоплазмы spp. в материале из глаза выявлено не было, нельзя исключить его роль в этиопатогенезе лимфомы у данного пациента.

Таким образом, обследование пациентов с заболеваниями конъюнктивы и орбиты разного генеза, показало, что чаще всего (58%) и с наиболее высокой вирусной нагрузкой ($9,1 \times 10^4$ копий/мл в среднем) ДНК ВЭБ присутствует в ткани НХЛ, в 1,5 раза снижалась частота выявления генома вируса и в 4 раза вирусная нагрузка ($2,2 \times 10^4$ копий/мл) при иммунозависимых системных заболеваниях, реже всего и с наиболее низкой вирусной нагрузкой геном ВЭБ определялся при опухолях конъюнктивы и орбиты, не относящихся к лимфомам, и фолликулярных конъюнктивитах. ВГЧ-6 выявлен только в коинфекции с ВЭБ у наиболее тяжелых пациентов с НХЛ.

При ВЭБ и ВГЧ-6 позитивных НХЛ эти вирусы, по-видимому, играют определенную роль в патогенезе лимфомы.

Хорошим подтверждением их участия в развитии НХЛ была бы эффективность противогерпетической терапии. Однако особенность ВЭБ в том, что онкогенные свойства во многих случаях обусловлены его латентными генами, что значительно ограничивает положительный эффект от специфической противовирусной терапии. Необходимы дальнейшие исследования в этом направлении.

ЛИТЕРАТУРА

- Coupland S.E. *Molecular pathology of lymphoma*. *Eye(Lond)*. 2013;27(2):180–189.
- Song W., Liu M.-G., Zhang J.-B., et al. Mechanism of action of Bcl-2, p53, c-Myc and Rb in non-Hodgkin's lymphoma. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016; 20(6):1093–1097.
- Саакян С.В., Вальский В.В., Мякошина Е.Б. и др. Неходжкинские лимфомы орбиты. Опухоли головы и шеи. 2012;2: 45–48.
- Саакян С.В., Мякошина Е.Б. Результаты лечения больных с неходжкинскими лимфомами орбиты. Голова и шея. *Head & neck Russian Journal*. 2013;2:24–26.
- Гришина Е.Е., Поддубная И.В., Гузенко Е.С., Гемдзян Э.Г. Прогноз первичных неходжкинских лимфом органа зрения. Опухоли головы и шеи. 2012;2:18–23.
- Sjo L.D. *Ophthalmic lymphoma: epidemiology and pathogenesis*. *Acta Ophthalmologica*. 2009;87:1–20.
- Гришина Е.Е., Гузенко Е.С. Лимфомы органа зрения: особенности течения и прогноз. *РМЖ Клиническая офтальмология*. 2013;1:4–8.
- Swerdlow S.H., Campo E., Pileri S.A., et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127(20):2375–2390.
- Ковригина А.М., Пробатова Н.А. Дифференциальная диагностика неходжкинских В-клеточных лимфом. *Онкогематология*. 2007;2:4–9.
- Smedby K.E., Hjalgrim H. Epidemiology and etiology of mantle cell lymphoma and other non-Hodgkin Lymphoma subtypes. *Semin. Cancer Biol*. 2011;21(5):239–248.
- Chihara D., Nastoupil L.J., Williams J.N., et al. New insights into epidemiology of non-Hodgkin lymphoma and implications for therapy. *Expert Rev. Anticancer. Ther*. 2015;15(5):531–544.
- Morton L.M., Slager S.L., Cerhan J.R. et al. *J. Natl. Cancer Inst. Monogr*. 2014;(48):130–144.
- Verma V., Shen D., Sieving P.C., Chi-Chao Chan. The Role of Infectious Agents in the Etiology of Ocular Adnexal Neoplasia. *Surv. Ophthalmol*. 2008;53(4):312–331.
- Ekstrom-Smedby K. Epidemiology and etiology of non-Hodgkin Lymphoma—a review. *Acta Oncol*. 2006;45(3):258–71.
- Ferreri A.J.M., Govi S., Pasini E., et al. Chlamydia psittaci eradication with doxycycline as first-line target therapy for ocular adnexae lymphoma: final results of an international phase II trial. *Clinical. Oncology JCO*. 2012;30(24):2488–94.
- Zucca E., Bertoni F., Vannata B., Cavalli F. Emerging role of infectious etiologies in the pathogenesis of marginal zone B-cell lymphomas. *Clin. Cancer Res*. 2014;(20):5207–5216.
- Chanudet E., Zhou Y., Bacon C.M., et al. Chlamydia psittaci is variably associated with ocular adnexal MALT lymphoma in different geographical regions. *J. Pathol*. 2006;209(3):344–351.
- Tadmor T., Polliack A., Sweetenham J. Ocular adnexal mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas: more clues but still a puzzle. *Leuk. Lymphoma*. 2010;51(11):1951–1953.
- Zhang D., Dong L., Li H., et al. Ocular adnexal mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma in Northern China: high frequency of numerical chromosomal changes and no evidence of an association with Chlamydia psittaci. *Leuk. Lymphoma*. 2010;51(11):2031–2038.
- Thieblemont C., Bertoni F., Copie-Bergman C., et al. Chronic inflammation and extra-nodal marginal-zone lymphomas of MALT-type. *Semin. Cancer Biol*. 2014;24:33–42.
- Bell A.J., Gallagher A., Mottram T., et al. Germ-line transmitted, chromosomally integrated HHV-6 and classical Hodgkin lymphoma. *PLOS*. 2014;10:1371–1378.
- Kiani H., Makvandi M., Samarabafzadeh A., et al. Association of HHV-6 with Hodgkin and non-Hodgkin Lymphoma. *Iran. J. Microbiol*. 2016;8(2):153–158.
- Семенова Т.В., Ботвинкин А.Д., Жерми Р., Моран П. Роль вируса Эпштейна-Барр в развитии неходжкинских лимфом у ВИЧ-инфицированных пациентов. *Сибирский мед. журн. (Иркутск)*. 2015;6:22.
- Castillo J.J., Beltran B.E., Miranda R.N., et al. EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma of the elderly: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am. J. Hematol*. 2016;91(5):529–537.
- Zhou Y., Attygalle A.D., Chuang S.S., et al. Angioimmunoblastic T-cell lymphoma: histological progression associates with EBV and HHV6 viral load. *Br. J. Hematol*. 2007;138(1):44–53.
- Кричевская Г.И., Слепова О.С., Саакян С.В. и др. К вопросу о роли вирусов герпеса человека в патогенезе опухолей орбиты и глаза: детекция вирусной ДНК в биоптатах опухолей. *Рос. офтальмол. журн*. 2016;2:42–46.
- Мякошина Е.Б., Кричевская Г.И., Слепова О.С., Пантелеева О.Г., Андрияшин А.Е., Хорошилова-Маслова И.П., Захарова Г.П., Майбогин А.М. Вирусные инфекции и ретинобластома у детей. *Вопр. вирусологии*. 2016;3:38–40.
- Саакян С.В., Мякошина Е.Б., Кричевская Г.И., Слепова О.С., Пантелеева О.Г., Андрияшин А.Е., Хорошилова И.П., Захарова Г.П. Обследование больных увеальной меланомой на наличие герпесвирусных инфекций. *Вопр. вирусологии*. 2016;61(6):284–287.
- Sahu K., Uthamalingam, Sampath S., et al. Ocular adnexal lymphomas: Report of 2 cases of Mantle Cell Lymphomas and short review of literature. *Indian. J. Hematol. Blood Transfus*. 2014;30(3):163–168.
- Kirkegaard M.M., Rasmussen P.K., Coupland S.E., et al. Conjunctival lymphoma—an international multicenter retrospective study. *JAMA. Ophthalmol*. 2016;134(4):406–414.
- Singh M.P., Galhotra S., Ramika S., et al. Quantitative nucleic acid amplification methods and their implication in clinical virology. *Int. J. Appl. Basic. Med. Res*. 2017;7(1):3–9.

Поступила 02.06.17
Принята в печать 20.07.17

REFERENCES

- Coupland S.E. *Molecular pathology of lymphoma*. *Eye(Lond)*. 2013;27(2):180–189.
- Song W., Liu M.-G., Zhang J.-B., et al. Mechanism of action of Bcl-2, p53, c-Myc and Rb in non-Hodgkin's lymphoma. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016;20(6):1093–1097.
- Sahakyan SV, Valsky VV, Myakoshina EB and others. Non-Hodgkin's Orbital Lymphoma. *Tumors of the head and neck*. 2012; 2: 45–48.
- Sahakyan S.V., Myakoshina E.B. Results of treatment of patients with non-Hodgkin's orbital lymphomas. *Head and neck. Head & neck Russian Journal*. 2013;2:24–26.

5. Grishina E.E., Poddubnaya I.V., Guzenko E.S., Gemjian E.G. Prognosis of primary non-Hodgkin's lymphoma of the body of vision. *Tumors of the head and neck*. 2012;2:18-23.
6. Sjo L.D. Ophthalmic lymphoma: epidemiology and pathogenesis. *Acta Ophthalmologica*. 2009;87:1-20.
7. Grishina E.E., Guzenko E.S. Lymphoma of the organ of vision: features of the course and prognosis. *Breast Cancer Clinical ophthalmology*. 2013; 1: 4-8.
8. Swerdlow S.H., Campo E., Pileri S.A., et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127(20):2375-2390.
9. Kovrigina AM, Probatova NA Differential diagnosis of non-Hodgkin's B-cell lymphomas. *Oncohematology*. 2007;2:4-9.
10. Smedby K.E., Hjalgrim H. Epidemiology and etiology of mantle cell lymphoma and other non-Hodgkin Lymphoma subtypes. *Semin. Cancer Biol*. 2011;21(5):239-248.
11. Chihara D., Nastoupil L.J., Williams J.N., et al. New insights into epidemiology of non-Hodgkin lymphoma and implications for therapy. *Expert Rev. Anticancer. Ther*. 2015;15(5):531-544.
12. Morton L.M., Slager S.L., Cerhan J.R., et al. *J. Natl. Cancer Inst. Monogr*. 2014;(48):130-144.
13. Verma V., Shen D., Sieving P.C., Chi-Chao Chan. The Role of Infectious Agents in the Etiology of Ocular Adnexal Neoplasia. *Surv. Ophthalmol*. 2008;53(4):312-331.
14. Ekstrom-Smedby K. Epidemiology and etiology of non-Hodgkin Lymphoma-a review. *Acta Oncol*. 2006;45(3):258-71.
15. Ferreri A.J.M., Govi S., Pasini E., et al. Chlamydia psittaci eradication with doxycycline as first-line target therapy for ocular adnexal lymphoma: final results of an international phase II trial. *Clinical. Oncology JCO*. 2012;30(24):2488-94.
16. Zucca E., Berton F., Vannata B., Cavalli F. Emerging role of infectious etiologies in the pathogenesis of marginal zone B-cell lymphomas. *Clin. Cancer Res*. 2014;(20):5207-5216.
17. Chanudet E., Zhou Y., Bacon C.M., et al. Chlamydia psittaci is variably associated with ocular adnexal MALT lymphoma in different geographical regions. *J. Pathol*. 2006;209(3):344-351.
18. Tadmor T., Polliack A., Sweetenham J. Ocular adnexal mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas: more clues but still a puzzle. *Leuk. Lymphoma*. 2010;51(11):1951-1953.
19. Zhang D., Dong L., Li H., et al. Ocular adnexal mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma in Northern China: high frequency of numerical chromosomal changes and no evidence of an association with Chlamydia psittaci. *Leuk. Lymphoma*. 2010;51(11):2031-2038.
20. Thieblemont C., Berton F., Copie-Bergman C., et al. Chronic inflammation and extra-nodal marginal-zone lymphomas of MALT-type. *Semin. Cancer Biol*. 2014;24:33-42.
21. Bell A.J., Gallagher A., Mottram T., et al. Germ-line transmitted, chromosomally integrated HHV-6 and classical Hodgkin lymphoma. *PLOS*. 2014;10:1371-1378.
22. Kiani H., Makvandi M., Samarbafzadeh A., et al. Association of HHV-6 with Hodgkin and non Hodgkin Lymphoma. *Iran. J. Microbiol*. 2016;8(2):153-158.
23. Semenova TV, Botvinkina AD, Germi R, Moran P. The role of the Epstein-Barr virus in the development of non-Hodgkin's lymphomas in HIV-infected patients. *Siberian med. journal. (Irkutsk)*. 2015;6:22.
24. Castillo J.J., Beltran B.E., Miranda R.N., et al. EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma of the elderly: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am. J. Hematol*. 2016;91(5):529-537.
25. Zhou Y., Attygalle A.D., Chuang S.S., et al. Angioimmunoblastic T-cell lymphoma: histological progression associates with EBV and HHV6 viral load. *Br. J. Hematol*. 2007;138(1):44-53.
26. Krichevskaya G.I., Slepova O.S., Sahakyan S.V., et al. About the role of human herpes viruses in the pathogenesis of orbital and eye tumors: detection of viral DNA in tumor biopsy specimens. *Rus. ophthalmol. journal*. 2016;2:42-46.
27. Myakoshina E.B., Krichevskaya G.I., Slepova O.S., Panteleeva O.G., Andryushin A.E., Khoroshilova-Maslova I.P., Zakharova G.P., Maybogin A.M. Viral infections and retinoblastoma in children. *Vopr. virology*. 2016;3:38-40.
28. Sahakyan S.V., Myakoshina E.B., Krichevskaya G.I., Slepova O.S., Panteleeva O.G., Andryushin A.E., Khoroshilova I.P., Zakharova G.P. Examination of patients with uveal melanoma for the presence of herpesvirus infections. *Vopr. virology*. 2016;61(6):284-287.
29. Sahu K., Uthamalingam, Sampath S., et al. Ocular adnexal lymphomas: Report of 2 cases of Mantle Cell Lymphomas and short review of literature. *Indian. J. Hematol. Blood Transfus*. 2014;30(3):163-168.
30. Kirkegaard M.M., Rasmussen P.K., Coupland S.E., et al. Conjunctival lymphoma-an international multicenter retrospective study. *JAMA. Ophthalmol*. 2016;134(4):406-414.
31. Singh M.P., Galhotra S., Ramika S., et al. Quantitative nucleic acid amplification methods and their implication in clinical virology. *Int. J. Appl. Basic. Med. Res*. 2017;7(1):3-9.

Received 02.06.17

Accepted 20.07.17

Сведения об авторах:

Кричевская Г.И. — к.м.н., вед.н.с. отдела иммунологии и вирусологии ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, Москва, Россия

Саакян С.В. — д.м.н., профессор, начальник отдела офтальмоонкологии и радиологии ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, Москва, Россия

Мякошина Е.Б. — к.м.н., научный сотрудник отдела офтальмоонкологии и радиологии ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, Москва, Россия

Андреева Т.А. — к.м.н., научный сотрудник отдела офтальмоонкологии и радиологии ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, Москва, Россия

Захарова Г.П. — к.м.н., руководитель по клинике отдела патологической анатомии и гистологии ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, Москва, Россия

Майбогин А.М. — врач отдела патологической анатомии и гистологии ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, Москва, Россия

Андрюшин А.Е. — научный сотр. отдела иммунологии и вирусологии ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, Москва, Россия

About authors:

Krichevskaya GI — MD, PhD, leading researcher of Department of Immunology and Virology, FSBI Helmholtz Moscow Research Institute of Ophthalmic Diseases, Moscow, Russia

Saakyan SV — MD, PhD, professor, head of ophthalmology and radiology department, FSBI Helmholtz Moscow Research Institute of Ophthalmic Diseases, Moscow, Russia

Myakoshina E.B. — MD, PhD, researcher of ophthalmology and radiology department, FSBI Helmholtz Moscow Research Institute of Ophthalmic Diseases, Moscow, Russia

Andreeva T.A. — MD, PhD, researcher of ophthalmology and radiology department, FSBI Helmholtz Moscow Research Institute of Ophthalmic Diseases, Moscow, Russia

Zakharova G.P. — MD, PhD, head of pathomorphology and histology department, FSBI Helmholtz Moscow Research Institute of Ophthalmic Diseases, Moscow, Russia

Maibogin A.M. — doctor of pathomorphology and histology department, FSBI Helmholtz Moscow Research Institute of Ophthalmic Diseases, Moscow, Russia

Andryushin A.E. — researcher at immunology and virology department, FSBI Helmholtz Moscow Research Institute of Ophthalmic Diseases, Moscow, Russia

Рецензия на статью

«БЕТА- И ГАММА-ГЕРПЕСВИРУСЫ КАК ФАКТОРЫ РИСКА НЕХОДЖКИНСКИХ ЛИМФОМ КОНЬЮНКТИВЫ И ОРБИТЫ». Г.И. Кричевская, С.В. Саакян, Е.Б. Мякошина, Т.А. Андреева, Г.П. Захарова, А.М. Майбогин, А.Е. Андришин

Экстранодальные варианты лимфом составляют 24–48% всех НХЛ, из них 4,1–8% – это НХЛ орбиты, глаза и его придаточного аппарата. Этиопатогенез НХЛ до конца неясен. Инфекции занимают особое место среди факторов риска развития экстранодальных лимфом, а некоторые из них рассматриваются как возможный этиологический фактор НХЛ. Изучаются онкогенные свойства у бета- и гамма- герпесвирусов, отличающихся своей лимфотропностью. Однако, несмотря на активное изучение онкогенных свойств герпесвирусов, их роль в этиопатогенезе различных типов НХЛ остается неясной. Поэтому цель работы – изучение частоты выявления альфа, бета и гамма герпесвирусов в биоптатах и плазме крови при НХЛ глаза по сравнению с другими опухолями орбиты, хроническими иммунозависимыми системными заболеваниями с очагом воспаления в орбите и фолликулярными конъюнктивитами для оценки их возможной роли в патогенезе НХЛ, является актуальной.

В рецензируемой статье представлены результаты обследования 32 пациентов, из которых 25 – с подозрением на новообразование в конъюнктиве и орбите и 7 – с фолликулярными конъюнктивитами неясного генеза. Биоптаты опухоли и плазму крови всех пациентов исследовали в ПЦР реального времени на наличие ДНК ВПГ-1, ВПГ-2, ВПГ-3, ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ-6, ВГЧ-7, ВГЧ-8. В сыворотке крови определяли IgG-, IgA-, IgM-антитела к перечисленным возбудителям (ИФА) для выявления инфекции и определения ее активности.

Авторы сделали вывод, что при ВЭБ и ВГЧ-6 позитивных НХЛ эти вирусы играют определенную роль в патогенезе лимфомы. Однако особенность ВЭБ в том, что онкогенные свойства во многих случаях обусловлены его латентными генами, что значительно ограничивает положительный эффект от специфической противовирусной терапии. Необходимы дальнейшие исследования в этом направлении.

Представленные результаты достоверны, статистически обработаны. Представленная статья будет интересна и для практических врачей-офтальмологов и для специалистов, занимающихся лечением новообразований органа зрения и лицевой области.

Review on the article

β-AND γ-HERPES VIRUSES AS RISK FACTORS FOR NON-HODGKIN LYMPHOMAS OF CONJUNCTIVA AND ORBIT BY G.I. Krichevskaya, S.V. Saakyan, E.B. Myakoshina, T.A. Andreeva, G.P. Zakharova, A.M. Maibogin, A.E. Andryushin

Extranodal variants of lymphomas make up 24–48% of all NHL, of which 4.1–8% are NHL of orbits, eye and its adnexa. The etiopathogenesis of NHL is not fully understood. Infections occupy a special place among the risk factors for extranodal lymphomas, and some of them are considered as a possible etiologic factor of NHL. Oncogenic properties of beta and gamma herpesviruses which differ in their lymphotropic activity are studied. However, despite the active studying of the herpesviruses oncogenic properties, their role in the etiopathogenesis of various types of NHL remains unclear.

The authors concluded that with EBV and HHV-6 positive NHL, these viruses played a role in the pathogenesis of lymphoma. However, the peculiarity of EBV presumes that oncogenic properties are in many cases due to its latent genes, which significantly limits the positive effect of specific antiviral therapy. Further research is needed in this direction.

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РТА ПРИ БОЛЕЗНИ КРОНА И ЯЗВЕННОМ КОЛИТЕ

Н.С. Робакидзе¹, А.В. Цимбалистов², А.Ю. Барановский³

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия

²ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Министерства образования и науки РФ, Белгород, Россия

³Научно-клинический и образовательный центр гастроэнтерологии и гепатологии Института высоких медицинских технологий ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

Контакты: Робакидзе Наталья Серафимовна – e-mail: rona24@list.ru

CLINICAL, MORPHOLOGICAL AND IMMUNOHISTOCHEMICAL SPECIFICS OF ORAL CAVITY MUCOSA IN PATIENTS WITH CROHN'S DISEASE AND ULCEROUS COLITIS

N.S. Robakidze¹, A.V. Tzimbalistov², A.Yu. Baranovsky³

¹FSBEI I.I.Mechnikov North-West State Medical University, St.Petersburg, Russia

²FSAEI Belgorod state national reseach university, Russia

³Scientific and Clinical and Educational Center of Gastroenterology and Hepatology, Institute of High Medical Technologies, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

Contacts: Natalia Robakidze – e-mail: rona24@list.ru

С целью совершенствования дифференциальной диагностики воспалительных заболеваний кишечника и повышения эффективности лечения заболеваний слизистой оболочки рта изучены морфологические и иммуногистохимические характеристики слизистой оболочки рта у пациентов с болезнью Крона и язвенным колитом. Получены новые данные, расширяющие представления о течении рецидивирующего афтозного стоматита, ассоциированного с воспалительными заболеваниями кишечника. Установлен ряд новых морфологических и иммуногистохимических дифференциально-диагностических критериев воспалительных заболеваний кишечника по состоянию полости рта. Разработан расширенный алгоритм дифференциальной диагностики болезни Крона и язвенного колита, включающий новые малоинвазивные методы диагностики.

Ключевые слова: болезнь Крона, язвенный колит, афтозный стоматит, оптическая когерентная томография, иммуногистохимическое исследование.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Для цитирования. Робакидзе Н.С., Цимбалистов А.В., Барановский А.Ю. Клинико-морфологические и иммуногистохимические особенности слизистой оболочки рта при болезни Крона и язвенном колите. Голова и шея. Head & neck. Russian Journal. 2017;3:40–45

ABSTRACT

The morphological and immunohistochemical characteristics of oral mucosa in patients with Crohn's disease and ulcerous colitis were studied with the purpose of improving the differential diagnosis of inflammatory bowel diseases and increasing the effectiveness of oral mucosa diseases treatment. New data concerning the concept of recurrent aphthous stomatitis associated with inflammatory bowel diseases have been obtained by the researchers. A number of new morphological and immunohistochemical differential diagnostic criteria for inflammatory bowel diseases have been described in accordance with the oral cavity condition. The authors also developed an advanced algorithm for differential diagnosis of Crohn's disease and ulcerous colitis, including new minimally invasive diagnostic methods usage.

Key words: Crohn's disease, ulcerous colitis, aphthous stomatitis, optical coherent tomography, immunohistochemistry.

Authors declare no conflict of interests for this article. For citations: Robakidze N.S., Tzimbalistov A.V., Baranovsky A.Yu. Clinical, morphological and immunohistochemical specifics of oral cavity mucosa in patients with crohn's disease and ulcerous colitis. Golova I Sheya. Head & neck. Russian Journal. 2017;3:40–45 (in Russian)

Введение

Заболевания слизистой оболочки рта на фоне сопутствующих общесоматических заболеваний представляют одну из наиболее сложных проблем в стоматологии вследствие трудностей

в диагностике и лечении [1–4]. В настоящее время отмечается неуклонный рост числа воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), к которым относятся болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК) [5, 6]. Дифференциальная диагностика ВЗК является сложной задачей, особенно в тех случаях, когда воспаление

ограничено толстой кишкой, а эндоскопические и гистологические признаки болезни частично совпадают [7, 8]. Наличие аутоиммунного компонента в патогенезе ВЗК обычно сопровождается системным поражением органов, однако сведения о частоте внекишечных проявлений БК и ЯК противоречивы [9–13]. Со стороны полости рта чаще других заболеваний рассматривается афтозный стоматит [14–16]. Вопросы, касающиеся поражения тканей полости рта при БК и ЯК, являются дискуссионными и нерешенными [17, 18]. Отсутствие представления о развитии стоматологической патологии с учетом системного поражения организма при ВЗК позволило сформулировать цель настоящего исследования.

Цель исследования

Выявление клинико-морфологических особенностей и иммунных механизмов развития патологических состояний слизистой оболочки рта при болезни Крона и язвенном колите для совершенствования дифференциальной диагностики воспалительных заболеваний кишечника и повышения эффективности лечения заболеваний слизистой оболочки рта.

Материалы и методы

В период 2009–2013 гг. обследованы 213 больных: 178 больных ВЗК, из них – 91 больной БК и 87 больных ЯК, наблюдающихся в Городском центре диагностики и лечения ВЗК Санкт-Петербурга; контрольная группа – 20 пациентов без ВЗК и заболеваний слизистой оболочки рта; группа сравнения – 15 стоматологических больных без выявленных соматических заболеваний. Проспективное наблюдение (средний срок – $53,3 \pm 4,0$ месяца) проведено у 46 больных (30 больных БК и 16 больных ЯК). Выполнено общее клиническое обследование, лабораторные и инструментальные исследования, в т.ч. фиброгастродуоденоскопия и фиброилеолоноскопия с многозональной биопсией, гистологическое и иммуногистохимическое исследования биоптатов слизистой оболочки толстой и тонкой кишки. Для оценки стоматологического статуса выполнены клиническое и рентгенологическое обследования, гистологическое и иммуногистохимическое исследования биоптатов слизистой оболочки рта, иммунологическое исследование ротовой жидкости. Иммуногистохимическое исследование биоптатов слизистой оболочки рта и кишечника проведено с использованием моноклональных мышинных антител к CD5 (для определения Т-лимфоцитов), CD16 и CD57 (для выявления NK-клеток), CD20 (для определения В-лимфоцитов), CD31 (для выявления эндотелия сосудов) и триптазе (для выявления тучных клеток; фирма Dako, Дания). Результаты оценены с помощью системы компьютерного анализа микроскопических изображений, состоящей из микроскопа Nikon Eclipse E400, цифровой камеры Nikon DXM1200, персонального компьютера, программного обеспечения АСТ-1, версия 2.12 и «Видеотест-Морфология 5.0». Анализ проводили при увеличении 200 в трех полях зрения, используя показатель средней яркости (колебания показателя средней яркости находились в интервале от 0 до 255; отрицательная экспрессия характеризовалась значением 255) и показатель относительной площади иммуногистохимического окрашивания. Относительную площадь экспрессии (S, %) вычисляли как отношение площади иммунопозитивных клеток к общей площади поля зрения и выражали в процентах. Для оценки микро-

структурных изменений и поляризационных свойств слизистой оболочки рта проводили кросс-поляризационную оптическую когерентную томографию (КП ОКТ). Использовали прибор «ОКТ1300-У» («Биомедтех», Нижний Новгород). Выполнены визуальные сопоставления и количественная оценка оптических изображений и данных морфологического исследования коллагеновых волокон в поляризационной микроскопии при окрашивании гистологических препаратов пикросириусом красным (ПСК). Количественная оценка оптических изображений проведена путем вычисления интегрального фактора деполаризации (ИФД) – интегрального отношения усредненных по поперечной координате яркостей сигнала в ортогональной поляризации к такой же величине, рассчитанной для сигнала в исходной поляризации. Для обработки результатов использованы методы параметрической и непараметрической статистики с применением стандартного пакета программ прикладного статистического анализа (Statistica for Windows v. 6.0). Критический уровень вероятности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии значимых различий или факторных влияний) принимали равным 0,05.

Результаты исследования

Статистически значимых различий по возрасту и половому составу среди больных БК и ЯК не обнаружено ($p > 0,05$). При БК в 25,3% наблюдений воспалительный процесс был ограничен подвздошной кишкой, в 26,4% случаев была поражена толстая кишка, в 48,4% – толстая и тонкая кишка. При анализе фенотипа БК у большинства больных выявлена воспалительная форма заболевания.

Основными жалобами, выявленными при стоматологическом обследовании, являлись: кровоточивость десен, афты, сухость рта, запах изо рта. Рецидивирующий афтозный стоматит (РАС), по данным анамнеза или на момент обследования, отмечали в 51,6% случаев при БК и в 20,7% – при ЯК ($\chi^2=17,08$; $p < 0,001$). В 83,3% случаев больные БК указывали на появление афт в период обострения основного заболевания. При ЯК такой зависимости не выявлено. РАС встречался достоверно чаще при терминальном илеите по сравнению с другой локализацией ($\chi^2=4,62$; $p=0,032$) и у пациентов с коротким анамнезом ($\chi^2=14,40$; $p < 0,001$; $rs=-0,12$; $p > 0,10$).

Проанализирована зависимость частоты обострений стоматита от активности БК и ЯК в течение 5 лет. Выявлена корреляция обострений РАС с активностью БК ($rs=0,41$; $p < 0,05$). На фоне полной ремиссии БК в 80,0% случаев отсутствовали обострения стоматита. При сохраняющейся активности БК обострения РАС отмечены в 37,5% случаев 1–2 раза в год, в 62,5% наблюдений – 3–4 раза в год. При прогрессировании БК у всех больных обострения РАС наблюдались 4 раза в год и чаще. У пациентов с редкими рецидивами ЯК афтозные поражения наблюдались в 10% случаев, у пациентов с частыми рецидивами – в 16,6% случаев 1–2 раза в год. Обнаружено отсутствие зависимости обострений РАС от активности ЯК ($p > 0,10$).

В обеих группах установлена высокая интенсивность кариеса зубов (КПУ= $12,82 \pm 0,72$ – при БК и $13,44 \pm 0,62$ – при ЯК; $p > 0,10$). В 35,2% случаев при БК и в 28,7% при ЯК обнаружены некариозные поражения ($p > 0,10$). Различий по структуре заболеваний пародонта при БК и ЯК не выявлено ($p > 0,10$). В большинстве наблюдений диагностирован хронический генерализованный пародонтит легкой степени (71,7% обследованных при БК, 80,5% – при ЯК; $p > 0,10$).

В слизистой оболочке кишки при БК в большинстве наблюдений обнаружено фокальное и фрагментарное хроническое воспаление, наличие гигантских многоядерных клеток Ланганса, в ряде случаев – эпителиоидные гранулемы. При ЯК выявлено нарушение архитектоники крипт, базальный плазмозитоз, диффузная лимфоцитарная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки.

При гистологическом исследовании слизистой оболочки рта (СОР) пациентов с БК выявлена умеренно выраженная очаговая лимфоидная инфильтрация на границе эпителия с подлежащей тканью, в отдельных случаях с миграцией инфильтрата в толщу пласта эпителия, акантоз, дистрофические изменения эпителия, расстройства микроциркуляции в виде отека подлежащей фиброзно-жировой ткани, неравномерного полнокровия сосудов с очаговым отеком эндотелия и очаговыми периваскулярными лимфоидными инфильтратами. В более глубоких слоях – умеренно выраженный фиброз. При обострении РАС выявлена очаговая лимфо-лейкоцитарная инфильтрация базального эпителия, в подлежащей ткани – очаговые, преимущественно периваскулярные лимфо-макрофагальные инфильтраты. При ЯК в 66,7% наблюдений выявлена скудная лимфоидная инфильтрация СОР, частота встречаемости которой была достоверно ниже, чем при БК ($\chi^2=6,44$; $p<0,011$). У всех больных БК инфильтрат имел очаговый характер, а при ЯК – лишь в 33,3% наблюдений ($p<0,001$). Учитывая то, что очаговость поражения является одной из главных патоморфологических особенностей БК, наличие очаговых инфильтратов свидетельствует о вовлечении СОР в патологический процесс и может рассматриваться в качестве дифференциально-диагностического критерия БК.

С помощью КП ОКТ получено 166 оптических изображений слизистой оболочки щеки в прямой и ортогональной поляризации у 16 пациентов с БК и у 10 больных ЯК. Обнаружено, что оптические изображения у пациентов с БК характеризуются ослаблением контрастности, отсутствием четкой слоистости эпителия и собственной пластинки слизистой оболочки. В ортогональной поляризации у больных БК выявлена повышенная интенсивность сигнала от фиброзированных коллагеновых волокон собственной пластинки СОР, сопоставимая с интенсивностью свечения коллагена I типа в поляризованном свете на гистологических препаратах, окрашенных ПСК, свидетельствующая о фиброзе подэпителиальных коллагеновых волокон. Установлены значимые различия толщины волокон при сравнении больных БК с нормой ($p<0,05$). При ЯК оптические изображения характеризуются слоистой организацией СОР и слабой интенсивностью сигнала от коллагеновых волокон,

которая соотносится с тусклым свечением коллагена на гистологических препаратах. Обнаружено отсутствие сигнала в области афты при обострении РАС, согласующееся с крайне низкой интенсивностью свечения коллагена при окраске ПСК.

Установлено статистически значимое отличие показателя ИФД при БК по сравнению с ЯК ($0,17\pm 0,01$ против $0,13\pm 0,01$; $p<0,05$) и нормальным состоянием ($0,12\pm 0,01$; $p<0,01$), что свидетельствует об изменении структурной и пространственной организации коллагеновых волокон стромы слизистых оболочек при БК и согласуется с результатами морфометрического анализа, показавшими различие в толщине и плотности коллагеновых волокон при БК и ЯК. Высокий коэффициент корреляции между ИФД и средней яркостью гистологических препаратов, окрашенных ПСК ($r=0,72$; $p=0,0001$), указывает на высокую степень связи между сигналом на изображениях в ортогональной поляризации и структурной организацией коллагеновых волокон на тканевом уровне.

На основании количественной оценки показателя деполяризации установлен новый дифференциально-диагностический критерий БК и ЯК по состоянию полости рта: значение интегрального фактора деполяризации, большее или равное 0,13, свидетельствует о наличии БК, показатель менее 0,13 говорит о более вероятном ЯК. Чувствительность метода КП ОКТ составляет 88,9%, специфичность – 70,6%, предсказательная ценность отрицательного теста – 61,5%, предсказательная ценность положительного теста – 92,3%, общая диагностическая точность – 76,9%.

Иммуногистохимическое исследование биоптатов СОР и кишечника проводили 26 больным БК и 17 пациентам с ЯК, не получающим иммуносупрессивную терапию, и 12 стоматологическим пациентам без ВЗК и заболеваний СОР. При исследовании СОР пациентов контрольной группы наблюдали слабую экспрессию CD31 в эндотелии капилляров (средняя яркость – $183,43\pm 10,94$ у.е.; площадь экспрессии – $0,54\pm 0,06\%$) и единичные CD57+клетки. При БК и ЯК обнаружены все изучаемые маркеры (см. таблицу).

Степень экспрессии указанных маркеров была более выражена при БК, чем при ЯК. Достоверные различия по показателям CD16, CD31 и CD57 свидетельствуют об умеренной активности воспаления в СОР при БК. Выявлена прямая зависимость между площадью экспрессии CD16 и характером течения РАС при БК ($p<0,05$). При сравнении степени экспрессии изучаемых маркеров в различных отделах пищеварительного тракта выявлено отсутствие статистически значимой разницы показателей при БК ($p>0,10$).

Таблица. Показатели экспрессии иммуногистохимических маркеров в слизистой оболочке рта
Table. Expression of immunohistochemical markers in the mucous membrane of the mouth

Параметры Parameters	Болезнь Крона Crohn's disease (n=26)	Язвенный колит Ulcerous colitis (n=17)	t	p
CD5	Площадь space, %	1,11±0,34	0,84	>0,10
	Яркость Intensity, у.е.	226,69±8,94	2,09	0,05
CD16	Площадь, %	4,61±0,93	1,20	>0,10
	Яркость, у.е.	180,63±11,32	3,20	0,003
CD20	Площадь, %	0,24±0,09	2,14	0,03
	Яркость, у.е.	242,51±6,06	1,32	>0,10
CD31	Площадь, %	2,36±0,30	2,20	0,03
	Яркость, у.е.	140,57±8,57	4,00	0,001
CD57	Площадь, %	2,00±0,66	2,10	0,04
	Яркость, у.е.	153,69±10,38	5,57	<0,001

С помощью дискриминантного анализа выявлены показатели, которые предложены в качестве дополнительных дифференциально-диагностических критериев БК и ЯК по состоянию полости рта. Создана математическая модель, включающая 4 наиболее значимых признака ($R^2=0,72$; $F=27,98$; $p<0,0001$):

$$DF = 2,036 - 0,491 \times zICD57 + 0,00274 \times INTCD31 - 0,418 \times zICD16 + 0,297 \times zSCD16,$$

где: DF – дискриминантная функция (безразмерная величина); zICD57 – степень экспрессии (код: 1 – слабая, 2 – умеренная, 3 – выраженная);

INTCD31 – средняя яркость окрашивания (абс. ед.);

zICD16 – степень экспрессии (код: 1 – слабая, 2 – умеренная, 3 – выраженная);

zSCD16 – площадь окрашивания (код: 0 – нет, 1 – есть).

Согласно разработанной методике, процедура дифференциальной диагностики ВЗК по иммуногистохимическим показателям полости рта заключается в вычислении дискриминантной функции для каждого больного с последующим сравнением полученного результата с пороговым значением: значения функции, меньше или равные 1,46, свидетельствуют в пользу БК, больше 1,46 – в пользу ЯК. Чувствительность метода составляет 100%, специфичность – 92,3%, предсказательная ценность отрицательного теста – 100%, предсказательная ценность положительного теста – 89,5%, общая точность прогноза – 95,3%.

При выполнении множественного регрессионного анализа доказано, что площадь экспрессии триптазы тучными клетками СОР также является важным признаком ($F=25,18$; $p<0,0001$), который может быть использован в качестве дополнительно дифференциально-диагностического критерия между БК и ЯК. При расчете показателей диагностической эффективности для различных значений площади экспрессии триптазы установлено, что при значении, равном 7,18%, обеспечиваются максимальные показатели эффективности дифференциальной диагностики БК и ЯК. Для постановки диагноза сформулировано решающее диагностическое правило: если показатель экспрессии больше или равен 7,18%, то принимается решение о наличии у больного БК, если меньше 7,18%, то делается вывод о наличии ЯК.

На основании существующих рекомендаций и полученных данных нами разработан новый расширенный алгоритм дифференциальной диагностики ВЗК. Традиционно диагностический алгоритм включает 2 этапа, первый из которых проводит терапевт или хирург поликлиники для того, чтобы исключить инфекционный и опухолевый генез симптомов, и заподозрить ВЗК. Вторым этапом выполняет гастроэнтеролог или колопроктолог после анализа эндоскопических и гистологических данных для подтверждения предварительного диагноза. В случае невозможности верификации диагноза (при неклассифицированном колите) мы предлагаем дополнить алгоритм диагностики 3-м этапом, реализуемым врачом-стоматологом. Для оперативной дифференциальной диагностики ВЗК по состоянию СОР возможно использование количественной оценки оптических изображений, в диагностически сложных случаях целесообразно проведение биопсии СОР с последующими морфологическим и иммуногистохимическим исследованиями.

Обсуждение и выводы

В ходе настоящего исследования изучены клинические, морфологические и иммуногистохимические признаки поражения

СОР при различных типах ВЗК. Установлено, что при БК и ЯК наблюдаются однотипные поражения СОР, твердых тканей зубов и пародонта. При этом обнаружена статистически значимая разница в частоте рецидивирующего афтозного стоматита у пациентов с разными типами ВЗК. Частота встречаемости РАС при ЯК соответствует его распространенности в общей популяции (К.В. Lankarani, 2013), в то время как при БК она значительно возрастает. Обнаружено, что течение РАС определяется активностью БК, а не зависит от течения ЯК.

Гистологическое исследование биопатов СОР раскрывает условия, в которых происходит развитие стоматологических заболеваний на фоне нарушений иммунологической реактивности организма. Выявлены определенные различия вовлеченности СОР в воспалительный процесс при разных типах ВЗК. При БК обнаружены лимфоцитарные инфильтраты, очаговый характер которых является одним из важных патоморфологических признаков БК (G. Assche, et al., 2012) и свидетельствует в пользу аутоиммунного характера поражения СОР.

Применение КП ОКТ позволило оценить изменения структурной и пространственной организации коллагеновых волокон стромы СОР при разных типах ВЗК, подтверждающие системный фиброз пищеварительной трубки при БК. На основании проведенных исследований предложены новые оптические критерии дифференциации БК и ЯК по состоянию полости рта. Выявлена связь между интегральным фактором деполаризации, указывающим на степень накопления коллагеновых волокон при фиброзе, и площадью экспрессии триптазы, подтверждающей роль тучных клеток в прогрессировании фиброза.

Более выраженная экспрессия CD16, CD31, CD57 и триптазы тучных клеток при БК показывает, что структурно-функциональная организация иммунной системы при разных типах ВЗК характеризуется различной степенью активации ее компонентов. Отсутствие значимой разницы в экспрессии изучаемых маркеров в различных отделах пищеварительного тракта при БК доказывает, что это заболевание характеризуется общей активацией клеточного звена иммунной системы, генерализованным воспалительным процессом с участием СОР, в то время как при ЯК патологический процесс ограничен кишкой и воспалительная реакция СОР менее выражена.

Прямая зависимость между площадью экспрессии CD16 в СОР и характером течения афтозного стоматита при БК позволяет рассматривать CD16 в качестве предиктора часто рецидивирующего течения РАС. Учитывая отсутствие единой общепризнанной теории развития РАС, можно предположить наличие комплекса общих и местных нарушений, благоприятствующих развитию патологических состояний СОР на фоне ВЗК. Видимо, увеличение местной реактивности СОР (активация субпопуляций Т-лимфоцитов, увеличение числа НК-клеток, тучных клеток, участие эндотелия сосудов и т.д.) предшествует образованию афтозных язв и играет важную роль в развитии хронического воспаления в ответ на поступление антигенов содержимого полости рта.

Установленная связь частоты обострений РАС с активностью БК и отсутствие такой связи при ЯК подтверждает гипотезу о том, что развитие поражений СОР при БК и ЯК, несмотря на сходные клинические проявления, имеет различные механизмы, являющиеся отражением патогенеза основного заболевания. При БК поражение СОР имеет ряд признаков поражения кишечника и может рассматриваться как проявление единого заболевания пищеварительного тракта. При ЯК воспаление

ограничено толстой кишкой и стоматологические изменения, представленные в качестве внекишечных проявлений, являются следствием системного процесса, присущего воспалительному заболеванию кишки, а также показателем степени тяжести метаболических и иммунологических расстройств.

Таким образом, выявлен ряд факторов, позволяющих считать, что поражения СОР при разных ВЗК являются патоморфологически различными процессами: рецидивирующий афтозный стоматит при БК является фенотипическим проявлением БК, а при ЯК – представляет собой самостоятельное заболевание. Участие СОР в основном заболевании позволяет патогенетически обосновать лечение РАС на фоне ВЗК. Тактика лечения РАС у пациентов с БК в большей степени обусловлена терапией основного заболевания и требует комплексного подхода с проведением системной базисной терапии ВЗК. Лечение афтозного стоматита при ЯК может ограничиваться стандартной местной терапией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рабинович О.Ф., Рабинович И.М., Панфилова Е.Л. и др. Рецидивирующий афтозный стоматит – этиология, патогенез (часть I). *Стоматология*. 2010;1:71–74.
2. Preeti L., Magesh K., Rajkumar K., et al. Recurrent aphthous stomatitis. *J. Oral. Maxillofac. Pathol.* 2011;5(3):252–256.
3. Chavan M., Jain H., Diwan N., et al. Recurrent aphthous stomatitis: a review. *J. Oral. Pathol. Med.* 2012;41(8):577–583.
4. Вахрушина Е.В. Клинико-лабораторное обоснование иммунокорректирующей терапии больных с рецидивирующим афтозным стоматитом : автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2012. 18 с.
5. Fiocchi C. Inflammatory bowel disease pathogenesis: where are we? *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2015;30(1):12–18.
6. Molodecky N.A., Soon I.S., Rabi D.M., et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012;142(1):46–54.
7. Dignass A., Assche G., Lindsay J. O., et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J. Crohn's Colitis*. 2010;4(1):28–62.
8. Baumgart D.C., Sandborn W. J. Crohn's disease. *Lancet*. 2012;380(9853):1590–1605.
9. Williams H., Walker D., Orchard T.R. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Curr. Gastroenterol. Rep.* 2008;10(6):597–605.
10. Fatahzaheh M. Inflammatory bowel disease. *Oral. Surg. Oral. Med. Oral. Pathol. Oral. Radiol. Endod.* 2009;108(5):e1–e10.
11. Levine E.S., Burakoff R. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *J. Gastroenterol. Hepatol. (NY)*. 2011;7(4):235–241.
12. Logan R.M. Links between oral and gastrointestinal health. *Curr. Opin. Support. Palliat. Care*. 2010;4(1):31–35.
13. Barreiro-de Acosta M., Dominguez-Muñoz J. E., Nuñez-Pardo de Vera M.C., et al. Relationship between clinical features of Crohn's disease and the risk of developing extraintestinal manifestations. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2007;19(1):73–78.
14. Landová H., Daněk Z., Gajdziok J., et al. Oral mucosa and therapy of recurrent aphthous stomatitis. *Ceska Slov. Farm.* 2013;62(1):12–18.
15. Lankarani K.B., Sivandzadeh G.R., Hassanpour S. Oral manifestation in inflammatory bowel disease: A review. *World J. Gastroenterol.* 2013;19(46):8571–8579.
16. Робакидзе Н.С. Барановский А.Ю. Анализ течения рецидивирующего афтозного стоматита у больных с воспалительными заболеваниями кишечника. *Институт стоматологии*. 2016;1(70):58–59.

17. Tavarella V.F. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: do they influence treatment and outcome? *World J. Gastroenterol.* 2011;17(22):2702–2707.
18. Harikishan G., Reddy N. R., Prasad H., et al. Oral Crohn's disease without intestinal manifestations. *J. Pharm. Bioallied Sci.* 2012;4(Suppl. 2):S431–S434.

Поступила 11.06.17

Принята в печать 20.07.17

REFERENCES

1. Rabinovich O.F., Rabinovich I.M., Panfilova E.L. Recurrent aphthous stomatitis – etiology, pathogenesis (part I). *Stomatology*. 2010;1:71–74.
2. Preeti L., Magesh K., Rajkumar K., et al. Recurrent aphthous stomatitis. *J. Oral. Maxillofac. Pathol.* 2011;5(3):252–256.
3. Chavan M., Jain H., Diwan N., et al. Recurrent aphthous stomatitis: a review. *J. Oral. Pathol. Med.* 2012;41(8):577–583.
4. Vakhrushina E.V. Clinico-laboratory substantiation of immunocorrective therapy of patients with recurrent aphthous stomatitis: author's abstract. *Dis. ... cand. med. sciences. M., 2012. 18 pp.*
5. Fiocchi C. Inflammatory bowel disease pathogenesis: where are we? *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2015;30(1):12–18.
6. Molodecky N.A., Soon I.S., Rabi D.M., et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012;142(1):46–54.
7. Dignass A., Assche G., Lindsay J.O., et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J. Crohn's Colitis*. 2010;4(1):28–62.
8. Baumgart D.C., Sandborn W.J. Crohn's disease. *Lancet*. 2012;380(9853):1590–1605.
9. Williams H., Walker D., Orchard T.R. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Curr. Gastroenterol. Rep.* 2008;10(6):597–605.
10. Fatahzaheh M. Inflammatory bowel disease. *Oral. Surg. Oral. Med. Oral. Pathol. Oral. Radiol. Endod.* 2009;108(5):e1–e10.
11. Levine E.S., Burakoff R. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *J. Gastroenterol. Hepatol. (NY)*. 2011;7(4):235–241.
12. Logan R.M. Links between oral and gastrointestinal health. *Curr. Opin. Support. Palliat. Care*. 2010;4(1):31–35.
13. Barreiro-de Acosta M., Dominguez-Muñoz J.E., Nuñez-Pardo de Vera M.C., et al. Relationship between clinical features of Crohn's disease and the risk of developing extraintestinal manifestations. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2007;19(1):73–78.
14. Landová H., Daněk Z., Gajdziok J., et al. Oral mucosa and therapy of recurrent aphthous stomatitis. *Ceska Slov. Farm.* 2013;62(1):12–18.
15. Lankarani K.B., Sivandzadeh G.R., Hassanpour S. Oral manifestation in inflammatory bowel disease: A review. *World J. Gastroenterol.* 2013;19(46):8571–8579.
16. Robakidze N.S. Baranovsky A.Yu. Analysis of the recurrent aphthous stomatitis course in patients with inflammatory bowel diseases. *Institute of Dentistry*. 2016, 1 (70): 58–59.
17. Tavarella V.F. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: do they influence treatment and outcome? *World J. Gastroenterol.* 2011;17(22):2702–2707.
18. Harikishan G., Reddy N. R., Prasad H., et al. Oral Crohn's disease without intestinal manifestations. *J. Pharm. Bioallied Sci.* 2012;4(Suppl. 2):S431–S434.

Received 11.06.17

Accepted 20.07.17

Сведения об авторах:

Робакидзе Н.С. — к.м.н., доцент кафедры ортопедической стоматологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Цимбалистов А.В. — д.м.н., профессор, декан стоматологического факультета федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Министерства образования и науки Российской Федерации, заведующий кафедрой детской и ортопедической стоматологии, Белгород, Россия

Барановский А.Ю. — д.м.н., профессор, руководитель научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии Института высоких медицинских технологий федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-

Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

Information about the authors:

Robakidze N.S. — MD, PhD, associate professor of the Department of Orthopedic Stomatology FSBEI "North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov" of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia

Tsimbalistov A.V. — MD, PhD, Professor, Dean of the Dental Faculty of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Professional Education "Belgorod State National Research University", Head of the Department of Pediatric and Orthopedic Dentistry, Belgorod, Russia

Baranovsky A.Yu. — MD, PhD, Professor, Head of the Scientific and Clinical and Educational Center of Gastroenterology and Hepatology, Institute of High Medical Technologies of the FSBEI "St. Petersburg State University", St. Petersburg, Russia

Рецензия на статью

«КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РТА ПРИ БОЛЕЗНИ КРОНА И ЯЗВЕННОМ КОЛИТЕ». Н.С. Робакидзе, А.В. Цимбалистов, А.Ю. Барановский

Заболевания желудочно-кишечного тракта могут сопровождаться изменениями слизистой оболочки полости рта, что, прежде всего, обусловлено морфофункциональным единством слизистых покровов полости рта и других отделов пищеварительных путей.

Несмотря на ряд общих признаков, присущих различным воспалительным заболеваниям кишечника, язвенный колит и болезнь Крона имеют специфические отличия как по морфологическим особенностям, так и по характеру течения процесса, исходам, рискам осложнений и соответственно, выбору лечебной тактики.

В представленной вниманию статье сопоставлены результаты клинической оценки стоматологического статуса, кросс-поляризационной оптической когерентной томографии тканей полости рта для оценки микроструктурных изменений, морфологического и иммуногистохимического исследований биоптатов слизистой оболочки полости рта пациентов с различными воспалительными заболеваниями кишечника. Выявлены не только патоморфологические различия афтозного стоматита при язвенном колите и болезни Крона, с различием в лечебных рекомендациях, но и четкие дифференциально-диагностические критерии для различных воспалительных заболеваний кишечника и их точность.

Статья содержит новые научные данные со значительной практической ценностью и представляет большой интерес как для гастроэнтерологов, так и для врачей стоматологического профиля.

Review on the article

CLINICAL, MORPHOLOGICAL AND IMMUNOHISTOCHEMICAL SPECIFICS OF ORAL CAVITY MUCOSA IN PATIENTS WITH CROHN'S DISEASE AND ULCEROUS COLITIS BY N.S. Robakidze, A.V. Tsimbalistov, A.Yu. Baranovsky

Diseases of the gastrointestinal tract may be accompanied by changes in the mucous membrane of the oral cavity, which is primarily due to the morphofunctional unity of the oral cavity mucous membranes and other parts of the digestive tract.

Despite a number of common characteristics of various inflammatory bowel diseases, ulcerative colitis and Crohn's disease have specific differences both in morphological features and in the nature of the process course, outcomes, risks of complications and, accordingly, the choice of therapeutic tactics.

The presented article compares the results of a clinical assessment of the dental status, cross-polarization optical coherence tomography of the oral tissues to assess microstructural changes, morphological and immunohistochemical studies of biopsies of the oral mucosa of patients with various inflammatory bowel diseases. Not only the pathomorphological differences of canker sore in ulcerative colitis and Crohn's disease were revealed, with a difference in treatment recommendations, but also clear differential diagnostic criteria for various inflammatory bowel diseases and their accuracy.

СИНДРОМ СНИЖЕННОГО ПРИКУСА

И.В. Войтяцкая¹, А.В. Цимбалистов²

¹ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

²Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Россия

Контакты: Войтяцкая Ирина Викторовна – e-mail: alexplusirina@mail.ru

REDUCED OCCLUSION SYNDROM

I.V. Voityatzkaya¹, A.V. Tsimbalistov²

¹FSBEI I.I. Mechnikov's North-Western state medical university, St.Petersburg, Russia

²Belgorod state national research university, Russia

Contacts: Irina Voityatzkaya – e-mail: alexplusirina@mail.ru

В статье представлен и научно обоснован диагностический комплекс для интегральной оценки морфофункциональных связей зубочелюстного аппарата и организма пациентов с синдромом сниженного прикуса, выявлены его стоматогенные и общесоматические проявления, разработаны эффективные схемы лечения и медицинской реабилитации пациентов с синдромом сниженного прикуса различной степени тяжести. Совокупность полученных данных позволяет снизить уровень осложнений, развивающихся на фоне основных стоматологических заболеваний, сопровождающихся уменьшением межальвеолярного расстояния различного генеза. **Ключевые слова:** уменьшение межальвеолярного расстояния, синдром сниженного прикуса, церебральная гемодинамика, состояние микроциркуляторного русла слизистой оболочки полости рта, нейрогуморальная регуляция, зрительный анализатор, функция равновесия.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Для цитирования: Войтяцкая И.В., Цимбалистов А.В. Синдром сниженного прикуса. Голова и шея. Head & neck. Russian Journal. 2017;3:46–50.

ABSTRACT

The authors present and scientifically substantiate the diagnostic complex for the integrated evaluation of the morpho-functional connections of the dento-alveolar apparatus and the whole organism of patients with the reduced occlusion syndrome (ROS), reveal its dental and general symptoms, develop effective regimens for the treatment and medical rehabilitation of patients with such pathology. The totality of the obtained data allows reducing the level of complications developed on the base of the main dental diseases, accompanied by a decrease in interalveolar distance (IAD) of different genesis. Key words: interalveolar distance reduction, reduced occlusion Syndrom, cerebral blood circulation, microvasculature of oral cavity mucosa, neurohumoral regulation, visual analyzer, balanced state

Authors declare no conflict of interests for this article. For citations: Voityatzkaya I.V., Tsimbalistov A.V. Reduced occlusion syndrom. Golova I Sheya. Head & neck. Russian Journal. 2017;3:46–50 (in Russian).

Введение

Уменьшение межальвеолярного расстояния (МАР), развивающееся в период постоянного прикуса в результате прогрессирования основных стоматологических заболеваний: повышенной стираемости твердых тканей зубов, обширных дефектов зубных рядов и генерализованной формы пародонтита, сопровождается морфофункциональными изменениями жевательных мышц и развитием дисфункции височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС) [1–7].

Анализ жалоб, предъявляемых больными при различных стоматологических заболеваниях, варьируется от их отсутствия до серьезных проблем, проявляющихся изменением неврологического статуса, нарушениями чувствительности в области языка и слизистой оболочки полости рта, снижением слуха и зрения, головокружениями, головными болями различной локализации и ухудшением сна [8–12].

Коррекция окклюзионных взаимоотношений при различных патологических состояниях жевательно-речевого аппарата позволяет не только восстановить жевательную функцию, снизить интенсивность клинических проявлений дисфункциональных состояний ВНЧС, но дает возможность устранить боли в области ВНЧС и мышцах различных отделов позвоночника, изменить осанку больного [13–18].

Положительная динамика клинических проявлений может быть обусловлена устранением или уменьшением влияния элементов жевательного аппарата на гемодинамику в сосудистых бассейнах головного мозга, шеи и верхнего отдела позвоночника [19–20].

Цель исследования: установить механизмы формирования синдрома сниженного прикуса (ССП), развивающегося вследствие уменьшения МАР, возникающего на фоне основных стоматологических заболеваний.

Материалы и методы

Были обследованы 395 человек в возрасте от 28 до 68 лет с основными стоматологическими заболеваниями зубочелюстного аппарата. Из общего числа обследованных 293 (74,2%) пациентов с уменьшением МАР составили основную группу исследования. В контрольную группу вошли 102 пациента без объективных признаков «сниженного прикуса». У пациентов контрольной группы на момент обследования в полости рта имелись различные типы ортопедических конструкций.

Анализировались анамнестические и клинические данные. Применялись лучевые методы диагностики: многослойная спиральная компьютерная томография (МСКТ). Для оценки реабилитационных возможностей зубочелюстного аппарата применяли функционально-физиологический метод опреде-

ления соотношения челюстей, использовали поверхностную электромиографию жевательных мышц и мышц шеи. В комплекс диагностических методик вошли: ультразвуковая доплерография сосудистых бассейнов головы и шеи, лазерная доплеровская флоуметрия, оптическая тканевая оксиметрия сосудов слизистой оболочки полости рта. Для оценки функции равновесия применялся метод компьютерной стабилотриии. Функциональная оценка состояния зрительного анализатора выполнялась с использованием автоматической компьютерной периметрии (АКП) и электрофизиологической оценки функции сетчатки. Анализ вариабельности сердечного ритма у пациентов основной и контрольной групп применялся с целью оценки реабилитационного ресурса организма.

Результаты и обсуждение

Основной задачей исследования являлось выявление клинических, функциональных и морфологических компонентов, характерных для ССП как самостоятельной нозологической формы. Главной предпосылкой к формированию ССП является наличие основного стоматологического заболевания: повышенной стираемости твердых тканей зубов, хронической генерализованной формы пародонтита и дефектов зубных рядов различной локализации и протяженности. Перечисленные заболевания, вызванные разнообразными этиологическими факторами, являются, по сути, фоновым состоянием для формирования ССП, т.к. их развитие приводит к уменьшению MAP. ССП сопровождается следующими клиническими стоматогенными симптомами: уменьшением MAP и размеров нижнего отдела лица, неудовлетворенностью эстетичностью внешнего вида лица, неудобством при жевании и речи, асимметрией мягких тканей, смещением центральной резцовой линии более чем на 0,5 мм, девиацией или дефлексией. По результатам инструментальных исследований установлено, что ССП характеризуется следующими стоматогенными функциональными проявлениями: нарушениями функции жевания, парафункциями жевательных мышц и мышц шеи, уменьшением MAP, боковым смещением нижней челюсти при смыкании зубных рядов более 0,5 мм и дистальным смещением более 0,5 мм.

По данным электромиографии определяется нарушение электрогенеза в жевательных мышцах, что проявляется выраженной асимметрией биоэлектрической активности мозга, наличием патологических феноменов, включением мышц шеи в функционирование жевательного аппарата. Наблюдается ухудшение показателей микроциркуляции в слизистой оболочке полости рта, свидетельствующее о тканевой гипоксии с преобладанием застойных явлений в веноулярной части кровотока (повышение соотношения эндотелиального и миогенного тонусаи показателя шунтирования, снижение сатурации артериальной крови). Рентгенологическими признаками ССП, по данным МСКТ, является уменьшение ширины верхнего отдела (менее $3,61 \pm 0,12$) и заднего отдела суставной щели (менее $3,02 \pm 0,1$ мм), с выраженной асимметрией (показатель асимметрии более 0,20). Установленные факты свидетельствуют о том, что уменьшение MAP сопровождается более выраженными функциональными нарушениями в сравнительной оценке с клиническими проявлениями. В ходе комплексного исследования установлено, что уменьшение MAP сопровождается рядом общесоматических проявлений. Они заключаются в изменении макроциркуляции с выраженной асимметрией линейной скорости кровотока в сифоне и стволе во внутренней сонной, позвоночной, глазной, надблоковой, базилярной артериях. При нормализации MAP коэффициент асимметрии снижается в 2,13 раза и более.

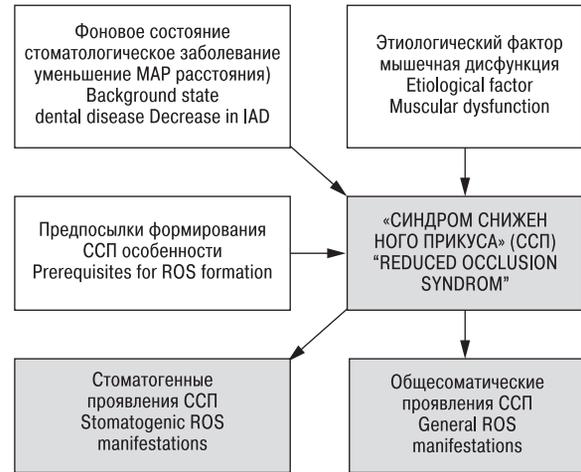


Рис. 1. Схема патогенеза ССП

Fig.1. ROS pathogenesis scheme

Схема патогенеза ССП представлена на рис. 1.

Развитие ССП сопровождается нарушениями функции статокинетической системы по данным компьютерной стабилотриии. Выявлена высокая частота нарушений функции равновесия по площади эллипса статокинезиограммы и коэффициенту функции равновесия. При проведении стоматологических проб (пробы 10 и 12) у 231 (78,8%) пациента с ССП отмечалось нарушение функции равновесия стоматологического генеза. При пробах 16 и 17 у 97 (33,1%) пациентов определялось участие мышц шеи, что отражало степень тяжести ССП [21].

При восстановлении MAP отмечается улучшение показателей функции зрительного анализатора по данным АКП (MD и PSD) и результатам электрофизиологического исследования сетчатки, электроретинографии (ЭРГ) по стандартам ISCEV (International Society for Clinical Electrophysiology of Vision) и паттерн-ЭРГ. После нормализации соотношения челюстей у пациентов с уменьшенным MAP отмечалось статистически достоверное улучшение показателей АКП – MD (среднее снижение светочувствительности) и PSD (выраженность локальных дефектов) ($p < 0,05$). Величина MD увеличивалась (с $-1,57 \pm 0,25$ до $-0,62 \pm 0,15$ dB), а PSD – уменьшалась (с $2,96 \pm 0,25$ до $2,51 \pm 0,1$ dB), что указывает на улучшение состояния центрального поля зрения. Показатель Fovea, характеризующий светочувствительность в макулярной зоне, достоверно не изменялся. Результаты АКП в привычной и оптимальной окклюзии у большой С. представлены на рис. 2 и 3. Следует отметить, что у большинства пациентов показатели светочувствительности становились более симметричными при АКП.

На ЭРГ отмечалось статистически достоверное улучшение отдельных показателей палочковой (скотопической) системы электрогенеза в сетчатке ($p < 0,05$). Амплитуда b-волн общей электроретинограммы увеличилась с $200,8 \pm 17,52$ до $255,6 \pm 10,8$ мВ. Средние показатели амплитуды состояния скотопической системы сетчатки в привычной окклюзии до лечения составляли $73,8 \pm 5,82$ мВ, после нормализации MAP увеличились до $96,2 \pm 6,23$ мВ ($p < 0,05$). После нормализации соотношения челюстей улучшились показатели функционирования желтого пятна: отмечалось статистически достоверное увеличение амплитуды позитивного компонента функционирования пятна (P50) с $3,2 \pm 0,27$ до $5,0 \pm 0,38$ мВ ($p < 0,01$); наблюдалось улучшение функционирования ганглиозных клеток сетчатки

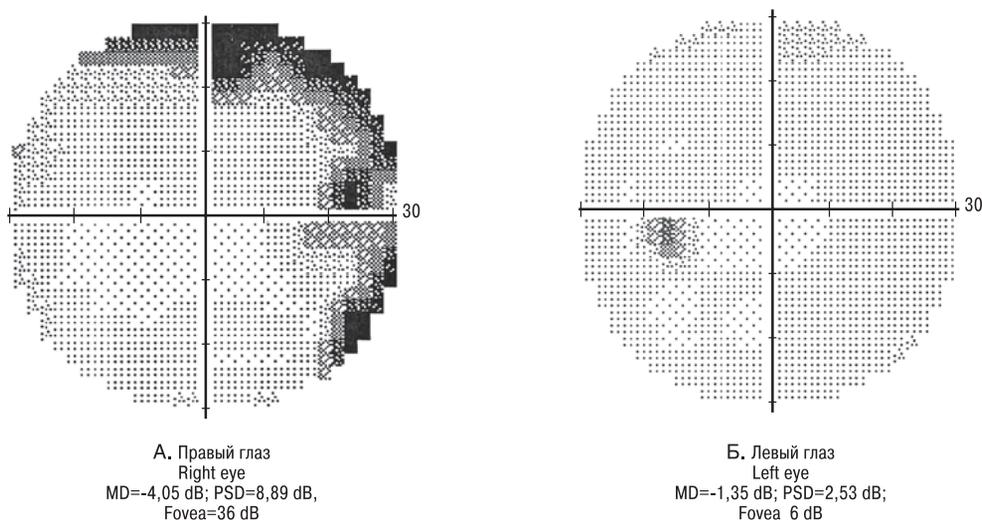


Рис. 2. Результаты автоматической компьютерной периметрии привычной окклюзии у больной С. до лечения

Fig. 2. Results of automatic computer perimetry of habitual occlusion in patient C. before treatment

(3-го нейрона зрительного пути). Амплитуда негативного компонента (N95) после лечения возрастала с $5,1 \pm 1,05$ до $7,4 \pm 0,80$ мВ ($p < 0,05$), что оценивалось как улучшение показателя. Обращает на себя внимание тот факт, что помимо изменения амплитуды после оптимизации взаимоотношения челюстей показатели, полученные с обоих глаз, становились более симметричными, чем до лечения.

Основным фактором, который является абсолютно необходимым для развития ССП, служит дисфункция жевательных мышц, особенно *m. masseter* и *m. temporalis*, приводящая к верхнезаднему асимметричному смещению головок нижней челюсти в суставной ямке с последующей компрессией биламинарной зоны.

Важным условием формирования ССП является неудовлетворительное состояние региональной вегетативной регуляции, характеризующееся симпатико-адреналовым типом реагирования, которое обуславливает специфику боли в мышцах, реакцию сосудистого русла, развитие мышечной дисфункции.

ССП характеризуется прогрессивным течением, включающим в себя морфофункциональную картину, развившуюся на фоне основных стоматологических заболеваний, вызывающих уменьшение MAP. Это приводит к изменениям топографии

головок нижней челюсти в суставной ямке, вследствие чего развивается компрессия биламинарной зоны, которая сочетается с изменениями макро- и микроциркуляции в челюстно-лицевой области, функциональными нарушениями, стоматогенными и общесоматическими проявлениями, возникшими на фоне декомпенсации нейрогуморальной (вегетативной) регуляции.

Процесс смещения головок нижней челюсти сопровождается компрессией биламинарной зоны, развитием сосудистых расстройств и нарушением функции статокинетического тракта и зрительного анализатора.

С использованием крианиологического исследования 138 паспортизированных черепов и оценки расположения каменисто-барабанной щели относительно нижнечелюстной ямки установлены два варианта расположения каменисто-барабанной щели. Расположение каменисто-барабанной щели по заднему краю нижнечелюстной ямки расценивалось как 1-й вариант топографии, при пересечении каменисто-барабанной щелью нижнечелюстной ямки через медиальную треть – как 2-й вариант топографии. При первом варианте расположения каменисто-барабанной щели, а именно по заднему краю нижнечелюстной ямки, существует меньшая вероятность сдавления барабанной

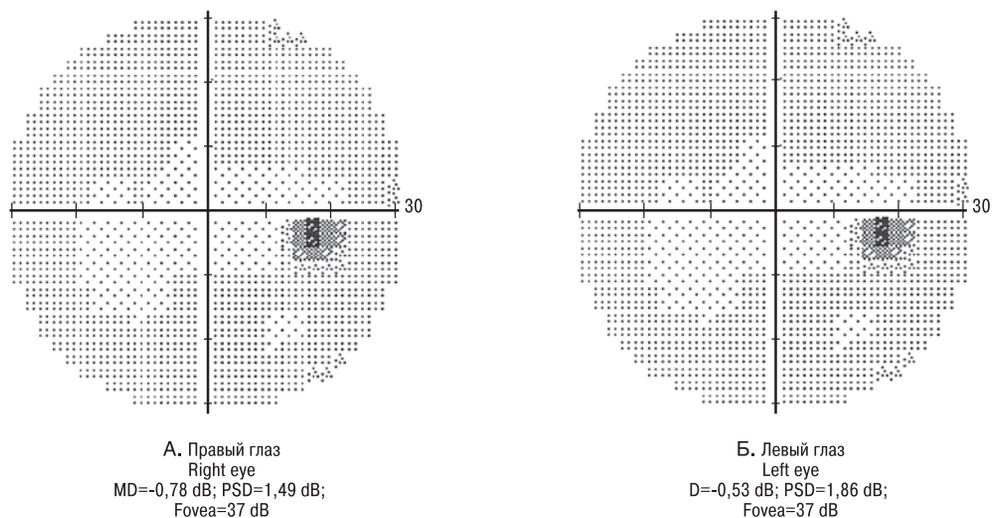


Рис. 3. Результаты автоматической компьютерной периметрии в оптимальной окклюзии у больной С. после лечения

Fig. 3. Results of automatic computer perimetry of habitual occlusion in patient C. after treatment

струны. Наличие этой морфологической особенности приводит к компрессии позадисуставного пространства, что в свою очередь может рефлекторно изменить гемодинамические показатели макро- и микроциркуляции в области головы и шеи.

Прогноз эффективности лечения ССП основан на оценке характера зависимости силовых характеристик с определением максимального интегрированного показателя усилий сжатия челюстей, поскольку он отражает режим функционирования жевательного аппарата и возможный уровень восстановления жевательной функции. Перечисленные критерии позволили описать этапы развития ССП и выделить 3 степени тяжести патологического процесса. В основу деления ССП по степеням тяжести положены величина уменьшения МАР и уровень реагирования нейромышечного комплекса, определяющийся характером зависимости усилий сжатия челюстей от изменения МАР. Данное обстоятельство позволило объективно подойти к оценке тяжести поражения нейрорегуляторной функции жевательного аппарата.

Ведущим признаком при установлении степени тяжести ССП является наличие уменьшения ширины верхнего и заднего отделов суставной щели ВНЧС.

Заключение и выводы

В результате проведенного исследования установлено, что из 293 обследованных больных с уменьшением МАР у 231 (78,8%) пациента диагностируется ССП различной степени тяжести. Используемые показатели характеризуют способность региональной иннервации, регионального кровотока, а также возможность жевательных мышц реагировать и адекватно отвечать на лечебно-реабилитационные мероприятия. ССП характеризуется специфической клинической картиной, развивающейся на фоне основных стоматологических заболеваний, вызывающих уменьшение МАР.

Таким образом, ССП – это стойкий патологический процесс, характеризующийся прогрессирующим течением, который включает в себя: анатомические и функциональные изменения, приводящие к компрессии биламинарной зоны ВНЧС, а также к нарушению функций жевательно-речевого аппарата со стоматогенными и общесоматическими проявлениями, развивающимися на фоне снижения эффективности вегетативной регуляции региона и организма больного.

ЛИТЕРАТУРА

1. Safonova N., Ashnokova I., Mikhailov V., Kotsiubinskaya J., Lopushanskaya T. Capabilities of electromyography in the dysfunction temporomandibular joint. *Eur. J. Neurology*. 2016;23(Suppl. 1):784.
2. Брокер Д., Лалюк Ж.-Ф., Кнеллесен К. Бруксизм: клинический успех. М., 2009.
3. Коцюбинская Ю.В., Лопушанская Т.А., Михайлов В.А., Ашнокова И.А. Ведущие coping-механизмы у пациентов с синдромом болевой дисфункции височно-нижнечелюстного сустава. *Неврол. вестник*. 2014;XLVI(4):11–15.
4. Базер С., Меснар М., Морлье Ж. и др. Выдвижение вперед нижней челюсти и общая осанка, стабилметрическое экспериментальное исследование. *Рос. журн. биомеханики*. 2013;3(61):13–28.
5. Логинова Н.К., Ермольева С.Н., Белоусова М.А. Методы функциональной диагностики в стоматологии. *Науч.-практ. рук.-во*. Под ред. О.О. Янушевича. М., 2014.
6. Sakagami R., Kato H. The relationship between the severity of periodontitis and occlusal conditions monitored by the K6 Diagnostic System. *J. Oral. Rehabil.* 1996;23(9):615–621.

7. Coskun Akar G., Govsa F., Ozgur Z. Examination of the heads of the lateral pterygoid muscle on the temporomandibular joint. *J. Craniofac. Surg.* 2009;20(1):219–223.
8. Гаже П.-М., Вебер Б. Постурология. Регуляция и нарушения равновесия тела человека. пер. СПб., 2008.
9. Цимбалистов А.В., Червоток А.Е., Лопушанская Т.А., Войтяцкая И.В.-Стоматологический статус больных с заболеваниями опорно-двигательного аппарата. *Институт стоматологии*. 2008;4(5):10.
10. Соловых Е.А., Бугровецкая О.Г., Максимовская Л.Н. Информационная значимость функционального состояния зубочелюстной системы в регуляции пострурального баланса. *Бюл. эксперим. биол. и мед.* 2012;153(3):383–387.
11. Slavicek R. The Masticatory Organ: Function and Dysfunction Klosterneuburg : *Gamma Med.-viss. Forbidung-AG*, 2002.
12. Славичек Р. Жевательный орган. Функции и дисфункции. Пер. с англ. М., 2008.
13. Хорошилкина, Ф.Я. Ортодонтия: учебное пособие для стомат. факультов вузов. Кн. 3. Комплексное лечение зубочелюстных аномалий: ортодонтическое, хирургическое, ортопедическое. М., 2001.
14. Горбачев В.В. Разработка комплексной патогенетической терапии больных с гипертонией жевательных мышц. *Дисс. канд. мед. наук*. СПб., 2006.
15. Бугровецкая О.Г., Арутюнов С.Д., Юров В.В. и др. Динамика функционального состояния поструральной системы при мануальной терапии дисфункции височно-нижнечелюстного сустава. *Ин-т стоматологии*. 2006;2:46–52.
16. Palano D. Role de la stabilometrie dans l'evaluation des correlations entre les troubles cranio-mandibulaires (TCM) et les troubles de l'equilibre (TE) *Bull. Group Int. Rech. Sci. Stomatol. Odontol.* 1994;37(1–2):23–26.
17. Ahn H.J., Paik S.K., Choi J.K., et al. Age-related changes in the microarchitecture of collagen fibrils in the articular disc of the rat temporomandibular joint. *Arch. Histol. Cytol.* 2007;70(3):175–181.
18. Feu D., Catharino F., Quintão C.C., et al. A systematic review of etiological and risk factors associated with bruxism. *J. Orthod.* 2013;40(2):163–171.
19. Ховат А.П., Канн Н.Д., Барретт Н.В. Окклюзия и патология окклюзии: цветной атлас. Пер. с англ. М., 2005.
20. Войтяцкая И.В. Функционально-физиологический метод определения соотношения челюстей (анализ 15 лет наблюдений). *Материалы VIII международной научно-практической конференции «Стоматология славянских государств»*. Под ред. А.В. Цимбалистова. Белгород, 2015. С. 63–71.
21. Цимбалистов А.В., Синицкий А.А., Лопушанская Т.А., Войтяцкая И.В. Патент № 2471417 Российской Федерации. Способ диагностики мышечно-суставной дисфункции зубочелюстной системы. Заявка №20111135719, 22.08.2011. *Бюллетень №1, 10.01.2013.*

Поступила 01.05.17

Принята в печать 20.07.17

REFERENCES

1. Safonova N., Ashnokova I., Mikhailov V., Kotsiubinskaya J., Lopushanskaya T. Capabilities of electromyography in the dysfunction temporomandibular joint. *Eur. J. Neurology*. 2016;23(Suppl. 1):784.
2. Brokar D., Lalyuk J.-F., Knellesen K. Bruxism: clinical success. М., 2009.
3. Kotsyubinskaya Yu.V., Lopushanskaya T.A., Mikhaylov V.A., Ashnokova I.A. Leading coping mechanisms in patients with the temporomandibular joint pain syndrome. *The neurol.bulletin*. 2014;XLVI(4):11–15.
4. Bazer S., Mesnar M., Morlie J., et al. Advancement of the lower jaw and general posture, stabilometric experimental study. *Rus. journal. biomechanics*. 2013;3(61):13–28.
5. Loginova N.K., Ermolieva S.N., Belousova M.A. Methods of functional diagnostics in dentistry. *Scientific-practical. Hand-in. Ed. O.O. Yanushevich*. М., 2014.
6. Sakagami R., Kato H. The relationship between the severity of periodontitis and occlusal conditions monitored by the K6 Diagnostic System. *J. Oral. Rehabil.* 1996;23(9):615–621.

7. Coskun Akar G., Govsa F., Ozgur Z. Examination of the heads of the lateral pterygoid muscle on the temporomandibular joint. *J. Craniofac. Surg.* 2009;20(1):219–223.
8. Gazhe P.-M., Weber B. Postural studies. Regulation and imbalance of the human body. *Trans. SPb.*, 2008.
9. Tsimbalistov A.V., Chervotok A.E., Lopushanskaya T.A., Vojtyatskaya I.V. Dental status of patients with diseases of the musculoskeletal system. *Institute of Dentistry.* 2008;4(5):10.
10. Solovykh E.A., Bugrovetskaya O.G., Maksimovskaya L.N. Information significance of the functional state of the dentoalveolar system in the regulation of the postural balance. *Bul. experiment. Biol. and med.* 2012;153(3):383–387.
11. Slavicek R. *The Masticatory Organ: Function and Dysfunction* Klosterneuburg : Gamma Med.-viss. Fortbildung-AG, 2002.
12. Slavicek R. *Chewing organ. Functions and dysfunctions.* *Trans. with English. M.,* 2008.
13. Khoroshilkina, F.Ya. *Orthodontics: a textbook for stomatology. facts of universities. Book. 3. Complex treatment of dentoalveolar anomalies: orthodontic, surgical, orthopedic. M.,* 2001.
14. Gorbachev V.V. *Development of complex pathogenetic therapy of patients with hypertension of masticatory muscles.* *Diss. cand. med. sciences. SPb.,* 2006.
15. Bugrovetskaya O.G., Arutyunov S.D., Yurov V.V., et al. The dynamics of the functional state of the postural system with manual therapy of temporomandibular joint dysfunction. *Institute of Dentistry.* 2006;2:46–52.
16. Palano D. *Role de la stabilometrie dans l'evaluation des correlations entre les troubles cranio-mandibulaires (TCM) et les troubles de l'equilibre (TE)* *Bull. Group Int. Rech. Sci. Stomatol. Odontol.* 1994;37(1–2):23–26.
17. Ahn H.J., Paik S.K., Choi J.K., et al. Age-related changes in the microarchitecture of collagen fibrils in the articular disc of the rat temporomandibular joint. *Arch. Histol. Cytol.* 2007;70(3):175–181.
18. Feu D., Catharino F., Quintão C.C., et al. A systematic review of etiological and risk factors associated with bruxism. *J. Orthod.* 2013;40(2):163–171.
19. Khovot A.P., Kapp N.D., Barrett N.V. *Occlusion and pathology of occlusion: a color atlas. Trans. from English. M.,* 2005.
20. Vojtyatskaya I.V. *Functional-physiological method for determining the ratio of jaws (analysis of 15 years of observations). Materials of the VIII International Scientific and Practical Conference "Stomatology of the Slavic States". Edit. by A.V. Cymbalistov. Belgorod, 2015. pp. 63–71.*
21. Tsimbalistov A.V., Sinitsky A.A., Lopushanskaya T.A., Vojtyatskaya I.V. *Patent No. 2471417 of the Russian Federation. The method of diagnosis of muscular-articular dysfunction of the dentoalveolar system. Application No. 2011135719, August 22, 2011. The bulletin №1, 10.01.2013.*

Received 01.05.17

Accepted 20.07.17

Сведения об авторах:

Войтяцкая И.В. — к.м.н., доцент кафедры ортопедической стоматологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: alexplusirina@mail.ru

Цимбалистов А.В. — д.м.н., профессор, декан стоматологического факультета Белгородского Государственного национального исследовательского университета, Белгород, Россия

About authors:

Voityatzkaya I.V. — MD, PhD, Associate Professor of the Department of Orthopedic Dentistry, FSBEI I.I. Mechnikov's N-WSMU, St. Petersburg, Russia; e-mail: alexplusirina@mail.ru

Tzimbalistov A.V. — MD, PhD, professor, Dean of the Faculty of Dentistry, Belgorod state national research university, Belgorod, Russia

Рецензия на статью

«СИНДРОМ СНИЖЕННОГО ПРИКУСА» И.В. Войтяцкая, А.В. Цимбалистов

Проблема уменьшения межальвеолярного расстояния (МАР), являются одной из актуальных проблем в клинике ортопедической стоматологии. У лиц в возрасте от 35 до 60 лет распространенность этого патологического состояния превышает 85%. Отсутствие единого методического подхода к диагностике и лечению больных с признаками сниженного прикуса затрудняет планирование лечебных мероприятий и профилактику развития данного патологического состояния.

На основании данных, изложенных в статье, предложен диагностический комплекс для интегральной оценки морфофункциональных связей жевательного аппарата и организма больных с «синдромом сниженного прикуса». Выявлены морфологические, клинические и функциональные проявления, позволяющие охарактеризовать «синдром сниженного прикуса» с позиций этапов развития заболевания и степени его тяжести, что имеет значение для выбора оптимального комплекса методов эффективного лечения. Установлены механизмы формирования «синдрома сниженного прикуса», развивающегося вследствие уменьшения межальвеолярного расстояния и возникающего на фоне основных стоматологических заболеваний. Определено влияние уменьшения межальвеолярного расстояния на состояние церебральной гемодинамики, микроциркуляции в слизистой оболочке полости рта, функций зрительного анализатора и равновесия. Разработаны схемы лечения и медицинской реабилитации больных с «синдромом сниженного прикуса» различной степени тяжести.

Таким образом, тематика статьи актуальна, имеет научно-практический интерес для врачей-стоматологов челюстно-лицевых хирургов и рекомендуется к печати в журнал «Голова и шея».

Review on the article

REDUCED OCCLUSION SYNDROME BY I.V. Voityatzkaya, A.V. Tsimbalistov

The problem of interalveolar distance (IAD) reduction of is one of the urgent problems in the clinic of orthopedic dentistry. In persons aged 35 to 60 years the prevalence of this pathology exceeds 85%. The absence of a single methodological approach to diagnosis and treatment of patients with signs of reduced bite makes it difficult to plan treatment activities and prevent the development of this pathology.

Based on the data presented in the article, the diagnostic complex for the integrated evaluation of morphofunctional connections of the chewing apparatus and the organism of patients with "reduced bite syndrome" is proposed. Morphological, clinical and functional manifestations that allow characterizing the "reduced bite syndrome" from the standpoint of the disease development stages and the degree of its severity are revealed, which is important for choosing the optimal sequence of effective treatment methods. The mechanisms of the "reduced bite syndrome" formation, which develops as a result of a decrease in the interalveolar distance and which arises against the background of the basic dental diseases, are established. The influence of a decrease in the interalveolar distance on the state of cerebral hemodynamics, microcirculation in the oral mucosa, the functions of the visual analyzer and balance is determined. The schemes of treatment and medical rehabilitation of patients with "reduced bite syndrome" of varying severity are developed.

ХИРУРГИЯ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОГО ДИССЕМИНИРОВАННОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ОСЛОЖНЕННОГО ОПУХОЛЕВЫМ СТЕНОЗОМ ТРАХЕИ

Д.В. Базаров¹, А.А. Печетов², А.Ю. Григорчук¹, М.А. Выжигина¹, В.В. Никода¹, К.О. Абдумуратов¹, Р.Д. Шарипжанова¹, Е.А. Епифанцев¹, Э.В. Боранов¹, А.А. Кавочкин¹, Д.Г. Кабаков¹

¹ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Россия

²Институт хирургии им. А.В. Вишневского, отделение торакальной хирургии, Москва, Россия

Контакты: Базаров Дмитрий Владимирович – e-mail: dbazarov@rambler.ru

SURGERY OF LOCALLY ADVANCED AND DISSEMINATED THYROID CANCER COMPLICATED BY TUMOROUS TRACHEA STENOSIS

D.V. Bazarov¹, A.A. Pechetov², A.Yu. Grigorchuk¹, M.A. Vyzhigina¹, V.V. Nikoda¹, K.O. Abdumuradov¹, R.D. Sharipzhanova¹, E.A. Epifantsev¹, E.V. Boranov¹, A.A. Kavochkin¹, D.G. Kabakov¹

¹FSBSU Russian scientific surgical center named after acad. B.V. Petrovsky, Moscow, Russia

²A.V. Vishnevsky Institute of surgery, department of thoracic surgery, Moscow, Russia

Contacts: Dmitry Bazarov – e-mail: dbazarov@rambler.ru

Местно-распространенный рак щитовидной железы (РЩЖ) в структуре злокачественных опухолей ЩЖ, по оценкам разных авторов, встречается в 8–25% случаев. Известно, что хирургическое лечение пациентов с дифференцированным РЩЖ сопровождается удовлетворительной для онкопатологии 10-летней выживаемостью на уровне 80%. В то же время у пациентов с местно-распространенным и диссеминированным раком ЩЖ показатели 10-летней выживаемости после операций составляют не более 60%. В доступной литературе мы не нашли публикаций, посвященных успешному лечению больных местно-распространенным и диссеминированным РЩЖ с опухолевым субкомпенсированным стенозом трахеи и метастатическим разрушением рукоятки грудины. В связи с этим в данной работе мы хотим представить стратегию лечения на примере пациента 56 лет, которому выполнена расширенная комбинированная операция: цервикостернотомия, тиреоидэктомия, медиастинальная и шейная лимфодиссекция, резекция рукоятки грудины, металлоостеосинтез и торакомиопластика передней грудной стенки, резекция шейного и грудного отделов трахеи, трахеопластика с введением Т-образной трубки.

Ключевые слова: комбинированная операция, местно-распространенный диссеминированный рак щитовидной железы, опухолевый стеноз трахеи, резекция трахеи, расширенная тиреоидэктомия.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Для цитирования: Базаров Д.В., Печетов А.А., Григорчук А.Ю., Выжигина М.А., Никода В.В., Абдумуратов К.О., Шарипжанова Р.Д., Епифанцев Е.А., Боранов Э.В., Кавочкин А.А., Кабаков Д.Г. Хирургия местно-распространенного диссеминированного рака щитовидной железы, осложненного опухолевым стенозом трахеи. Голова и шея. Head & neck. Russian Journal. 2017;3:51–57.

ABSTRACT

Locally advanced thyroid cancer (TC) occurs in 8-25% of cases among all thyroid tumors, according to different authors data. It is known that surgical treatment of patients with well differentiated thyroid cancer is accompanied by 10-year survival rate about 80% which is considered satisfactory for cancer patients. At the same time, in patients with locally advanced and disseminated thyroid cancer, 10-year survival rates after surgery are no more than 60%. However, we did not find publications on successful treatment of such patients with locally advanced and disseminated thyroid cancer with subcompensated tumorous stenosis of the trachea and metastatic destruction of sternum arm in the available literature. In this regard, in the following article, we want to present a reasonable treatment strategy based on the clinical case of a 56-year-old patient who underwent an extended combined surgery: cervicosternotomy, thyroidectomy, mediastinal and cervical lymphodissection, resection of the sternum, metalloosteosynthesis and thoracomioplasty of the anterior thoracic wall, resection of the cervical and thoracic trachea, tracheoplasty with the insertion of a T-shaped tube.

Key words: combined surgery, locally advanced and disseminated thyroid cancer, tumorous trachea stenosis, resection of trachea, extended thyroidectomy.

Authors declare no conflict of interests for this article. For citations: Bazarov D.V., Pechetov A.A., Grigorchuk A.Yu., Vyzhigina M.A., Nikoda V.V., Abdumuradov K.O., Sharipzhanova R.D., Epifantsev E.A., Boranov E.V., Kavochkin A.A., Kabakov D.G. Surgery of locally advanced and disseminated thyroid cancer complicated by tumorous trachea stenosis. Reduced occlusion syndrom. Golova I Sheya. Head & neck. Russian Journal. 2017;3:51–57 (in Russian).

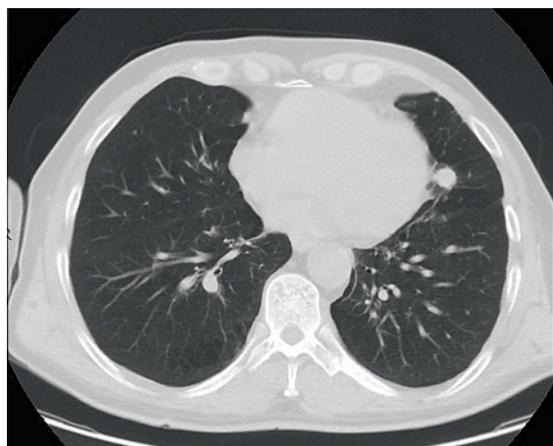


Рис. 1а. МСКТ грудной клетки 6-го А. Метастаз РЩЖ в верхней доле левого легкого

Fig. 1a. Multispiral computed tomography (MSCT) of a patient A. TC metastasis in upper lobe of left lung

Актуальность

По данным литературы, местно-распространенный рак щитовидной железы (РЩЖ) в структуре злокачественных опухолей щитовидной железы (ЩЖ), по оценкам разных авторов, встречается в 8–25% случаев [1–3]. У больных местно-распространенным РЩЖ выявляют опухолевую инфильтрацию окружающих жизненно важных анатомических структур шеи и верхнего средостения, а также обширное лимфогенное распространение с метастатическим поражением лимфатических узлов средостения и шеи с обеих сторон [4].

Известно, что хирургическое лечение пациентов с дифференцированным РЩЖ сопровождается удовлетворительной для онкопатологии 10-летней выживаемостью на уровне 80% [5]. В то же время у пациентов с местно-распространенным и диссеминированным РЩЖ показатели 10-летней выживаемости после операций составляют не более 60% [6–8]. Причину видим в том, что у ряда пациентов с опухолью ЩЖ, врастающей в трахею, гортань, пищевод, клетчатку шеи, операция в силу ряда обстоятельств не всегда выполняется в объеме R0, что в будущем является причиной рецидива. Проведение радиойодтерапии у таких больных малоэффективно и носит паллиативный характер. Основными причинами летальности у пациентов с запущенными стадиями РЩЖ являются декомпенсированный опухолевый стеноз трахеи, развитие опухолевого трахеопищеводного свища, фатальные кровотечения из сосудов шеи и средостения и генерализация опухолевого процесса, сопровождающаяся отдаленными метастазами в легкие, кости и другие органы [9].

В доступной литературе мы не нашли публикаций, посвященных успешному лечению больных местно-распространенным и диссеминированным РЩЖ с опухолевым субкомпенсированным стенозом трахеи и метастатическим разрушением рукоятки грудины. В качестве примера приводим данное клиническое наблюдение.

Цель работы: обосновать возможность хирургического лечения местно-распространенного и диссеминированного РЩЖ, осложненного опухолевым стенозом трахеи и наличием отдаленных метастазов.

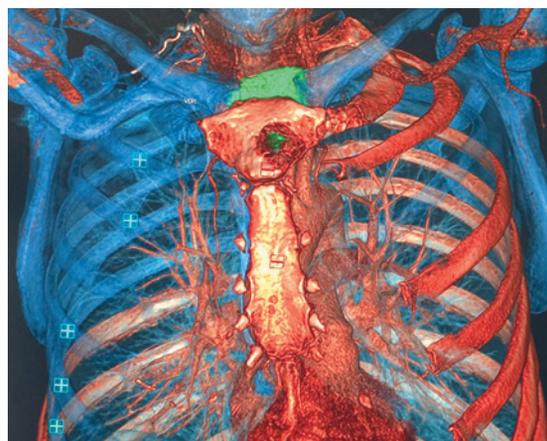


Рис. 1б. 3D реконструкция МСКТ грудной клетки 6-го А. Метастаз РЩЖ в рукоятке грудины

Fig. 1b. 3-D reconstruction chest MSCT of patient A. Metastatic lesion in sternum arm

Материалы и методы

Обследован пациент 56 лет, который поступил в клинику с жалобами на шумное затрудненное дыхание и осиплость голоса, боли в области шеи и верхней трети грудины.

Результаты исследования

Из анамнеза известно, что манифестация заболевания началась с внезапной потери голоса. Постепенно нарастало шумное затрудненное дыхание при физических нагрузках разной интенсивности. Пациент был обследован в отделении оториноларингологии по месту жительства, где выявили парез левой голосовой связки. Дальнейшее обследование выявило новообразование ЩЖ, прорастающее передне-боковую стенку шейного отдела трахеи. Верифицирован папиллярный РЩЖ. Опухоль быстро прогрессировала и привела к опухолевому стенозу трахеи и появлению стридора. По данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) мягких тканей шеи и грудной клетки с 3D реконструкцией выявлено распространенное поражение шейного и шейно-грудного отделов трахеи опухолью, подтверждено наличие метастаза в рукоятке грудины, выявлены единичные метастазы в легких (рис. 1а, 1б).

По данным фибротрехеобронхоскопии выявлен парез левой голосовой складки, опухолевая инфильтрация левой передне-боковой стенки шейного отдела трахеи на протяжении 3,5 см с переходом патологических изменений на левую полуокружность перстневидного хряща. Просвет трахеи в области опухолевой инфильтрации составлял 0,7x0,6 см, что соответствовало II ст. по классификации рубцовых стенозов трахеи, предложенной В.Д. Паршиным и соавт. [10].

Пациент обсужден на мультидисциплинарном консилиуме с привлечением врачей-радиологов и онкологов-химиотерапевтов. Рекомендовано комбинированное лечение, включая хирургию и радиойодтерапию. С учетом наличия опухолевого субкомпенсированного стеноза трахеи и высокого риска асфиксии и смерти от дыхательной недостаточности на первом этапе больной направлен на хирургическое лечение.

12.11.2014 выполнена расширенная комбинированная операция: цервикостернотомия, тиреоидэктомия, медиастинальная и шейная лимфодиссекция, резекция рукоятки грудины, металлостеосинтез и торакомиопластика передней грудной стенки, резекция шейного и грудного отделов трахеи, трахеопластика с введением Т-образной трубки (видео операции: <http://mednod.ru/spets/video/cerv-thor/redkie/43-thyr-tracheal-resection.html>).

Хирургические аспекты. Выкроены кожные лоскуты, аналогичные таковым при реконструктивных операциях на трахее (рис. 2), выполнена тотальная тиреоидэктомия с опухолью, но просвет трахеи не вскрыт до полного окончания медиастинального этапа и сведения краев грудины (рис. 3).

Произведена частичная продольно-поперечная стернотомия, иссечена рукоятка грудины (рис. 4а). Выполнена верхняя медиастинальная лимфодиссекция. Осуществлен металлостеосинтез грудины и торакомиопластика с использованием левой большой грудной мышцы (рис. 4б).

Грудины ушита с оставлением дренажа в загрудинном пространстве. Средостение изолировано от шеи с помощью большой грудной мышцы. После этого произведена обширная окончатая резекция передней и левой боковой стенок шейного и шейно-грудного отделов трахеи, частичная резекция перстневидного хряща, резекция левого возвратного нерва, вовлеченного в опухолевый процесс. Размеры дефекта трахеи гортани составили 5х3 см. Отсутствовала практически вся левая боковая стенка шейного отдела трахеи. Операция завершена шейной лимфодиссекцией и формированием ларинготрахеостомы путем фиксации треугольных кожных лоскутов к краям трахеоларингеального дефекта (рис. 6а). Гладкий послеоперационный период, полное приживление металлоконструкций.

Плановое гистологическое исследование операционного материала выявило прорастание фолликулярного рака в стенку трахеи (рис. 5а). В рукоятке грудины выявлено полное замещение нормальной костной ткани метастазом фолликулярного рака (рис. 5б).

После выписки из РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского пациент продолжил комбинированное лечение в специализированном онкологическом стационаре, где проведено 2 курса радиотерапии с удовлетворительной переносимостью и положительным клиническим эффектом.

При контрольном обследовании через 6 месяцев данных за местный рецидив опухоли и наличие дополнительных отдаленных метастазов не получено. Единичные метастазы в левом легком имеют признаки стабилизации и фиброзных изменений. В РНЦХ через 7 и 10 месяцев после первой операции больному по поводу обширного ларинготрахеального дефекта выполнен ряд этапных реконструктивно-пластических операций, в результате которых сформированы левая боковая и передняя стенки трахеи и гортани. Обширный дефект передней стенки трахеи и гортани устранен (рис. 6б).

В настоящее время прошло 30 месяцев после расширенной комбинированной тиреоидэктомии с окончательной резекцией трахеи, шейной и медиастинальной лимфодиссекции, резекции рукоятки грудины и ЩЖ. Отдаленных метастазов опухоли не наблюдаем. При бронхоскопии просвет трахеи и гортани в области ранее перенесенных пластических операций 1,3х1 см. Больной расценивает качество жизни как хорошее, дыхание остается свободным при любых физических нагрузках, голос остается осипшим, но достаточным для повседневной жизни и примитивной работы. Продолжается динамическое наблюдение за больным.

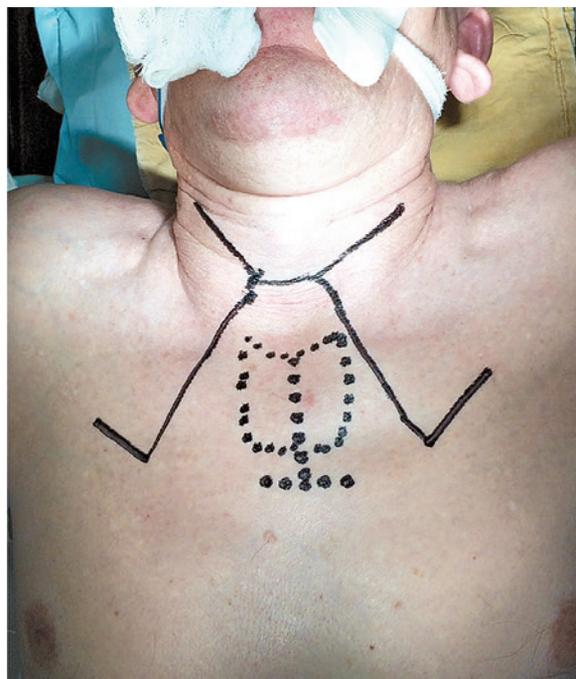


Рис. 2. Схема операционного доступа, осуществленного у пациента А. Пунктиром изображена рукоятка и частичная стернотомия
Fig. 2. Surgical approach scheme in patient A. Dotted line – sternum arm and partial sternotomy

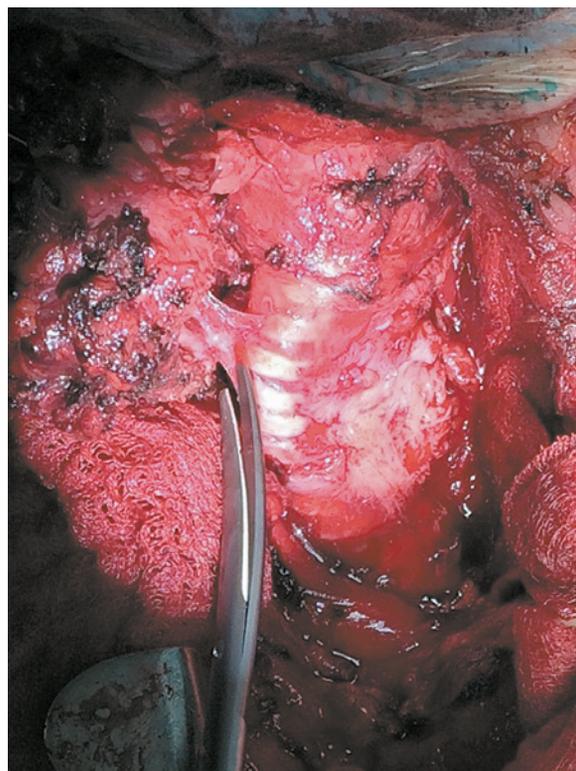


Рис. 3. Тотальное удаление ЩЖ с опухолевым узлом, оставлена площадка опухоли на трахее
Fig. 3. Total thyroidectomy with tumor base left on trachea

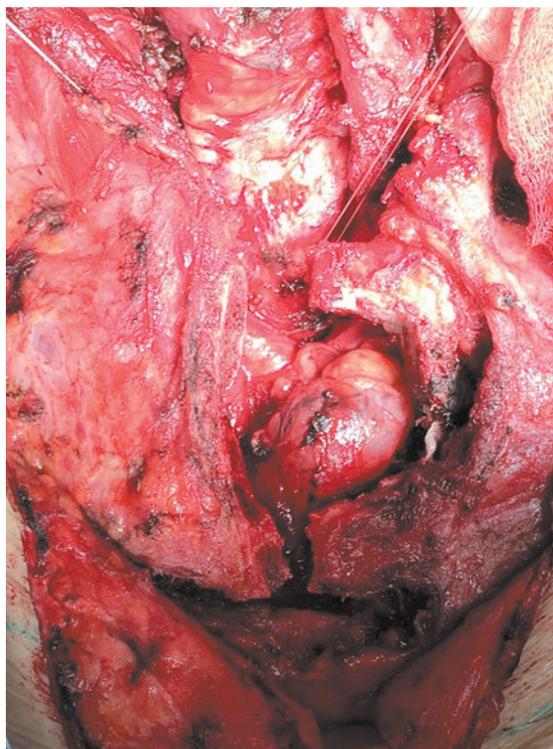


Рис. 4а. Иссечен метастаз из рукоятки грудины. Выполнена медиастинальная лимфодиссекция

Fig. 4a. Sternum arm lesion resected. Mediastinal lymphodissection performed



Рис. 4б. Металлостеосинтез грудины с последующей торакомиопластикой передней грудной стенки

Fig. 4b. Metallosteosynthesis of the sternum followed by thoracomyoplasty of the anterior thoracic wall

Обсуждение

Хирургическое лечение пациентов с местно-распространенными опухолями ЩЖ, врастающими в жизненно-важные органы и структуры шеи, остается трудной проблемой современной онкохирургии, поскольку все эти пациенты имеют мультиорганное поражение, иными словами, такая патология находится на стыке специальностей [5, 11]. На наш взгляд, такие больные нуждаются в мультидисциплинарном подходе к подготовке

и планированию операции. Очень важным звеном считаем эндоскопическую диагностику, которая позволяет, во-первых, оценить проходимость дыхательных путей, во-вторых, выполнить эндоскопическое бужирование трахеи и интубацию дыхательных путей перед операцией. В-третьих, эндоскопическое исследование пищевода с эндосонографией помогает уточнить состояние стенки пищевода при подозрении на опухолевую инвазию. Эти новые данные могут существенно расширить границы резекции и увеличить объем операции путем дополнительного выпол-

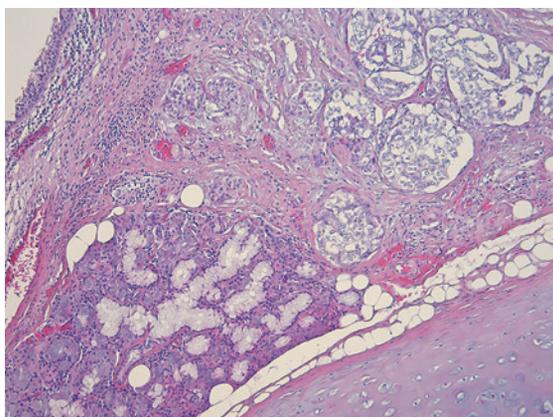


Рис. 5а. Прорастание фолликулярного рака в стенку трахеи. X100. Гематоксилин-эозин

Fig. 5a. Follicular carcinoma invasion into trachea wall. X100. Hematoxylin-eosin

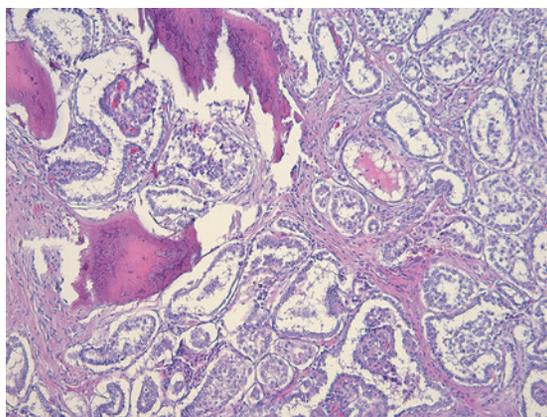


Рис. 5б. Прорастание фолликулярного рака в рукоятку грудины. X100. Гематоксилин-эозин

Fig. 5b. Follicular carcinoma invasion into sternum arm. X100. Hematoxylin-eosin



Рис. 6а. Окончательный вид пациента после первой операции. Сформирована ларинготрахеостома

Fig. 6a. Final patient's view after 1st surgery. Laryngotracheostoma formed

нения пункционной гастростомии, резекции и пластики трахеи и гортани, резекции и пластики пищевода и глотки [12, 13].

Реконструктивно-пластическая хирургия дыхательных путей остается одним из самых трудных и драматичных разделов современной медицины [14, 15]. В РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского накоплен уникальный 40-летний опыт оказания срочной и плановой эндоскопической и хирургической помощи тяжелому контингенту больных с рубцовыми стенозами трахеи и гортани. Алгоритмы оказания помощи таким больным, хирургические приемы и навыки, приобретенные во время реконструктивно-пластических операций по поводу рубцовых поражений дыхательных путей, оказались также полезными и эффективными в лечении более десяти больных с далеко зашедшими стадиями опухолей ЩЖ с врастанием в трахею и гортань, осложненными опухолевыми стенозами трахеи.

В данном клиническом случае самая первая операция преследовала 3 цели: 1 – удаление ЩЖ с опухолевым узлом с резекцией пораженной стенки трахеи и гортани в пределах здоровых тканей, резекцию рукоятки грудины; 2 – восстановление просвета дыхательных путей и подготовку к последующим реконструктивно-пластическим операциям на трахее и гортани; 3 – восстановление целостности грудины и передней грудной стенки в виде полноценной торакомиопластики с использованием металлических конструкции и местных тканей.

Выполнение циркулярной резекции данному больному, по нашему мнению, не представлялось возможным ввиду распространенности опухолевого процесса с вовлечением гортани, поражения одного из возвратных нервов, высокого риска повреждения или отека второго возвратного гортанного нерва и возникновения тяжелых дыхательных расстройств в послеоперационном периоде. Трахеоларингопластика в подобных высоко рискованных случаях представляется нам простой, надежной,



Рис. 6б. Окончательный вид после пациента через 30 месяцев после первой операции. Ларинготрахеостома устранена

Fig. 6b. Final patient's view 30 months after 1st surgery. Laryngotracheostoma removed.

хорошо себя зарекомендовавшей операцией. Кроме того, через дефект трахеи в течение нескольких месяцев можно легко осуществлять наблюдение за местными тканями и выполнять биопсию подозрительных участков слизистой оболочки.

Кроме выраженных местных изменений со стороны опухоли у нашего пациента были единичные метастазы в левом легком. Поэтому нашей целью и задачей были ранняя активизация, быстрая реабилитация и выписка больного с целью перевода в специализированный онкологический стационар для более раннего начала адъювантной радиотерапии. Благодаря высокой степени междисциплинарного взаимодействия, принятого в РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского, удалось провести пациента через гладкий послеоперационный период. Он был выписан на 14-й день после операции и уже через 1 месяц после операции начата радиотерапия. Это, несомненно, также сыграло большую роль в эффективности всего протокола лечения.

В настоящее время остается дискуссионным вопрос по тактике хирургического лечения пациентов с РЩЖ с вовлечением трахеи и гортани в опухолевый процесс, по-видимому, это обусловлено невысокой частотой встречаемости подобных случаев. Мы также видим причину в том, что большинству больных с таким осложненным и драматичным течением РЩЖ, скорее всего, отказывают в выполнении радикальных операций, либо производят R1-R2 резекции с оставлением фрагментов опухоли на стенках трахеи, обрекая больных на рецидив рака и неминуемый стеноз дыхательных путей. В литературе имеются публикации из отдельных ведущих клиник, в которых накоплен существенный опыт расширенных комбинированных операций при РЩЖ. По их данным, только агрессивная хирургическая тактика с широким иссечением трахеальной стенки, окружающей клетчатки и лимфодиссекция могут обеспечить оптимальную отдаленную 5- и 10-летнюю выживаемость [1, 11].

Заключение

Данное клиническое наблюдение свидетельствует о том, что у больных местно-распространенным и диссеминированным РЩЖ, осложненным прорастанием в трахею и опухолевым стенозом дыхательных путей, возможен комбинированный подход к лечению, включающий в себя расширенные комбинированные и реконструктивно-пластические операции, адьювантную химиотерапию и радиойодтерапию. Подобное лечение целесообразно и безопасно проводить в условиях многопрофильных или специализированных онкологических хирургических стационаров, имеющих в своем составе мультидисциплинарную команду с возможностями безупречной периоперационной диагностической и оперативной эндоскопии и обладающую опытом резекционных и реконструктивно-пластических вмешательств на органах шеи и грудной клетки, дыхательных путях и пищеводе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Хвостовой В.В., Сычев М.Д., Киселев И.Л. и др. Расширенные и комбинированные операции в лечении местнораспространенного рака щитовидной железы. *Российский онкологический журнал*. 2012;1.
2. McCaffrey T.V., Bergstralh E.J., Hay I.D. Locally invasive papillary thyroid carcinoma: 1940–1990. *Head & neck*. 1994;16(2):165–172.
3. McCaffrey J.C. Aerodigestive Tract Invasion by Well-Differentiated Thyroid Carcinoma: Diagnosis, Management, Prognosis, and Biology. *The Laryngoscope*. 2006;116(1):1–11.
4. Dralle H., B.M., Machens A., Gimm O. *Textbook of endocrine surgery*. 2-nd. Philadelphia. 2005. p. 318–333.
5. Nakao K., Kurozumi K., Nakahara M., Kido T. Resection and reconstruction of the airway in patients with advanced thyroid cancer. *World journal of surgery*. 2004;28(12):1204–1206.
6. Lee J., Soh E.Y. Differentiated thyroid carcinoma presenting with distant metastasis at initial diagnosis: clinical outcomes and prognostic factors. *Ann. surgery*. 2010;251(1):114–119.
7. Kowalski L.P., Filho J.G. Results of the treatment of locally invasive thyroid carcinoma. *Head & neck*. 2002;24(4):340–344.
8. Багатурия Г.О., Романчишен А.Ф. Паллиативные операции при местно-распространенном раке щитовидной железы. *Педиатр*. 2015;6(3).
9. McConahey M.W., Hay I.D., Woolner L.B., et al. Papillary thyroid cancer treated at the Mayo Clinic, 1946 through 1970: initial manifestations, pathologic findings, therapy, and outcome. *Mayo Clinic. Proceedings*. Elsevier. 1986;61(12):978–996.
10. Паршин В.Д., Русаков М.А. О классификации рубцовых стенозов трахеи. *Сборник тезисов*. 2004. С. 242–244.
11. Musholt T.J., Musholt P.B., Behrend M., et al. Invasive differentiated thyroid carcinoma: tracheal resection and reconstruction procedures in the hands of the endocrine surgeon. *Surgery*. 1999;126(6):1078–1088.
12. Jalil A.A., Elkhatib F.A., Mahayni A.A., Alkhatib A.A. Primary papillary thyroid carcinoma diagnosed by using endoscopic ultrasound with fine needle aspiration. *Clin. endoscopy*. 2014;47(4):350.
13. Koike E., Yamashita H., Noguchi S., et al. Bronchoscopic diagnosis of thyroid cancer with laryngotracheal invasion. *Archives of Surgery*. 2001;136(10):1185–1189.
14. Зенгер В.Г., Наседкин А.Н., Паршин В.Д. Хирургия поврежденных гортани и трахеи. М., 2007.
15. Grillo H.C., Mathisen D.J. Surgical management of tracheal strictures. *Surg. Clin. North Am*. 1988;68(3):511–524.
1. Khvostovaya V.V., Sichev M.D., Kiselev I.L., et al. *Rashirennie i kombinirovannye operacii v lechenii mestnorasprostrannogo raka shitovidnoy gelezi*. Rossiiskii onkologicheskii gurnal. 2012;1.
2. McCaffrey T.V., Bergstralh E.J., Hay I.D. *Locally invasive papillary thyroid carcinoma: 1940–1990*. Head & neck. 1994;16(2):165–172.
3. McCaffrey J.C. *Aerodigestive Tract Invasion by Well-Differentiated Thyroid Carcinoma: Diagnosis, Management, Prognosis, and Biology*. The Laryngoscope. 2006;116(1):1–11.
4. Dralle H., B.M., Machens A., Gimm O. *Textbook of endocrine surgery*. 2-nd. Philadelphia. 2005. p. 318–333.
5. Nakao K., Kurozumi K., Nakahara M., Kido T. *Resection and reconstruction of the airway in patients with advanced thyroid cancer*. World journal of surgery. 2004;28(12):1204–1206.
6. Lee J., Soh E.Y. *Differentiated thyroid carcinoma presenting with distant metastasis at initial diagnosis: clinical outcomes and prognostic factors*. Ann. surgery. 2010;251(1):114–119.
7. Kowalski L.P., Filho J.G. *Results of the treatment of locally invasive thyroid carcinoma*. Head & neck. 2002;24(4):340–344.
8. Bagaturiya GO, Romanchyshen AF *Palliative surgery for locally advanced thyroid cancer*. Pediatrician. 2015; 6 (3).
9. McConahey M.W., Hay I.D., Woolner L.B., et al. *Papillary thyroid cancer treated at the Mayo Clinic, 1946 through 1970: initial manifestations, pathologic findings, therapy, and outcome*. Mayo Clinic. Proceedings. Elsevier. 1986;61(12):978–996.
10. Parshin V.D., Rusakov M.A. *O klassifikatsii rubtsovykh stenozov trakhei*. Sbornik tezisov. 2004.P. 242–244.
11. Musholt T.J., Musholt P.B., Behrend M., et al. *Invasive differentiated thyroid carcinoma: tracheal resection and reconstruction procedures in the hands of the endocrine surgeon*. Surgery. 1999;126(6):1078–1088.
12. Jalil A.A., Elkhatib F.A., Mahayni A.A., Alkhatib A.A. *Primary papillary thyroid carcinoma diagnosed by using endoscopic ultrasound with fine needle aspiration*. Clin. endoscopy. 2014;47(4):350.
13. Koike E., Yamashita H., Noguchi S., et al. *Bronchoscopic diagnosis of thyroid cancer with laryngotracheal invasion*. Archives of Surgery. 2001;136(10):1185–1189.
14. Zenger V.G., Nasedkin A.N., Parshin V.D. *Khirurgiya povrezhdeniy gortani i trakhei*. M., 2007.
15. Grillo H.C., Mathisen D.J. *Surgical management of tracheal strictures*. Surg. Clin. North Am. 1988;68(3):511–524.

Received 22.06.17

Accepted 20.07.17

Сведения об авторах:

Базаров Д.В. — к.м.н., заведующий отделением торакальной хирургии Российского научного центра Хирургии им. акад. Б.В. Петровского, Москва, Россия; e-mail: dbazarov@rambler.ru

Печетов А.А. — к.м.н., заведующий отделением торакальной хирургии Института хирургии им. А.В. Вишневского, Москва, Россия

Григорчук А.Ю. — к.м.н., торакальный хирург отделения торакальной хирургии Российского научного центра Хирургии им. акад. Б.В. Петровского, Москва, Россия; e-mail: mednod@yandex.ru

Выжигина М.А. — профессор отделения анестезиологии Российского научного центра Хирургии им. акад. Б.В. Петровского, Москва, Россия
Никола В.В. — д.м.н., заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии Российского научного центра Хирургии им. акад. Б.В. Петровского, Москва, Россия

Поступила 22.06.17

Принята в печать 20.07.17

Абдумурадов К.А. — к.м.н., торакальный хирург отделения торакальной хирургии Российского научного центра Хирургии им. акад. Б.В. Петровского, Москва, Россия

Шарипжанова Р.Д. — эндоскопист отделения эндоскопии Российского научного центра Хирургии им. акад. Б.В. Петровского, Москва, Россия

Епифанцев Е.А. — ординатор отделения торакальной хирургии Российского научного центра Хирургии им. акад. Б.В. Петровского, Москва, Россия

Баранов Э.В. — аспирант отделения торакальной хирургии Российского научного центра Хирургии им. акад. Б.В. Петровского, Москва, Россия

Кавочкин А.А. — врач-анестезиолог отделения анестезиологии Российского научного центра Хирургии им. акад. Б.В. Петровского, Москва, Россия

Кабakov Д.Г. — врач-анестезиолог отделения анестезиологии Российского научного центра Хирургии им. акад. Б.В. Петровского, Москва, Россия; e-mail: docteurmma@yandex.ru

About authors:

Bazarov D.V. — MD, PhD, Head of the Department of Thoracic Surgery of acad. B.V. Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery, Moscow, Russia; e-mail: dbazarov@rambler.ru

Pechetov A.A. — MD, PhD, Head of the Department of Thoracic Surgery of the Institute of Surgery. A.V. Vishnevsky, Moscow, Russia

Grigorchuk A.Yu. — Ph.D., thoracic surgeon of the Department of Thoracic Surgery of the Russian Scientific Center of Surgery. acad. B.V. Petrovsky, Moscow, Russia; e-mail: mednod@yandex.ru

Vyzhigina M.A. — MD, PhD, Professor, Department of Anaesthesiology of the Russian Scientific Center of Surgery. Academician B.V. Petrovsky, Moscow, Russia

Nikoda V.V. — MD, PhD, head of the intensive care unit of the Russian Scientific Center of Surgery. acad. B.V. Petrovsky, Moscow, Russia

Abdumuradov K.A. — MD, Ph.D., thoracic surgeon of the Department of Thoracic Surgery, Russian Scientific Center of Surgery. acad. B.V. Petrovsky, Moscow, Russia

Sharipzhanova R.D. — endoscopist of the endoscopy department, Russian Scientific Center of Surgery named after acad. B.V. Petrovsky, Moscow, Russia

Epifantsev E.A. — medical resident of the Department of Thoracic Surgery, Russian Scientific Center of Surgery. acad. B.V. Petrovsky, Moscow, Russia

Boranos E.V. — Post-graduate of the Department of Thoracic Surgery, Russian Scientific Center of Surgery. acad. B.V. Petrovsky, Moscow, Russia

Kavochkin A.A. — Anesthesiologist of the Department of Anaesthesiology, Russian Scientific Center of Surgery. acad. B.V. Petrovsky, Moscow, Russia

Kabakov D.G. — Anesthesiologist of the Department of Anaesthesiology, Russian Scientific Center of Surgery. named after acad. B.V. Petrovsky, Moscow, Russia; e-mail: docteurmma@yandex.ru

ПРЕЦИЗИОННЫЕ МЕТАЛЛИЧЕСКИЕ КОМПЛЕКСЫ ДЛЯ ИМПЛАНТАЦИИ В ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ

И.В. Решетов, Д.С. Святославов, К.Г. Кудрин, В.А. Дуб

Кафедра онкологии и пластической хирургии ИПК ФМБА России, Москва, Россия
Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия
Контакты: Святославов Дмитрий Сергеевич – e-mail: dssvyatoslavov78@mail.ru

PRECISION METAL COMPLEXES FOR IMPLANTATION IN MAXILLO-FACIAL REGION

I.V. Reshetov, D.S. Svyatoslavov, K.G. Kudrin, V.A. Dub

*Department of Oncology and Plastic Surgery of the Federal State Medical Educational Institution of Advanced Training, Federal Medical and Biological Agency (FGBOU DPO IPK FMBA Russia), Moscow, Russia
Department of Oncology and Plastic Surgery of the Federal State Medical Educational Institution of Advanced Training, Federal Medical and Biological Agency (FGBOU DPO IPK FMBA Russia), Moscow, Russia
Contacts: Dmitry Svyatoslavov – e-mail: dssvyatoslavov78@mail.ru*

Представлен анализ литературных данных, где объектом исследования являются металлические комплексы для имплантации, синтезируемые методом инъекционного формования, горячего изостатического прессования и селективного лазерного спекания с использованием 3D-принтера. Целью работы является анализ и выбор научно-технической, нормативной, методической литературной базы по методам лечения переломов, костных дефектов, замены части кости с применением металлических комплексов для имплантации.

Ключевые слова: металлические комплексы для имплантации, селективное лазерное спекание, 3D-принтер.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Для цитирования: Решетов И.В., Святославов Д.С., Кудрин К.Г., Дуб В.А. Прецизионные металлические комплексы для имплантации в челюстно-лицевой области. Голова и шея. Head & neck. Russian Journal. 2017;3:58–64.

ABSTRACT

An analysis of the literature data is presented, where the subject of the study are metal complexes for implantation synthesized by injection molding, hot isostatic pressing and selective laser sticking with the use of 3D printer. The main aim of the work is to analyze and select a scientific, technical, normative, methodological literature base on the methods of fractures and bone defects treatment and the replacement of a part of bone with the use of metal complexes for implantation.

Key words: metal complexes for implantation, selective laser sticking, 3D printer.

Authors declare no conflict of interests for this article. For citations: Reshetov I.V., Svyatoslavov D.S., Kudrin K.G., Dub V.A. Precision metal complexes for implantation in maxillo-facial region. Golova I Sheya. Head & neck. Russian Journal. 2017;3:58–64 (in Russian).

Введение

Увеличение числа опухолей, травм, ранений челюстно-лицевой области ведет к увеличению потребности в специализированной помощи для устранения протяженных дефектов костей лицевого скелета [1–4]. У этих больных присутствуют трудности при разговоре, жевании, глотании, также страдает эстетика лица [6–9]. S.C. Ahila [5] придерживается мнения большинства исследователей, что размер и местоположение дефектов влияют на степень функциональных нарушений. В связи с этим лечебно-реабилитационные мероприятия направлены на восстановление качества жизни [10]. Как показывает анализ литературы, в челюстно-лицевых отделениях на должном уровне не обозначена роль специалистов в комплексном лечении заболеваний челюстно-лицевой области [11–15]. Операции

по устранению дефектов костных структур лицевого отдела черепа с последующей реабилитацией возвращают пациента к нормальной жизни [16].

3D-печать – краткий исторический очерк

Впервые 3D-печать описал в 1986 г. Чарльз У. Халл – исполнительный вице-президент и главный директор по технологиям компании 3D Systems. В то же время Скотт Крамп, позже основавший компанию Stratasys, выпустил первый в мире FDM-аппарат (<http://www.stratasys.com/ru>). Метод селективного лазерного спекания (SLS – Selective Laser Sintering) был разработан и запатентован в результате совместной работы доктора Карла Декарда и научного руководителя, доктора Джо Бимана в Техасском университете в Остине в середине 1980-х гг.

при поддержке Агентства по перспективным оборонным научно-исследовательским разработкам США (C.R. Deckard. Патент US 4863538 A «Method and apparatus for producing parts by selective sintering»).

Для создания изделия путем SLS на поверхность подложки наносится слой порошка, поступающий из емкости подачи, и равномерно распределяется с помощью устройства выравнивания. Включается лазер, луч которого, направляемый подвижными зеркалами и фокусирующей линзой, по сгенерированным 3D-моделям сканирует поверхность нанесенного слоя порошка и формирует первичный слой изготавливаемого объекта методом SLS. Таким образом, оказываются спеченными те области, которые соответствуют текущему срезу изделия. После завершения сканирования подвижное дно рабочей камеры опускается на толщину наносимого слоя порошка и переходит к следующему срезу изделия. При необходимости на поверхность сканирования добавляется порошок, т.к. в процессе работы он расходуется. Дойдя до верхней точки модели, процесс останавливается, платформа с готовым изделием поднимается для очистки от неиспользованного порошка. Современная SLS-технология использует порошкообразные материалы; SLS-принтеры способны работать с керамической глиной, цементом и сложными полимерами, металлическим порошком титанового сплава BT-6-4.

Металлические комплексы для имплантации (МКИ) в челюстно-лицевой хирургии

Начиная с 2000 г. компьютерные и лазерные технологии под общим названием «метод быстрого прототипирования» делают возможным получение твердых копий трехмерных образов.

Применяют 3 варианта моделирования имплантатов на платиновой модели:

- моделирование имплантата с предварительным устранением деформации с помощью взаимного перемещения;
- моделирование имплантата в проекции дефекта без перемещения;
- моделирование имплантата после выпиливания фрагмента лицевой кости.

При использовании в качестве пластического материала костных аутоаллотрансплантатов предварительно изготавливают контрольный шаблон из акриловой пластмассы на лазерном стереолитографе лабораторным способом. В экспериментальной работе на животных продемонстрированы интересные результаты по восстановлению костных дефектов альвеолярного отростка верхней челюсти с использованием керамических имплантатов, изготовленных методом объемной печати [17]. Имплантаты имеют равномерную микроархитектонику с величиной пор 120 ± 20 мкм, по форме полностью соответствуют сформированному дефектам. Остеоиндуктивные свойства обусловлены введением в состав имплантата BMP-2 (синтетический фактор роста тканей второго поколения). Полученные в работе данные показывают, что керамические материалы на основе гидроксиапатита (ГАП), изготовленные методами объемного прототипирования в комбинации с морфогенетическими белками, имеют реальные возможности применения для костной тканевой инженерии с основным преимуществом – полностью настраиваемой 3D-структурой и формой.

Анализ доступной литературы позволяет сделать вывод, что разработка новых костнопластических материалов пре-

следует 2 основные цели – оптимизацию регенерации костной ткани и восстановление костных дефектов. Очевидно, что в перспективе для восстановления костных дефектов методами 3D-прототипирования будут создаваться индивидуальные искусственные имплантаты, например керамические на основе ГАП, содержащие комбинацию факторов роста и морфогенов, например BMP и VEGF [18].

Р.Г. Надршин и Ю.А. Азарьев разработали методику индивидуального изготовления каркасной конструкции из титановой сетки для использования при направленной костной регенерации на основе применения современных компьютерных технологий (рентгеновской компьютерной томографии – КТ в сочетании с 3D-моделированием). Индивидуальная направленность разработанной методики имеет сквозной характер – от пресс формы до конструкции, пригодной для клинического применения. Разработанная методика позволила снизить травматичность хирургических вмешательств и повысить эффективность лечения [19].

J. Sun провел объективное изучение методов создания 3D фотоупругих моделей дефектов верхней челюсти [20]. Были изготовлены эпоксидные модели в соответствии с полученными силиконовыми оттисками верхнечелюстных дефектов с использованием стандартной зубной модели верхней челюсти. Соотношение эпоксидной смолы, альвеолярного отростка и силиконового каучука к модулю упругости составило 13,3:1:0,001, что близко к условиям клинической практики. Автор сделал вывод, что индивидуальная эпоксидно-оптическая модель дефектов верхней челюсти может удовлетворить критериям фотоупругости в эксперименте при дальнейшей разработке и изготовлении протезов-обтураторов.

Е.Н. Чумаченко и сотрудники МИЭМ [21] разработали компьютерные технологии планирования лечения и прогнозирования результатов реабилитации пациентов с челюстно-лицевыми дефектами и стоматологическими заболеваниями с использованием различных видов зубных протезов из традиционных и инновационных материалов, в т.ч. с опорой на стоматологические имплантаты. Предоперационное планирование хирургических вмешательств и имплантатов, применяемых для устранения дефектов костей лицевого черепа и фиксации остеотомированных фрагментов и трансплантатов, позволяет не только улучшить результаты оперативного лечения, но и сократить сроки послеоперационной реабилитации пациентов.

К настоящему времени основным методом создания полимерных копий компьютерных образов служит лазерная стереолитография – технология послойного изготовления трехмерных объектов из жидких фотополимеризующихся композиций, в частности моделей черепа конкретного пациента (рис. 1–3). Текущие и будущие тенденции применения трехмерной 3D-печати в челюстно-лицевой хирургии позволяют проводить виртуальное построение больших по размеру дефектов. Обычно используют данные КТ для создания трехмерных моделей из цифровых объектов путем осаждения слоев в трехмерные структуры. Данная методика позволяет с высокой степенью точности производить планирование хирургических вмешательств, а также реконструкцию протезов. Методика открывает новое направление в реконструкции лицевого скелета при устранении его дефектов с использованием, в частности титановых эндопротезов с пористой поверхностью [22, 23] – Metal Coating of Light Cured RP Materials – Current Research.

Костные имплантаты также изготавливаются методом SLS из нитинола (сплав титана – Ti-44+ и никеля – Ni-63) – высоко-

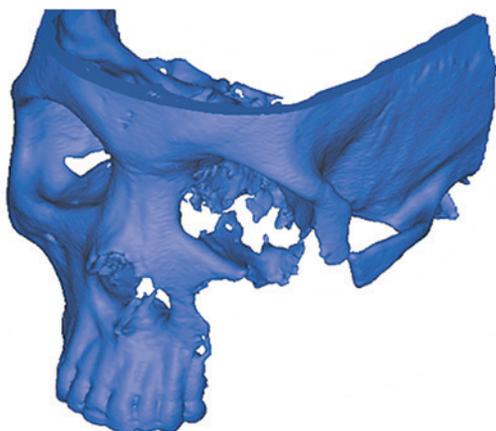


Рис. 1. Моделирование верхнего отдела скелета черепа
Fig. 1. Upper skull modelling



Рис. 2. Моделирование имплантата
Fig. 2. Implant modelling

прочного материала, напоминающего по своему биохимическому составу костную ткань. Имплантационный материал со сквозной пористостью назван никелид титан, его пористая структура идентична костной ткани, размеры пор от 50 до 1000 мкм, пористость 40–70%. Традиционно данные изделия производятся методом точного литья, различного рода обработки металлов, резанием и т.д. [24] (рис. 8).

Перспективным методом получения имплантатов является способ с использованием порошковой металлургии. Традиционными технологиями для производства таких имплантатов являются прессование, спекание, горячее изостатическое прессование (HIP – hot isostatic pressing), штамповка спеченных порошковых заготовок. Так, в работе D.O. Allan, Won Gyu Choi, P.J. Keller и соавт. приведены методы получения имплантатов тела позвонков из порошков титана и тантала. Поверхность титановых имплантатов гладкая, сами имплантаты плотные, а поверхность танталовых шероховатая, имплантаты пористые. Физические и механические свойства таких имплантатов приведены в таблице [25].

Авторы работы [26] предложили комбинированную конструкцию внутрикостной пластинки. Пористый элемент получен из порошка титана марки ТПП по технологии холодного двухстороннего прессования, а компактная часть конструкции изготовлена из сплава марки ВТ1-0. Комбинированную структуру спекали в вакууме. Исследования показали, что вокруг

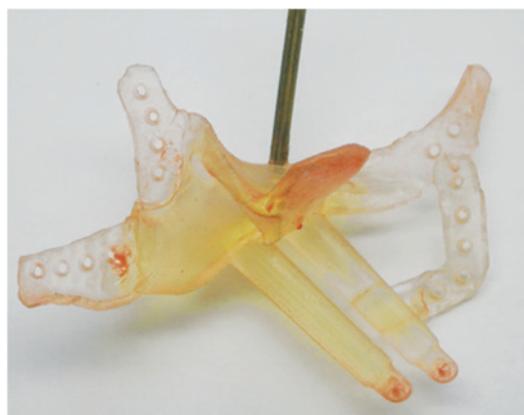


Рис. 3. Стереолитографическая модель имплантата
Fig.3. Stereolithographic model of the implant

имплантата образуется костная ткань, которая активно проникает вглубь него, создавая тем самым биологическую фиксацию имплантата. Одним из популярных методов получения пористых покрытий являются разновидности газотермического (плазменное или газопламенное высокоскоростное) напыления порошков титана или титановых сплавов на поверхность имплантат [27].

Для модификации поверхности имплантатов путем нанесения пористых слоев также пользуются плазменно-искровое спекание [28], которое отечественные авторы называют электроимпульс-

Таблица. Физические и механические свойства имплантатов
Table. Physical and mechanical properties of implants

Параметры <i>Parameters</i>	Титановые <i>Titanic</i>	Танталовые <i>Tantalic</i>
Пористость, % <i>Sponginess</i>	0	80
Размеры пор, мкм <i>Pore size</i>	0	520–850
Объем, мл <i>Volume, ml</i>	0,81	1,12
Масса, г <i>Weght, g</i>	3,13	3,13
Плотность, г/мл <i>Density, g/ml</i>	3,86	2,79
Размеры, мм <i>Size, mm</i>	14x14x7	14x14x8

ным [29], постольку процесс ведется при приложении небольшого давления и кратковременного (10^{-7} – 10^{-4} сек) импульса тока высокой плотности (10^5 – 10^6 кА/м²). В имплантате в качестве материала авторы работы [28] использовали сферический порошок технически чистого титана или титанового сплава Ti-6 Al-4V.

Для замещения крупных костных дефектов используют естественный ячеистый материал коралл, аналогом которого является ячеистые керамические материалы на основе оксида алюминия и оксида циркония. Ряд авторов [30, 31, 32] предложили использовать для изготовления имплантатов высокопористый ячеистый материал с различными типами структур, полученный методами порошковой металлургии, т.к. этот материал в отличие от компактного титана имеет структуру, подобную структуре кости.

Автор работы [33] также описывает имплантаты со структурой, сходной со структурой кости – трабекулярной. Микроструктура имплантатов состоит из ячеистого стеклообразного углерода, покрытого посредством напыления в вакууме танталом (99% тантал и 1% углерод). Полученные имплантаты имеют пористость 80,9% размер пор 527 ± 27 мкм, среднюю толщину балок 122 ± 6 мкм.

Следует отметить, что одной из главных проблем, касающихся применения металлических имплантатов в ортопедической хирургии, является несоответствие модуля упругости кости и имплантата. Модуль Юнга металлических материалов в 10 раз выше, чем у костной ткани, что замедляет реконструкцию и заживление костной ткани. Одним из способов смягчить проблему является снижение модуля упругости имплантата. Для решения проблемы авторы предлагают использовать титановый сплав с содержанием азота, который при пористости 29% имеет модуль упругости, сходный с модулем упругости кости [34].

Новыми методами в технологии получения имплантатов различного назначения являются разработанные в последнее время методы инъекционного формования (MIM – metal powder injection molding), HIP и SLS, которые позволили освоить массовый выпуск недорогих деталей имплантатов нового поколения – корпуса искусственных клапанов сердца, деталей «брекет»-систем коррекции зубов, режущих элементов и захватов эндоскопов и т.п., имеющих сложную форму и точные размеры [35, 36, 37].

Так, авторы работы [38] описывают порошковые материалы, пригодные для производства компонентов медицинских имплантатов, в т.ч. методом MIM. Технология MIM используется также для производства микродеталей и целостных микросистем из одного и нескольких материалов [39], дентальных и ортопедических имплантатов из порошка титана и титановых сплавов, искусственных клапанов сердца.

Технология SLS [40] в последнее время широко применяется для получения индивидуальных имплантатов, обладающих достаточной механической прочностью, биосовместимостью и замещающих значительные фрагменты костей черепа челюсти. Авторы работы [41] разработали способ изготовления медицинских имплантатов из биосовместимых материалов методом SLS, отличающийся тем, что с целью повышения биосовместимости в исходную смесь никелид титана добавляют гидроксиапатит, (акрилат).

В работе [42] предлагается технология SLS, применяемая для производства тазобедренных протезов. Технология лазерного синтеза объемных изделий позволяет вести скоростное изготовление из порошковых материалов точных, биосовместимых, пористых медицинских имплантатов.



Рис. 4. Модель имплантата

Fig. 4. Implant model



Рис. 5. Установка модели имплантата на модель скелета черепа

Fig. 5. Insertion of the implant model on the skull model



Рис. 6. Изготовленный имплантат

Fig. 6. Implant fabricated

Заключение

Проведенный в статье анализ литературы приводит к следующим выводам:

- 1) для создания имплантатов используются материалы из порошков металлов и керамики;
- 2) разработаны технологии MIM, HIP и SLS для массового выпуска некоторых деталей нового поколения;



Рис. 7. Проверка установки (фиксации) имплантата на модель скелета черепа: общий вид

Fig. 7. Checking the installation (fixation) of the implant on the skull: a general view



Рис. 8. Имплантат из никелида

Fig. 8. Nickelide implant

3) планирование операции заключается в оценке характера, вида и размеров дефектов, а также состояния окружающих тканей по пластиковой модели черепа в масштабе 1:1;

4) синтезируемые МКИ по сравнению с ауто-, алло-, ксено- и синтетическими (на основе солей кальция) трансплантатами, созданные методом SLS с использованием 3D-принтера, содержат ряд преимуществ:

- позволяют одновременно изготовить челюстно-лицевой протез с опорой на дентальные имплантаты;
- позволяют получить материал, необходимый по размеру (объему) и количеству, без операции (забора аутокости);
- обеспечивают остеоинтеграцию за счет пористой структуры МКИ;
- при их применении отсутствует риск передачи от донора к реципиенту различных заболеваний бактериальной или вирусной этиологии, а также реакции гистонесовместимости и хронического гранулематозного воспаления;
- снижена стоимость трансплантатов, т.к. нет необходимости хранить МКИ в условиях специализированного донорского

костного банка, что доступно только очень крупным медицинским учреждениям.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации, субсидия на реализацию комплексных проектов по созданию высокотехнологического производства в рамках реализации постановления Правительства Российской Федерации от 9 апреля 2010 г. № 218, очередь 8 по теме «Создание высокотехнологического цифрового производства прецизионных металлических комплексов для имплантации на базе аддитивных технологий», номер соглашения 03.G25.31.0234 от 03.03.2017.

ЛИТЕРАТУРА

- 1 Асиятилов А.Х., Ордашев Х.А., Шахбанова А.К., Минкаилова С.Р. Особенности травматизма челюстно-лицевой области в Республике Дагестан. В кн.: Актуальные вопросы челюстно-лицевой хирургии и стоматологии: Сборник научных трудов. СПб., 2004. С.15–16.
- 2 Грачев И.Ф. Оптимизация планирования ортопедической стоматологической помощи больным с челюстно-лицевыми дефектами в современных условиях (на примере Орловской области). Дисс. канд. мед. наук. М., 2008.
- 3 Макаревич А.А. Качество жизни челюстно-лицевых онкологических больных после ортопедической стоматологической реабилитации. Дисс. канд. мед. наук. М., 2009.
- 4 Кравцов Д.В. Клинико-микробиологическое обоснование и оценка эффективности применения зубочелюстных протезов-обтураторов из различных конструкционных материалов. Дисс. канд. мед. наук. М., 2012.
- 5 Ahila S.C., Anitha K.V., Thulasigam C. Comparison of obturator design for acquired maxillary defect in completely edentulous patients. *Indian J. Dent. Res.* 2011;22:161–163.
- 6 Янушевич О.О., Чумаченко Е.Н., Арутюнов С.Д., Лебедеко И.Ю., Лосев Ф.Ф., Мальгинов Н.Н., Игнатъева Д.Н. Компьютерное моделирование, прогноз и анализ эффективности использования стоматологических кап. *Рос. стоматол. журн.* 2010;3:16–19.
- 7 Leles C.R., et al. Implant-Supported Obturator Overdenture for Extensive Maxillary Resection Patient: A Clinical Report. *J. Prosth.* 2010;19:240–244.
- 8 Moizan H., Meningaud J.P., Gumelli B., Herve C. Head and neck cancer committee. Committee on cancer of the upper aerodigestive tract and survey on buccodental aspects. *Report of 164 teams. Rev. Stomatol. Chir. Maxillofac. Surg.* 2003;104:5–9.
- 9 Соколова Е.Т., Баранская Л.Т. Клинико-психологические основания эффективности эстетической хирургии. *Социальная и клиническая психиатрия.* 2007;3:26–33.
- 10 Sharma A.B., Beumer J.3. rd. Reconstruction of maxillary defects: The case for prosthetic rehabilitation. *J. Oral. Maxillofac. Surg.* 2005; 63:1770–1773.
- 11 Безруков В.М., Григорьянц Л.А., Зуев В.П., Панкратов А.С. Оперативное лечение кист челюстей с использованием гидроксипатита ультравысокой дисперсности. *Стоматология.* 1998;1:31–35.
- 12 Трезубов В.Н. Протезирование после операций на челюстях. *Сборник научных трудов «Современные проблемы стоматологии».* М., 1999. С. 235–236.
- 13 Трезубов В.Н., Щербаков А.С., Мишнев Л.М. Ортопедическая стоматология (факультетский курс). Учебник для студентов мед. вузов. Под ред. В.Н. Трезубова. 8-е изд., перераб. и доп. СПб., 2010. 656 с.: ил.

- 14 Cimpan M.R. *Glutathione Protects against Cell Death Induced by Autopolymerized Resins*. *Dental Materials*. 2006;2. Brisbane Convention & Exhibition
- 15 Neligan P.C., Lipa J.E. *Perforator flaps in head and neck reconstruction*. *Semin. Plast. Surg.* 2006;20:2:56–63.
- 16 Tirelli G., Rizzo R., Biasotto M., Di Lenarda R., et al. *Obturator prostheses following palatal resection: clinical cases*. *Acta. Otorhinolaryngol. Ital.* 2010;30(1):33–39.
- 17 Филатова А.С., Ломакин М.В., Соловьевский И.И. *Совершенствование хирургического этапа устранения дефектов и деформаций альвеолярной костной ткани челюстей. Челюстно-лицевая хирургия и хирургическая стоматология*. 2011;1:27–28.
- 18 Chiapasco M., Biglioli F., Auteliano L. *Clinical outcome of dental implants placed in fibula-free flaps used for the reconstruction of maxillo-mandibular defects following ablation for tumors or osteoradionecrosis*. *Clin. Oral. Impl. Res.* 2006;17:220–228.
- 19 Басин Е.М., Медведев Ю.А. и др. *Реконструктивно-восстановительные операции у лиц с наркотической зависимостью от дезморфина. Тезисы 3-го Национального конгресса «Пластическая хирургия»*. М., 2013. С. 132–133.
- 20 Sun J., Hong L.-f., Xia Y.-p., Jiao T. *Design and fabrication of 3D photoelastic model of unilateral maxillary defects*. *J. Med. Biomech.* 2009;1:53–57.
- 21 Чумаченко Е.Н. *Анализ, разработка и оптимизация инновационных технологий, систем и процессов*. *Вестник РАН*. 2011;2:35–41.
- 22 Chiapasco M., Biglioli F., Auteliano L. *Clinical outcome of dental implants placed in fibula-free flaps used for the reconstruction of maxillo-mandibular defects following ablation for tumors or osteoradionecrosis*. *Clin. Oral. Impl. Res.* 2006;17:220–228.
- 23 Шашмурина В.Р., Чумаченко Е.Н., Олесева В.Н. *Принципы математического моделирования взаимодействия структур костной ткани нижней челюсти с полными съемными протезами, опирающимися на внутрикостные имплантаты*. *Стоматология*. 2008;1:49–56.
- 24 Савич В.В., Киселев М.Г. Воронович А.Н., *Современные материалы хирургических имплантатов и инструментов*. 2-е изд. перераб. и дополненное. Минск, 2004. 104 с.
- 25 Allan D.O., Won Гуи Choi, Keller P.J., et al. *The Radiographic and imaging characteristics of porous tantalum implants within the human cervical spine*. *Spine*. 1998;23(11):1245–1248.
- 26 Сметкин А.А., Ярмонов А.Н., Конюхова С.Г. *Порошковые материалы на основе титана в дентальной имплантологии. Новые материалы и технологии: порошковая металлургия, композиционные материалы, защитные покрытия*. 5-я Международная научная конференция. Минск, 18–19.09.2002. *Материалы докладов*. Минск, 2002. С. 30–31.
- 27 Калина В.И., Парамонов В.А. *Структура и механические свойства 3-мерных капиллярно-пористых титановых покрытий*. *Физика и химия*. 2002;6:37–41.
- 28 Kon M., Hirakata L.M., Asaoka K. *Porous Ti-6Al-4V alloy fabricated by spark plasma sintering for biomimetic surface modification*. *Wiley Periodicals, Ins. J. Biomed. Mater. Res. Part B: Appl. Biomater* 68 B. 2003. P. 88–93.
- 29 Белявин К.Е., Мазюк В.В., Минько Д.В., Шелек В.К. *Теория и практика электроимпульсного спекания пористых порошковых материалов*. Минск, 1997. 180 с.
- 30 *Innovation in Biomaterials: Titanium Foams for Tissue Attachment*. www.imi.cnrc-nrc.gc.ca 2003
- 31 David C. Dunand. *Processing of Titanium Foams*. *Advanced engineering materials*. 2004;6(6):369–376.
- 32 Tuchinsky L., Loufy R. *Titanium Foams for medical application*. *Advanced materials and processing*. 2003. P. 32–33.
- 33 Medlin D.J., Charlebois S., Swartz D., Shetty R. *Metalurgical characterization of a porous tantalum biovaterial (trabecular metal) for orthopedic implant applicayions*. *Advanced materials and processing*. 2003. P. 31–32.
- 34 *Effect of nitrogen on mechanical properties of porous titanium compact us prepared by powder sintering*. www.scientific.net.
- 35 *Affect of alloying elements on elastic modulus of Ti-Nb-Ta-Zr system allow for biomedical applications*. www.scientific.net.
- 36 Williams B. *Challenges For MIM titanium parts*. *J. Metal. Powder. report*. 2003;10:30.
- 37 *Medical engineering. Manufacturing technologies and materials for medical engineering*. www.ifam.fhg.
- 38 Johnson J.L. *Mass production of Medical production devices by metal injection molding*. *MDD*. 2002;11. www.deviceslink.com.
- 39 Pioter V., Guber A.E., Hecke M. et al. *Micro molding of medical device components*. *Business briefing: medical device Manufacturing technologies*. 2004. P. 1–7.
- 40 *Laser-sintering PM passes its Medical*. *July/August //www.metal-powder.net*. 2002.
- 41 Гуреев Д.М., Петров А.Л., Шишковский И.В. *Пат. России 99102751/02. МКВ В 22F 3/23. Способ изготовления мед. имплантатов из биосовместимых материалов*. *Физический ин-т им. П.Н. Лебедева РАН, опубл.* 11.02.1999.
- 42 *Новая технология изготовления мед имплантатов из биосовместимых материалов*. sciteclibrary.ru. 2004. *New technology for making med. implants from biocompatible materials*. sciteclibrary.ru. 2004.

Поступила 15.06.17

Принята в печать 20.07.17

REFERENCES

- 1 Asiyatillov A.Kh., Ordashev H.A., Shahbanova A.K., Minkayilova S.R. *Features of trauma in the maxillofacial region in the Republic of Dagestan*. In: *Actual questions of maxillofacial surgery and dentistry: Collection of scientific works*. St. Petersburg, 2004. P. 15–16.
- 2 Grachev I.F. *Optimization of planning orthopedic dental care for patients with maxillofacial defects in modern conditions (the example of the Oryol region)*. *Diss. Cand. med. sciences*. М., 2008.
- 3 Makarevich A.A. *Quality of life of maxillofacial oncological patients after orthopedic dental rehabilitation*. *Diss. Cand. med. sciences*. М., 2009.
- 4 Kravtsov D.V. *Clinico-microbiological justification and assessment of the effectiveness of dental prostheses-obturators from various construction materials*. *Diss. Cand. med. sciences*. М., 2012.
- 5 Ahila S.C., Anitha K.V., Thulasingham C. *Comparison of obturator design for acquired maxillary defect in completely edentulous patients*. *Indian J. Dent. Res.* 2011;22:161–163.
- 6 Yanushevich O.O., Chumachenko E.N., Arutyunov S.D., Lebedenko I.Yu., Losev F.F., Malginov N.N., Ignatyeva D.N. *Computer modeling, prognosis and analysis of the effectiveness of the use of dental caps*. *Russian Journal _ of Dentistry*. 2010;3:16–19.
- 7 Leles C.R., et al. *Implant-Supported Obturator Overdenture for Extensive Maxillary Resection Patient: A Clinical Report*. *J. Prosth.* 2010;19:240–244.
- 8 Moizan H., Meningaud J.P., Gumelli B., Herve C. *Head and neck cancer committee. Committee on cancer of the upper aerodigestive tract and survey on buccodental aspects*. *Report of 164 teams*. *Rev. Stomatol. Chir. Maxillofac. Surg.* 2003;104:5–9.
- 9 Sokolova E.T., Baranskaya L.T. *Clinical and psychological grounds for the effectiveness of aesthetic surgery*. *Social and clinical psychiatry*. 2007;3:26–33.
- 10 Sharma A.B., Beumer J.3. rd. *Reconstruction of maxillary defects: The case for prosthetic rehabilitation*. *J. Oral. Maxillofac. Surg.* 2005;63:1770–1773.

- 11 Bezrukov V.M., Grigoriantz J.I.A., Zuev V.P., Pankratov A.C. Operative treatment of jaw cysts using ultrahigh-dispersed hydroxyapatite. *Stomatology*. 1998;1:31–35.
- 12 Tresubov V.N. Prosthetics after operations on jaws. Collection of scientific works "Modern problems of dentistry". M., 1999. P. 235–236.
- 13 Tresubov V.N., Shcherbakov A.S., Mishnev L.M. Orthopedic dentistry (faculty course). Textbook for students of medical universities. Ed. V.N. Trezubova. 8th ed., Revised and add. St. Petersburg, 2010. 656 p.
- 14 Cimpan M.R. Glutathione Protects against Cell Death Induced by Autopolymerized Resins. *Dental Materials*. 2006;2. Brisbane Convention & Exhibition.
- 15 Neligan P.C., Lipa J.E. Perforator flaps in head and neck reconstruction. *Semin. Plast. Surg.* 2006;20:2:56–63.
- 16 Tirelli G., Rizzo R., Biasotto M., Di Lenarda R., et al. Obturator prostheses following palatal resection: clinical cases. *Acta. Otorhinolaryngol. Ital.* 2010;30(1):33–39.
- 17 Filatova A.S., Lomakin M.V., Soloshchansky II Perfection of the surgical stage of elimination of defects and deformations of the alveolar bone of the jaws. *Oral and maxillofacial surgery and surgical dentistry*. 2011;1:27–28.
- 18 Chiapasco M., Biglioli F., Auteliano L. Clinical outcome of dental implants placed in fibula-free flaps used for the reconstruction of maxillo-mandibular defects following ablation for tumors or osteoradionecrosis. *Clin. Oral. Impl. Res.* 2006;17:220–228.
- 19 Basin E.M., Medvedev Yu.A., et al. Reconstructive and restorative operations in persons with drug dependence on desmorphine. Theses of the 3rd National Congress "Plastic Surgery". M., 2013. P. 132–133.
- 20 Sun J., Hong L.-f., Xia Y.-p., Jiao T. Design and fabrication of 3D photoelastic model of unilateral maxillary defects. *J. Med. Biomech.* 2009;1:53–57.
- 21 Chumachenko E.N. Analysis, development and optimization of innovative technologies, systems and processes. *Bulletin of the RAS*. 2011; 2:35–41.
- 22 Chiapasco M., Biglioli F., Auteliano L. Clinical outcome of dental implants placed in fibula-free flaps used for the reconstruction of maxillo-mandibular defects following ablation for tumors or osteoradionecrosis. *Clin. Oral. Impl. Res.* 2006;17:220–228.
- 23 Shashmurina V.R., Chumachenko E.N., Olesova V.N. Principles of mathematical modeling of the interaction of bone structure of the lower jaw with complete removable prostheses based on intraosseous implants. *Stomatology*. 2008;1:49–56.
- 24 Savich V.V., Kiselev M.G., Voronovich A.I. Modern materials of surgical implants and instruments. 2nd edition. Minsk, 2004. 104 pp.
- 25 Allan D.O., Won Gyu Choi, Keller P.J., et al. The Radiographic and imaging characteristics of porous tantalum implants within the human cervical spine. *Spine*. 1998;23(11):1245–1248.
- 26 Smetkin A.A., Yarmonov A.N., Konyukhova S.G. Powder materials based on titanium in dental implantology. New materials and technologies: powder metallurgy, composite materials, protective coatings. 5th International Scientific Conference. Minsk, 18–19.09.2002. *Materials of reports*. Minsk, 2002. P. 30–31.
- 27 Kalita V.I., Paramonov V.A. Structure and mechanical properties of 3-dimensional capillary-porous titanium coatings. *Physics and chemistry*. 2002;6:37–41.
- 28 Kon M., Hirakata L.M., Asaoka K. Porous Ti-6Al-4V alloy fabricated by spark plasma sintering for biomimetic surface modification. *Wiley Periodicals, Ins. J. Biomed. Mater. Res. Part B: Appl. Biomater* 68 B. 2003. P. 88–93.
- 29 Belyavin K.E., Mazyuk V.V., Min'ko D.V., Shelek V.K. Theory and practice of electropulse sticking of porous powder materials. Minsk, 1997. 180 p.
- 30 Innovation in Biomaterials: Titanium Foams for Tissue Attachment. www.imi.cnrc-nrc.gc.ca. 2003.
- 31 David C. Dunand. Processing of Titanium Foams. *Advanced engineering materials*. 2004;6(6):369–376.
- 32 Tuchinsky L., Loutfy R. Titanium Foams for medical application. *Advanced materials and processing*. 2003. P. 32–33.
- 33 Medlin D.J., Charlebois S., Swartz D., Shetty R. Metalurgical characterization of a porous tantalum biovaterial (trabecular metal) for orthopedic implant applications. *Advanced materials and processing*. 2003. P. 31–32.
- 34 Effect of nitrogen on mechanical properties of porous titanium compact us prepared by powder sintering. www.scientific.net.
- 35 Affect of alloying elements on elastic modulus of Ti-Nb-Ta-Zr system allow for biomedical applications. www.scientific.net.
- 36 Williams B. Challenges For MIM titanium parts. *J. Metal. Powder. report*. 2003;10:30.
- 37 Medical engineering. Manufacturing technologies and materials for medical engineering. www.ifam.fhg.
- 38 Johnson J.L. Mass production of Medical production devices by metal injection molding. *MDD*. 2002;11. www.deviceslink.com.
- 39 Plotter V., Guber A.E., Hecke M., et al. Micro molding of medical device components. *Business briefing: medical device Manufacturing technologies*. 2004. P. 1–7.
- 40 Laser-sintering PM passes its Medical. July/August // www.metal-powder.net. 2002.
- 41 Gureev D.M., Petrov A.L., Shishkovsky I.V. Pat. Russia 99102751/02. MKI IN 22F.3/23. Method of manufacturing of med. implants from biocompatible materials. Physical Institute. P.N. Lebedev, Russian Academy of Sciences, publ. 11.02.1999
- 42 New technology for making med. implants from biocompatible materials. sciteclibrary.ru. 2004.

Received 15.06.17
Accepted 20.07.17

Сведения об авторах:

Решетов И.В. — академик РАН, д.м.н., профессор, директор НОКЦ пластической хирургии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, заведующий кафедрой пластической хирургии ИПО ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия
Святослав Д.С. — к.м.н., научный сотрудник НИО пластической хирургии, онколог-хирург отделения хирургического лечения опухолей головы и шеи, молочной железы, кожи и мягких тканей УКБ I ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия
Кудрин К.Г. — ассистент кафедры Онкологии и пластической хирургии ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства» (ФГБОУ ДПО ИПК ФМБА России), Москва, Россия
Дуб В.А. — к.т.н., эксперт АО ИК «АСЭ», Москва, Россия

About authors:

Reshetov I.V. — Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Professor, Director of Plastic Surgery Center of the 1st I.M. Sechenov's Moscow State Medical University, Head of the Department of Plastic Surgery, Moscow, Russia; e-mail: reshetoviv@mail.ru
Svyatoslavov D.S. — associate professor of plastic surgery center, head&neck surgeon in the department of head and neck, breast, skin and soft tissues tumors of the 1st I.M. Sechenov's Moscow State Medical University, Moscow, Russia; e-mail: dssvyatoslavov78@mail.ru
Kudrin K.G. — Assistant at the Department of Oncology and Plastic Surgery of the Federal State Medical Educational Institution of Advanced Training, Federal Medical and Biological Agency (FGBOU DPO IPK FMBA Russia), Moscow, Russia
Dub V.A. — PhD, technical expert, Moscow, Russia

ПРОБЛЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ ОПУХОЛЕЙ ВЕК И ВНУТРЕННЕГО УГЛА ГЛАЗА

И.В. Решетов¹, О.И. Кит², М.А. Енгибарян²

¹ФГБОУ ПМГМУ им. И.М. Сеченова, НОКЦ пластической хирургии, Москва, Россия

²ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава РФ, Ростов-на-Дону, Россия

Контакты: Енгибарян Марина Александровна – e-mail: mar457@yandex.ru

THE PROBLEMS OF THE EYELID AND THE INNER EYE CORNER TUMORS TREATMENT

I.V. Reshetov¹, O.I. Kit,² M.A. Engibaryan²

¹FSBEI the 1st Moscow state medical university named after I.M. Sechenov, plastic surgery center, Moscow, Russia

²FSBI Rostov scientific research cancer institute, Rostov-on-Don, Russia

Contacts: Marina Engibaryan – e-mail: mar457@yandex.ru

Освещены основные проблемы лечения опухолей внутреннего угла глаза. Определена роль и место лучевой терапии в лечении опухолей данной локализации. Проведен анализ работ по лечению опухолей век и внутреннего угла глаза с использованием криодеструкции, фотодинамической терапии. Обоснована необходимость проведения реконструктивно-пластических операций после удаления опухолей. Сформулированы проблемы восстановления утраченных органов и тканей. Проведен анализ работ, посвященных комбинированному лечению опухолей данной локализации. Обоснована необходимость формирования современной стратегии лечения опухолей век и внутреннего угла глаза.

Ключевые слова: опухоль, веко, реконструкция, хирургическое лечение, лучевая терапия, тактика лечения.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Для цитирования: Решетов И.В., Кит О.И., Енгибарян М.А. Проблемы лечения опухолей век и внутреннего угла глаза. Голова и шея. Head & neck. Russian Journal. 2017;3:65–72.

ABSTRACT

The article highlights the main problems of the inner eye corner tumors treatment and defines the role and place of radiotherapy in the whole treatment plan. The authors analyzed the data on the treatment of such tumors with the use of cryotherapy and photodynamic therapy, emphasized on the necessity of reconstructive plastic surgery after these tumors removal and formulated the main problems of lost organs and tissues restoration. The analysis of trials concerning the eyelids and inner eye corner tumors combined treatment had been also presented in the article. Thus, the elaboration of modern treatment strategy for the patients with such tumors seems to be an urgent problem.

Key words: tumor, eyelid, reconstruction, surgical treatment, radiation therapy, treatment strategy.

Authors declare no conflict of interests for this article. For citations: Reshetov I.V., Kit O.I., Engibaryan M.A. The problem of treatment of tumors of the eyelids and the inner corner of the eye. Golova I Sheya. Head & neck. Russian Journal. 2017;3:65–72 (in Russian).

В структуре онкоофтальмологической заболеваемости опухоли кожи век занимают лидирующие позиции, составляя до 80% всех опухолей органа зрения. Сложность анатомического строения век обуславливает полиморфизм опухолей данной локализации, которые традиционно, как и все новообразования, подразделяются в клиническом отношении на доброкачественные и злокачественные опухоли. Доброкачественные опухоли век встречаются чаще. На их долю приходится около 60–65% среди всех новообразований век [71]. Несмотря на благоприятный прогноз для жизни, длительно существующие доброкачественные новообразования, особенно при локализации их у ресничного края век, в интермаргинальном пространстве, в области внутреннего угла глаза и распространяющиеся на конъюнктиву, являются причиной развития хронических вяло-

текущих конъюнктивитов, блефаритов, помутнений роговицы, вызывают нарушение роста ресниц, сопровождаются микротравмами роговицы с развитием кератита. Неполное смыкание глазной щели в результате формирования эктропиона обуславливает развитие кератопатии, эрозии и язвы роговицы, что в свою очередь приводит к образованию помутнений роговицы различной степени выраженности и в конечном итоге – к нарушению зрительных функций и, прежде всего, снижению остроты зрения, а инфицирование и, как следствие присоединение эндофтальмита, может привести к гибели глазного яблока [3].

В структуре злокачественных опухолей кожи век преобладают эпителиальные опухоли: базальноклеточный рак (БКР), составляющий до 60–90% злокачественных опухолей данной локализации, и плоскоклеточный рак (ПКР), который диагностируется

в 15–18% случаев [13]. Аденокарцинома мейбомиевой железы и меланома с поражением кожи век встречаются значительно реже – у 1–5% пациентов [9, 10].

Вследствие широкой распространенности наибольшее клиническое значение имеют злокачественные эпителиальные опухоли кожи век, составляющие до 10% среди всех злокачественных опухолей кожи [59], которые в свою очередь составляют 10–12% в общей структуре онкологической заболеваемости. За последнее десятилетие наряду с увеличением заболеваемости отмечается увеличение числа рецидивов рака кожи после традиционных методов лечения. Периокулярная область вследствие сложного анатомического строения и рельефа занимает одно из ведущих мест по количеству рецидивирующих форм рака [49, 76].

В работе Е.Ф. Странадко (1999) показано, что после проведения криодеструкции опухолей кожи рецидивы опухоли развиваются у 4,0–22% больных. После хирургического удаления опухоли рецидивы диагностированы в 2,0–35,9%, а после короткофокусной рентгенотерапии – в 1,2–48,0% случаях. При лазерной деструкции кожи рецидивы регистрируются у 1,1–15,0% пациентов, при электрокоагуляции и кюретаже – у 10,0–26,0% [48].

В исследовании И.Е. Пановой и соавт. (2006), при изучении взаимосвязи развития рецидивов рака кожи век с методами лечения выявлено, что преимущественно они наблюдались после короткодистанционной рентгенотерапии (46,2%), криодеструкции (33,8%), реже – после хирургического лечения (20%). При изучении анатомотопографической локализации установлено, что чаще всего рецидивные опухоли диагностировались на коже нижнего века с вовлечением интермаргинального пространства – в 27,7% случаев, при распространенном характере поражения с захватом двух и более анатомических зон – в 24,6%. У больных язвенной формой опухоли рецидивы отмечены в 57%, при агрессивно-растущей опухоли – в 46,7%, при смешанном типе роста – в 26,6% случаев. У большинства больных рецидивы диагностируются в течение 5 лет после окончания специального противоопухолевого лечения [1, 24].

Необходимо отметить, что рецидивы рака данной локализации долгое время могут оставаться нераспознанными. Опухоль может возникать в глубине рубцов и распространяться в мягкие ткани орбиты, визуально проявляясь только некоторой отечностью рубца, и диагностироваться уже на том этапе, когда экзентерация орбиты остается единственным и безальтернативным способом лечения [25].

Наряду с высоким уровнем рецидивирования частота регионарного метастазирования рака кожи относительно невелика, так, при ПКР кожи без учета локализации и стадии процесса регионарные метастазы наблюдаются у 0,5–5,4% больных [78, 79]. Наибольшей склонностью к поражению регионарного лимфатического коллектора обладает ПКР головы и шеи: частота выявления метастатического поражения регионарных лимфатических узлов при данной локализации возрастает до 9,0–29,0% [70]. Частота метастазирования БКР кожи не превышает 0,1%. G. Landi (1987) считает, что появление метастазов при БКР коже объясняется наличием в опухоли элементов ПКР.

На сегодняшний день остается достаточно высоким процент больных, поступивших на лечение к онкологу с запущенными стадиями заболевания [26]. Несмотря на совершенствование методов диагностики и доступность опухолей данной локализации для визуального осмотра, удельный вес больных злокачественными местно-распространенными опухолями кожи

век, впервые обратившихся к онкологу, составляет, по данным различных авторов, от 12 до 33% [14, 46, 67, 73].

Диагностика новообразований кожи век в основном базируется на клинической картине и морфологическом исследовании. Возможно проведение прямой микроскопии опухоли кожи с помощью бинокулярного микроскопа [68]. В работе О.Е. Котовой (2006) продемонстрирована возможность использования метода аутофлюоресценции для диагностики рецидивов рака кожи. Важность физиологических функций, выполняемых веками, придает раку, возникающему в данной зоне, особое клиническое значение и создает определенные трудности при его лечении.

В настоящее время существуют разнообразные методы лечения опухолей периокулярной локализации: хирургическое лечение, лучевая терапия, криогенное воздействие, лазеркоагуляция, диатермокоагуляция опухолей, фотодинамическая терапия [10, 11, 17, 27, 29, 42, 47, 53, 57, 62].

Методом выбора при лечении рака кожи является криодеструкция. Данный метод основан на разрушающем действии низких температур на биологические ткани. В результате холодного воздействия происходит механическое повреждение мембран и цитоплазматических клеток образующимися кристаллами льда. Вследствие переохлаждения прекращается кровообращение в замороженной ткани, что ведет к развитию крионекроза. Полный и необратимый некроз заданного объема биологической ткани исключает возможность восстановления жизнедеятельности после оттаивания [60]. Неоспоримым преимуществом криогенного метода лечения является абластичность вмешательства, положительный косметический эффект, возможность применения в амбулаторных условиях, а также у пожилых больных, имеющих сопутствующую соматическую патологию [49].

Выбор способа криогенного воздействия определяется распространенностью опухоли. Используется контактный, аппликационный способ, а также криодеструкция путем криораспыления. В качестве хладагента большинство специалистов отдадут предпочтение жидкому азоту, реже применяют фреон, окись азота и др. Использование дробного криовоздействия – увеличение числа циклов «замораживание-оттаивание» при одновременном уменьшении времени воздействия позволяет добиться деструктивных изменений в клетках опухоли с максимальным сокращением повреждающего действия на окружающие ткани. Проведение криовоздействия на опухоли кожи век сопряжено с рядом осложнений: выраженные воспалительные изменения в зоне воздействия с развитием конъюнктивита, кератита, перихондрита, присоединение вторичной инфекции, кровотечение после отторжения некротических масс, формирование эктропиона и др. [44], (Л.А. Чурилова и соавт., 1989). При наличии местнораспространенного процесса криодеструкция зачастую неэффективна, т.к. глубокая инвазия опухоли затрудняет ее промораживание.

В последние десятилетия во всем мире переживает бурное развитие фотодинамическая терапия опухолей кожи, являясь принципиально новым методом лечения [34, 37, 53, 64, 65]. В ее основе лежит способность фотосенсибилизаторов селективно накапливаться в опухолевой ткани и под воздействием лазерного облучения волной определенной длины генерировать синглетный кислород или кислородосодержащие свободные радикалы, вызывающие гибель опухолевых клеток. Эффективность фотодинамического лечения поверхностных форм рака кожи составляет 90–100%, уменьшаясь до 50–70% при лечении узловых форм злокачественных новообразова-

ний [34]. Основное ограничение фотодинамической терапии – глубина действия лазерного излучения. В настоящее время производится направленный поиск фотосенсибилизаторов, которые позволят преодолеть это препятствие, лимитирующее использование метода [37, 64, 65].

Сравнительно новым направлением в онкоофтальмологии является лазерное лечение опухолей. В работе ряда авторов показаны преимущества этого метода в лечении опухолей кожи [38, 62]. Проведение лазерной деструкции позволило добиться хороших терапевтического и косметического эффектов у больных раком кожи век T1–T2 стадий [42]. А.С. Юсупов и соавт. (2002) на основе проведенного анализа результатов лечения считают целесообразным проведение лазерной деструкции рака кожи с последующей фотодинамической терапией [61].

Несмотря на многообразие способов и методов лечения опухолей кожи век, многие авторы отдают предпочтение хирургическому лечению, считая его наиболее радикальным и надежным [2, 3, 8, 11, 41, 45, 63, 66].

Важнейшим фактором, предопределяющим успех противоопухолевого лечения, является радикальность хирургического вмешательства. В связи с этим определение границ удаления опухоли приобретает решающее значение.

В 1936 г. F.E. Mohs предложил методику микрографической хирургии. Суть метода заключается в проведении интраоперационной микроскопии множества горизонтальных срезов по периферии опухоли. Эффективность метода достигает 98–100%, рецидивы после удаления первичного рака кожи возникают лишь в 1% случаев [74]. В нашей стране данный метод не нашел широкого применения, т.к. представляет собой довольно медленную и трудоемкую процедуру, увеличивает продолжительность операции на несколько часов, что тяжело переносится пациентом.

А.Ф. Бровкина и соавт. (1980) рекомендуют производить удаление опухоли кожи век, отступая от ее границ не менее 4–5 мм [7]. А.В. Важенин и соавт. (2006) считают допустимым уменьшить это расстояние при узловой форме роста опухоли и отступать от видимых ее границ не менее чем на 2 мм, тогда как при удалении инфильтративно растущей опухоли линия резекции должна проходить на расстоянии не менее 4 мм от клинически определяемых границ опухоли [13]. Авторы считают целесообразным обязательный биомикроскопический контроль границ образования.

Гистологическое исследование краев раны после хирургического удаления рака кожи показало, что при узловой и поверхностной формах наблюдалось отсутствие опухолевых клеток по краю разреза соответственно у 93,6 и 96,4% больных. При инфильтративной и мультицентричной формах эти показатели уменьшились более чем в три раза и составили 18,6 и 33,3% соответственно [77].

В работе Е.А. Осиповой (2009) показано, что при колориметрическом анализе флуоресцентных изображений злокачественных опухолей кожи век флуоресцентные границы узловых форм рака кожи совпадали с визуальными, а при поверхностной мультицентричной, язвенной и инфильтративной формах опухолей выявлено расширение флуоресцентных границ опухоли по сравнению с визуальными в среднем на 10,6%.

Развитие онкоофтальмологии неразрывно связано с совершенствованием хирургического метода лечения. Хирургический этап стал намного агрессивнее, все чаще используются расширенные операции, позволяющие улучшить результаты лечения. Обеспечение радикальности операции неизбежно сопряжено

с образованием значимого ятрогенного дефекта периорбитальных тканей [16, 21, 23].

В настоящее время практически нет разногласий о целесообразности восстановления тканей после удаления злокачественных опухолей кожи, мягких тканей и других новообразований наружных локализаций, когда отсутствует возможность закрытия послеоперационной раны без использования дополнительного пластического материала. Отказ от восстановления тканей ведет к сужению границ иссечения опухоли, что является одной из основных причин увеличения частоты локальных рецидивов [55, 69]. Мнение об увеличении числа рецидивов после пластического замещения раневого дефекта оказалось ошибочным, более того, наиболее рациональным признается одномоментное выполнение разрушающего и реконструктивно-восстановительного этапов операции, что обеспечивает быстрое заживление раны, сокращает длительность лечения, предупреждает развитие грубых рубцов и контрактур [5]. Использование многоэтапных и отсроченных пластических операций малорационально, требует длительного времени и задерживает продолжения при необходимости специального лечения.

Безусловно, на первом месте должна стоять задача максимально надежного излечения больного от злокачественного новообразования. Это означает, что любые восстановительные операции должны быть спланированы и произведены таким образом, чтобы не нарушать основной лечебной программы. С другой стороны, результат пластики тканевого дефекта должен быть изначально заложен в лечебную тактику. Восстановление тканей в зоне удаленной опухоли, ликвидация дефектов век и тканей периорбитальной области представляет собой одну из наиболее сложных задач не только технически в силу анатомических особенностей, но и в социальном, функциональном, эстетическом планах.

Итогом многовековой истории развития пластической хирургии явилось последовательное формирование к началу XX века основных ее методов: от местной пластики, пластики лоскутами на питающей ножке к свободной микрохирургической пересадке тканей. Каждый из этих методов имеет свои достоинства и недостатки, но многообразие существующих способов пластики и практически неограниченные возможности их модификаций и комбинаций предоставляют хирургу возможность выбора способа ликвидации дефекта, наиболее оптимального для каждого конкретного случая [31].

В офтальмологии широко используются лоскуты с включением поверхностной височной артерии, ветвей лобной артерии для восстановления век и бровей [33]. Большой запас пластического материала позволяет получить лоскуты, выкроенные в области носогубной складки, длина которых может достигать 8 см, благодаря развитым анастомозам между ветвями наружно-челюстной и нижнеглазничной артерии [4].

Одним из способов замещения недостающих тканей является свободная пересадка кожи, заключающаяся в использовании для пластики кожного трансплантата, сформированного на любом участке тела, и перенос его на зону дефекта. Ряд авторов отдают предпочтение именно этому способу, аргументируя свою позицию отсутствием добавочных рубцов на лице, одноэтапностью операции и относительной простотой ее исполнения [18, 39]. Большинство авторов считают, что наиболее оптимальной донорской зоной для создания свободного кожного лоскута с целью ликвидации дефектов век является верхнее веко парного глаза: донорский материал оптимально подходит по структуре и цвету кожи, используется избыток кожи

в области складки верхнего века, послеоперационный рубец донорской зоны находится в естественной складке и потому практически незаметен [18, 20, 35].

Кожа внутренней поверхности плеча и на задней поверхности ушной раковины по своей структуре и толщине близка к коже век и может также использоваться для замещения дефектов периокулярной зоны [28, 50].

Предложены способы комбинированной пластики дефектов век и окружающих зон лица, предусматривающие сочетание пластики с использованием лоскута кожи на скрытой сосудистой ножке и свободной кожной пластики [19, 21, 22].

С целью максимального нивелирования негативных факторов, препятствующих приживлению трансплантата, разработаны и апробированы компрессионные пластины, обеспечивающие надежную и стабильную адаптацию краев раны и кожных трансплантатов к подлежащим тканям, исключающие негативное влияния подлежащей и окружающей мускулатуры, а также прорезывание швов при фиксации краев раны [19]. Широко используются различные способы, направленные на стимуляцию скорости репаративных процессов [51].

Таким образом, проблемы, возникающие при реконструкции области внутреннего угла глаза, век и тканей периорбитальной области, неразрывно связаны со сложностью получения достаточного количества пластического материала, использование многочисленных способов пластики лимитировано сложным рельефом, а также функциональной и эстетической значимостью данной зоны.

Наряду с хирургическим методом одно из ведущих мест в лечении рака кожи век занимает лучевая терапия. Более ста лет отделяют нас от первого опыта использования ионизирующего излучения в клинической практике. За прошедшие годы сильно изменились как технические средства лучевой терапии, так и представления о ее биологическом действии на опухоль и окружающие ткани.

При опухолях кожи век и внутреннего угла глаза наиболее широко используется короткодистанционная рентгенотерапия. Близкофокусную рентгенотерапию используют как при солитарных, так и при множественных опухолях. Чаще всего проводится облучение в разовой дозе 3–4 Гр до суммарной дозы 50–55 Гр. Эффективна короткодистанционная рентгенотерапия только при небольших ограниченных поражениях, соответствующих I–II стадиям процесса. При распространенных опухолевых процессах используется дистанционная гамма-терапия в самостоятельном варианте или же в сочетании с близкофокусным облучением.

Выбор способа лучевого лечения определяется локализацией, распространением, особенностью роста опухоли [9, 11]. При инфильтративном росте необходимо учитывать субклиническое распространение опухоли и планировать большее включение окружающих опухоль здоровых тканей в зону облучения. При облучении опухолей внутреннего угла глаза полноте реализации радиационного эффекта препятствует расположение новообразования на неровной поверхности, где сложно достигнуть равномерного распределения лучевой дозы [47].

Использование лучевого лечения злокачественных опухолей кожи век лимитировано возможностью развития лучевых реакций и осложнений со стороны глазного яблока: кератоконъюнктивита, мадароза, колобомы век, катаракты, стеноза и облитерации слезоотводящих путей и др. При облучении опухолей кожи века для снижения числа лучевых реакций и осложнений применяются специальные пластинки, защищающие глазное

яблоко [54]. Разработан и используется в клинической практике способ, позволяющий уменьшить лучевые повреждения слезоотводящих путей [52].

Появление в арсенале радиологов андронной лучевой терапии позволило существенно расширить возможности облучения. Узкий медицинский протонный пучок имеет незначительное рассеивание, строго определенный пробег в тканях и пик ионизации в конце пробега, что позволяет сформировать дозные поля, соответствующие объему опухоли любых размеров, с высоким градиентом на границе опухоли [9].

У радиологов появилась возможность формировать геометрически ограниченные лучевые поля в области опухоли, не затрагивающие соседние ткани [15, 30, 36]. В работе Ю.П. Бородина (2010) показана эффективность применения протонотерапии при злокачественных опухолях придаточного аппарата глаза [6]. Автору удалось добиться полной резорбции опухоли у 73,9% больных раком кожи век и частичной – у 9,6% пациентов.

Вместе с тем использование любого из методов, имеющих в арсенале онкологов, в самостоятельном варианте малоэффективно при лечении местно-распространенных процессов. Различные авторы предлагают использовать комбинацию методов при лечении злокачественных опухолей кожи век: сочетание хирургического вмешательства и криовоздействия [12], лазерной эксцизии и брахитерапии [58], криовоздействия и лучевой терапии [46, 58].

На современном этапе развития онкологии несомненно необходима мультимедицинский подход к лечению опухолей придаточного аппарата и, в частности новообразований внутреннего угла глаза. Поскольку, несмотря на совершенствование техники оперативных вмешательств и проведение комбинированного лечения с использованием лучевой терапии, результаты лечения рака кожи век и внутреннего угла глаза, особенно местнораспространенных форм заболевания, остаются неудовлетворительными, побуждая исследователей к поиску новых путей лечебного воздействия, необходима разработка стратегии современного лечения опухолей данной локализации с использованием дифференцированного подхода к лечению с целью уменьшения числа рецидивов и улучшения качества жизни больных, социальной и трудовой реабилитации пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абунамус С.М. Рецидивирующее течение базально-клеточного рака кожи век: клиничко – морфологические особенности, лечение. Дисс. канд. мед. наук. Челябинск, 2004.
2. Азнабаев М.Т., Жуманиязов А.Ж., Габдрахманова А.Ф. и др. Первичная аутопластика сквозного дефекта при удалении опухолей верхнего века. Методические рекомендации. Уфа, 2001. 13 с.
3. Азнабаев М.Т., Суркова В.К., Жуманиязов А.Ж. Первичная блефаропластика при опухолях век у детей. Офтальмохирургия. 2002;3:33–36.
4. Балин В.Н., Александров Н.М., Малышев В.А. и др. Клиническая оперативная челюстно-лицевая хирургия: Руководство для врачей. Под ред. В.Н. Балина и Н.М. Александрова. СПб., 1998. 80 с.
5. Блохин Н.Н., Трапезников Н.Н., Алиев Д.А. Пластические операции при злокачественных опухолях кожи. М., 1979. 207 с.
6. Бородин Ю.П. Протонотерапия в лечении злокачественных опухолей придаточного аппарата глаза. Дисс. канд. мед. наук. М., 2010.
7. Бровкина А.Ф., Шигина Н.А. Лечение опухолей век и конъюнктивы низкими температурами. Вестн. офтальмол. 1980;6:23–26.

8. Бровкина А.Ф. Отделу офтальмологии и радиологии 25 лет. Достижения и перспективы офтальмоонкологии. Сборник трудов юбилейной научно-практической конф. 29–30 октября 2001 г. М., 2001. С. 3–6.
10. Бровкина А.Ф., Вальский В.В., Гусев Г.А. и др. Офтальмоонкология. Руководство для врачей. Под ред. А.Ф. Бровкиной. М., 2002. 177 с.
11. Буйко А.С. Эпителиальные опухоли кожи век: криодеструкция или скальпель. Часть II: отдаленные результаты (14 лет) криогенного лечения злокачественных эпителиальных опухолей стадии Т1-Т3 кожи век. Офт. журн. 2000;3:11–15.
12. Буйко А.С., Сафроненкова И.А., Питерова О.В. Эпителиальные злокачественные опухоли кожи век стадии Т3–4: комбинированное лечение или скальпель? Офт. журн. 2002;1:30–34.
13. Важенин А.В., Панова И.Е. Избранные вопросы онкоофтальмологии. М., 2006. С. 18.
14. Важенина Д.А. Клинико-эпидемиологические аспекты злокачественных новообразований органа зрения в крупном промышленном регионе. Дисс. канд. мед. наук. Челябинск, 2006.
15. Вальский В.В., Бородин Ю.И. Результаты лечения меланом сосудистой оболочки глаза методом протонотерапии. Тезисы докладов 8-го Съезда офтальмологов России. М., 1–4 июня 2005 г. 500 с.
16. Васильев С.А. Пластическая хирургия в онкологии. Челябинск, 2002. С. 49–52.
17. Волгин В.Н. Клинико-эпидемиологический мониторинг базальноклеточного рака кожи и оптимизация лечения методом фотодинамической терапии: Дис. канд. мед. наук. М., 2009.
18. Гуцина М.Б. Повышение эффективности использования свободного кожного трансплантата для восстановительных операций при различных деформациях век и окружающих зон лица. Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии. 2004;4:68–69.
19. Гуцина М.Б. Разработка реконструктивно-восстановительных операций при деформациях век и окружающих зон лица с использованием компрессионных пластин. Дисс. канд. мед. наук. М., 2007.
20. Гуцина М.Б., Латыпов И.А., Молоткова И.А. Повышение эффективности восстановительных операций с использованием свободных кожных трансплантатов в лечении различных деформаций век. Материалы VIII съезда офтальмологов. М., июнь 2005. С. 642–643.
21. Егорова Э.В., Гуцина М.Б., Терещенко А.В. Комбинированные методы реконструктивно-восстановительных операций при обширных дефектах век, распространяющихся на угол глаза и окружающие ткани. Офтальмохирургия. 2007;1:54–59.
22. Егорова Э.В., Гуцина М.Б., Терещенко А.В., Молоткова И.А. Клинико-морфологическое обоснование повышения эффективности восстановительных операций с использованием свободной кожной пластики в лечении различных деформаций век и окружающих зон лица. Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии. 2005;2:68–69.
23. Енгибарян М.А., Пустовая И.В., Ульянова Ю.В. Первичная аутопластика в хирургическом лечении опухолей внутреннего угла глаза. Известия высших учебных заведений Северо-Кавказский регион, естественные науки. Спецвыпуск, 2011. С. 34–36.
24. Енгибарян М.А., Козель Ю.Ю. Особенности клинического течения рецидивных опухолей внутреннего угла глаза. Естественные и технические науки. 2015;10:185–187.
25. Енгибарян М.А. К вопросу о рецидивных злокачественных опухолях глаза. Кубанский науч. мед. вестник. 2011;1(124):116–118.
26. Енгибарян М.А. Злокачественные опухоли кожи век: трудности и ошибки ранней диагностики. Известия высших учебных заведений Северо-Кавказский регион, естественные науки. Спецвыпуск. 2010. С. 32–35.
27. Енгибарян М.А., Светицкий А.П. Криодеструкция как метод выбора при лечении злокачественных опухолей век. Всероссийская научно-практическая конференция «Современные наукоёмкие инновационные технологии». Известия Самарского научного центра Российской академии наук. 2009;11,5(2):456–459.
28. Зайкова М.В. Пластическая офтальмохирургия. М., 1980. 280 с.
29. Казанцева Е.Е. Тактические подходы к хирургическому лечению базальноклеточного рака кожи век. Дисс. канд. мед. наук. Челябинск, 2005.
30. Канчели И.Н., Хорошков В.С., Бородин Ю.И., Вальский В.В., Саакян С.В. и др. Компьютерное планирование облучения внутриглазных мишеней с приоритетом офтальмологических параметров. Альманах клинич. медицины. 2008;XVII(1):183–186.
31. Кит О.И., Енгибарян М.А. Выбор способа ликвидации дефекта при хирургическом лечении опухолей придаточного аппарата глаза. Сибирский онкологический журнал. 2012;5(53):61–63.
32. Котова О.Е. Аутофлуоресцентная диагностика рецидива базальноклеточного рака кожи. Врач-аспирант. 2006;3(12):246–253.
33. Краснов М.Л., Беляев В.С., Аветисов Э.С. и др. Руководство по глазной хирургии. Под ред. М.Л. Краснова, В.С. Беляева. М., 1988. С. 54–63.
34. Красновский А.А. Синглетный молекулярный кислород и первичные механизмы фотодинамического действия оптического излучения. Итоги науки и техники. Современные проблемы лазерной физики. М., 1990. Т. 3.
35. Кузьминская Т.А., Субботина И.Н. Реконструктивная хирургия век при последствиях тяжелых ожогов век и конъюнктивы. Регенеративная хирургия. 2005;1:18–19.
36. Лучин Е.И., Бородин Ю.И., Костюченко В.И., Ничипоров Д.Ф. и др. Протонная лучевая терапия опухолей орбиты: разработка техники, компьютерное 3-D моделирование, дозиметрическая верификация и лечение первого пациента. Мед. физика. 2001;11:62–63.
37. Матвеева О.В. Фотодинамическая терапия базальноклеточного рака кожи с локальным введением фотосенсибилизатора. Дисс. канд. мед. наук. М., 2009.
38. Москалик К.Г., Козлов А.П. Современные методы лечения рака кожи. Вopr. онкологии. 1987;33(4):10–19.
39. Неробеев А.И., Плотников Н.А. Принципы планирования пластических операций на лице и шее. Восстановительная хирургия мягких тканей челюстно-лицевой области. Руководство для врачей. М., 1997. С. 9–16.
40. Осипова Е.А. Флуоресцентные методы исследования опухолей век и конъюнктивы на основе эндогенных и экзогенных флуорофоров. Дисс. канд. мед. наук. М., 2009.
41. Панова И.Е., Васильев С.А., Кученкова М.А. и др. Одномоментные реконструктивно-восстановительные операции в офтальмоонкологии. Достижения и перспективы офтальмоонкологии: Сборник трудов юбилейной научно-практической конф. 29–30 октября 2001 г. М., 2001. С. 134–135.
42. Панова И.Е., Казанцева Е.Е., Семенова Л.Е. и др. Лазерная фотодеструкция в комплексном лечении базально-клеточного рака кожи век. Сборник научных трудов IV Всероссийской школы офтальмологов. М., 2005. С. 451–453.
43. Панова И.Е., Васильев С.А., Семенова Л.Е. и др. Рецидивирующий базально-клеточный рак кожи век (особенности клинического течения, лечение). Клиническая офтальмология. М., 2006;7(1):11–14.
44. Пачес А.И., Бровкина А.Ф., Зиангирова Г.Г. Клиническая онкология органа зрения. М., 1980. С. 102, 398.
45. Полежаева Н.С. Отдаленные результаты лечения новообразований придатков глаза. Достижения и перспективы офтальмоонкологии: Сборник трудов юбилейной научно-практической конф. 29–30 октября 2001 г. М., 2001. С. 137–138.

46. Пустынский И.Н., Шенталь В.В., Пачес А.И., и др. Клинико-морфологические особенности распространенных форм рака кожи. Тезисы докладов VI Российской онкологической конференции. М., 2002. С. 121–127.
47. Пустынский И.Н., Пачес А.И., Ткачев С.И., Таболиновская Т.Д., Топорова Н.И., Михайловский А.В., Ягубов А.И., Бажутова Г.А., Сланина С.В. Использование современных криогенных технологий в лечении больных с новообразованиями головы и шеи. «Криомедицина. Современные методы» Научно-практической конференция. М., 18–19 октября 2007 г. С. 54.
48. Пустынский И.Н. Опыт криохирургии при опухолях головы и шеи. Вест. Московского онкологического общества № 546 от 27 марта 2008 г. С. 3.
49. Пустынский И.Н. Современная стратегия лечения больных базальноклеточным и плоскоклеточным раком кожи головы и шеи. Дисс. докт. мед. наук, М., 2014.
50. Раур А.Э., Михельсон Н.М. Пластические операции на лице. М., 1943. 254 с.
51. Решетов И.В., Кит О.И., Енгибарян М.А., Триандафилиди Е.И., Быкадорова О.В., Исламова Е.Ф., Черкес М.А. Обоснование применения обогащенной тромбоцитами плазмы в реконструктивно-пластической хирургии орбиты. Журн. федерации специалистов по лечению заболеваний головы и шеи. Голова и шея. 2017; 1:56–59.
52. Розенко Л.Я., Енгибарян М.А. Профилактика лучевых повреждений слезоотводящих путей» Научно-практическая конференция с международным участием «Совершенствование медицинской помощи при онкологических заболеваниях, включая актуальные проблемы детской гематологии и онкологии. Национальная онкологическая программа» VII съезд онкологов России. Том 1. М., 2009. 146 с.
53. Романко Ю.С. Фотодинамическая терапия базальноклеточного рака кожи (экспериментально-клиническое исследование). Дисс. докт. мед. наук. Обнинск, 2005.
54. Рудерман А.И. Близкофокусная рентгенотерапия. М., 1968. С. 95–97.
55. Сигал М.З., Володина Г.И. Комбинированное лечение некоторых злокачественных новообразований с использованием свободной кожной пластики. Казань, 1972. 142 с.
56. Странадко Е.Ф. Фотодинамическая терапия. Материалы Всерос. симп., 3. М., 1999. С. 3–14.
57. Сухова Т.Е., Романко Ю.С., Матвеева О.В. Фотодинамическая терапия базальноклеточного рака кожи с локальным применением препарата Радахлорин. Рос. журнал кож. и венерических болезней. М., 2008;4:41–45.
58. Терентьева Л.С., Вит В.В. Криодеструкция новообразований кожи век. Тез. докл. конф. «Актуальные вопросы патологии сетчатки и сосудистой оболочки глаз». 1985. С. 256–266.
59. Усова Р.А. Клинико-инструментальная диагностика, комбинированное лечение распространенных стадий злокачественных эпителиальных новообразований кожи век. Дисс. канд. мед. наук. М., 2003.
60. Шенталь В.В., Таболиновская Т.Д., Пустынский И.Н. Современные аспекты криохирургии опухолей головы и шеи. Мед. криология. Выпуск 1. Н. Новгород. 2001. С. 198–200.
61. Юсупов А.С., Рахматуллина И.Р. Лазерная деструкция базальноклеточного рака кожи с последующей фотодинамической терапией. Здоровоохранение Башкортостана. 2002;3:222–224.
62. Юсупова Ж.М. Дерматокосметологические аспекты применения лазерных технологий в амбулаторном хирургическом лечении базальноклеточного рака кожи. Дисс. канд. мед. наук. М., 2005.
63. Яровой А.А. Эффективность комбинированного лечения новообразований кожи век и конъюнктивы. Дисс. канд. мед. наук. М., 1997.
64. Ярославцева-Исаева Е.В. Фотодинамическая терапия базальноклеточного рака кожи с локальным введением фотосенсибилизатора. Дисс. канд. мед. наук. Обнинск, 2005.
65. Ярославцева-Исаева Е.В., Каплан М.А., Пономарев Г.В. Фотодинамическая терапия базально-клеточного рака кожи начальных стадий с локальным введением фотосенсибилизатора «фотодитазин». Мат. IV Всероссийской научно-практической конференции «Отечественные противоопухолевые препараты». М., 2005. 138 с.
66. Blomqvist G., Eriksson E., Lauritsen C. Surgical results in 477 basal cell carcinomas. Scand. J. Plast. Reconstr. Surg. 1982;16(3):283–285.
67. Chew R. Destruction of the orbit and globe by recurrence of BCC. Optometry. 2007;7(7):344–351.
68. Frisch M., Melbye M. New primary cancer after squamous cell skin cancer. Am. J. Epidemiol. 1995;141(10):916–922.
69. Jones N.F., Extensive and complex defects of the scalp, middle third of the face, and palate: the role of microsurgical reconstruction. Plast. Reconstr. Surg. 1998;82(6):937–952.
70. Kempf R.A. Systemic therapy of skin carcinoma. Cancer Treat. Res. 1995;78:137–162.
71. Kobalter A., Roth A. Benign epithelial neoplasms. Mannis M., Macsai M.A., Huntley A. Eye and skin disease. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers. 1996. P. 34–355.
72. Landi G. Chirurgia dermatologica dei fumori del volto: indicazioni e limiti. Chron. Dermatol. 1987;18(Suppl. 4):693–704.
73. Leibovitch I. McNab, Sullivan T., et al. Orbital invasion by periocular basal cell carcinoma. Ophthalmology. 2005;112(4):717–723.
74. Mohs F.E., Snow S.N. Microscopic surgery for the microscopically controlled excision of the eyelid cancer. Arch. Ophthalmol. 1986;104(2):91–96.
75. Scat Y., Liotet S., Carre F. Etude epidemiologique des tumeurs benignes et des pseudotumeurs inflammatoires de l'œil et de ses annexes. J. Franc. Ophthal. 1996;19(8):514–519.
76. Scholda C. Treatment of basal cell carcinoma of the eyelid. Klin. Monatsbl. Augenheilkd. 1990;197(6):527–530.
77. Sexton M., Johns D.B., Maloney M.E. Histologic pattern analysis of basal cell carcinoma. Study of a series of 1039 consecutive neoplasms. J. Am. Acad. Dermatol. 1990;23:1118–1126.
78. Strom S.S., Yamamura Y. Epidemiology of nonmelanoma skin cancer. Clin. Plast. Surg. 1997;24(4):627–636.
79. Taniguchi S., Furacawa M., Kutsuna H., et al. Squamous cell carcinoma of the scrotum. Dermatology. 1996;193(3):243–254.

Поступила 12.06.17

Принята в печать 20.07.17

REFERENCES

1. Abunamus S.M. Recurrent course of basal cell carcinoma of the eyelid skin: clinical and morphological features, treatment. Diss. Cand. med. sciences. Chelyabinsk, 2004.
2. Aznabayev M.T., Zhumaniyazov A.Zh., Gabdrakhmanova A.F. Primary autoplasty of a through defect in the removal of tumors of the upper eyelid. Guidelines. Ufa, 2001, 13 p.
3. Aznabayev M.T., Surkova V.K., Zhumaniyazov A.Zh. Primary blepharoplasty for tumors of eyelids in children. Ophthalmic surgery. 2002;3:33–36.
4. Balin V.N., Aleksandrov N.M., Malyshev V.A., et al. Clinical operative maxillofacial surgery: A guide for doctors. Ed. V.N. Balina, N.M. Alexandrova. SPb., 1998. 80 p.
5. Blokhin N.N., Trapeznikov N.N., Aliev D.A. Plastic surgery for malignant skin tumors. M., 1979. 207 p.
6. Borodin Yu.P. Proton therapy in the treatment of malignant tumors of the eye adnexa. Diss. Cand. med. sciences. M., 2010.

7. Brovkina A.F., Shigina N.A. Treatment of tumors of the eyelids and conjunctiva with low temperatures. *Vestn. ophthalmol.* 1980;6:23–26.
8. Brovkina A.F. 25 years to the Department of Ophthalmology and Radiology. Achievements and prospects of ophthalmology oncology. Collection of works of the jubilee scientific and practical conference. October 29–30, 2001 M., 2001. P. 3–6.
9. Brovkina A.F. *Ophthalmology.* M., 2002. 424 p.
10. Brovkina A.F., Valsky V.V., Gusev G.A., et al. *Ophthalmology. A guide for doctors.* Ed. A.F. Brovkina. M., 2002. 177 pp.
11. Bujko A.S. Epithelial tumors of the eyelid skin: cryodestruction or scalpel. Part II: long-term results (14 years) of cryogenic treatment of malignant epithelial tumors of stage T1-T3 of the eyelid skin. *Ophthalmological Journal.* 2000;3:11–15
12. Bujko A.S., Safronenkova I.A., Piterova O.V. Epithelial malignant tumors of the skin of the eyelids of stage T3-4: combined treatment or scalpel? *Oft. J.* 2002;1:30–34.
13. Vazhenin A.V., Panova I.E. Selected questions of onco-ophthalmology. M., 2006. P. 18.
14. Vazhenina D.A. Clinico-epidemiological aspects of malignant neoplasms of the organ of vision in a large industrial region. Diss. cand. med. sciences. Chelyabinsk, 2006.
15. Valsky V.V., Borodin Yu.I. Results of treatment with melanoma of the choroid of the eye by the method of proton therapy. Theses of the reports of the 8th Congress of Ophthalmologists of Russia. M., June 1–4, 2005. 500 p.
16. Vasilyev S.A. Plastic surgery in oncology. Chelyabinsk, 2002. pp. 49–52.
17. Volgin V.N. Clinico-epidemiological monitoring of basal cell skin cancer and optimization of treatment with photodynamic therapy: Dis. cand. med. sciences. M., 2009.
18. Gushchina M.B. Increase the efficiency of using a free skin graft for reconstructive operations with various deformations of the eyelids and surrounding areas of the face. *Annals of plastic, reconstructive and aesthetic surgery.* 2004;4:68–69.
19. Gushchina M.B. Development of reconstructive-reconstructive operations with deformations of eyelids and surrounding areas of the face with the use of compression plates. Diss. cand. med. sciences. M., 2007.
20. Gushchina M.B., Latypov I.A., Molotkova I.A. Increase the efficiency of recovery operations using free skin grafts in the treatment of various eyelid deformities. Materials of the VIII Congress of Ophthalmologists. M., June 2005. P. 642–643.
21. Egorova E.V., Gushchina M.B., Tereshchenko A.V. Combined methods of reconstructive-reconstructive operations with extensive defects of the eyelids, extending to the angle of the eye and surrounding tissues. *Ophthalmic surgery.* 2007;1:54–59.
22. Egorova E.V., Gushchina M.B., Tereshchenko A.V., Molotkova I.A. Clinical and morphological grounds for increasing the efficiency of recovery operations using free skin plasty in the treatment of various deformations of the eyelids and surrounding areas of the face. *Annals of plastic, reconstructive and aesthetic surgery.* 2005;2:68–69.
23. Engibaryan M.A., Pustovaya I.V., Ulyanova Yu.V. Primary autoplasty in the surgical treatment of tumors of the inner corner of the eye. News of higher educational institutions North-Caucasian region, natural sciences. Special Issue, 2011. P. 34–36.
24. Engibaryan M.A., Kozel Yu.Yu. Features of the clinical course of recurrent tumors of the inner corner of the eye. *Natural and technical sciences.* 2015;10:185–187.
25. Engibaryan M.A. To the question of recurrent malignant tumors of the eye. *The Kuban scientific med. bulletin.* 2011;1(124):116–118.
26. Engibaryan M.A. Malignant skin tumors of the eyelids: difficulties and errors of early diagnosis. News of higher educational institutions North-Caucasian region, natural sciences. Special Issue. 2010. P. 32–35.
27. Engibaryan M.A., Svetitsky A.P. Cryodestruction as a method of choice in the treatment of malignant tumors of the eyelids. All-Russian scientific-practical conference “Modern science-intensive innovative technologies”. *Izvestiya of the Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences.* 2009;11,5(2):456–459.
28. Zaikova M.V. *Plastic ophthalmology.* M., 1980. 280 p.
29. Kazanceva E.E. Tactical approaches to surgical treatment of basal cell carcinoma of the skin of the eyelids. Diss. Cand. med. sciences. Chelyabinsk, 2005.
30. Kancheli I.N., Khoroshkov V.S., Borodin Yu.I., Valsky V.V., Sahakyan S.V. Computer planning of irradiation of intraocular targets with priority of ophthalmological parameters. *Almanac Clinical. medicine.* 2008;XVII(1):183–186.
31. Keith O.I., Engibaryan M.A. The choice of the method of elimination of a defect in the surgical treatment of tumors of the adnexa of the eye. *Siberian oncology journal.* 2012;5(53):61–63.
32. Kotova O.E. Autofluorescence diagnosis of recurrence of basal cell skin cancer. *Post-graduate.* 2006;3(12):246–253.
33. Krasnov M.L., Belyaev V.S., Avetisov E.S., et al. *Manual on eye surgery.* Under. Ed. M.L. Krasnova, V.S. Belyaeva. M., 1988. P. 54–63.
34. Krasnovsky A.A. Singlet molecular oxygen and primary mechanisms of the photodynamic action of optical radiation. The results of science and technology. *Modern problems of laser physics.* M., 1990. T. 3.
35. Kuzminkaya T.A., Subbotina I.N. Reconstructive surgery of the eyelids with the consequences of severe eyelid burns and conjunctiva. *Regenerative surgery.* 2005;1:18–19.
36. Luchin E.I., Borodin Yu.I., Kostyuchenko V.I., Nichiporov D.F. Proton ray therapy of orbital tumors: development of technology, computer 3-D modeling, dosimetric verification and treatment of the first patient. *Med. physics.* 2001;11:62–63.
37. Marveeva O.V. Photodynamic therapy of basal cell skin cancer with local administration of a photosensitizer. Diss. cand. med. sciences. M., 2009.
38. Moskalik K.G., Kozlov A.P. Modern methods of treatment of skin cancer. *Vopr. oncology.* 1987;33(4):10–19.
39. Nerobeev A.I., Plotnikov N.A. Principles of planning plastic surgery on the face and neck. *Restorative surgery of soft tissues of the maxillofacial area. A guide for doctors.* M., 1997. P. 9–16.
40. Osipova E.A. Fluorescent methods for the study of tumors of the eyelids and conjunctiva on the basis of endogenous and exogenous fluorophores. Diss. cand. med. sciences. M., 2009.
41. Panova I.E., Vasilyev S.A., Kuchenkova M.A., et al. One-time reconstructive-reconstructive operations in ophthalmology. Achievements and prospects of ophthalmology oncology: Collection of works of the jubilee scientific and practical conference. October 29–30, 2001 M., 2001. P. 134–135.
42. Panova I.E., Kazantseva E.E., Semenova L.E., et al. Laser photodestruction in the complex treatment of basal cell carcinoma of the skin of the eyelids. Collection of scientific works of the IV All-Russian school of ophthalmologists. M., 2005. P. 451–453
43. Panova I.E., Vasiliev S.A., Semenova L.E., et al. Recurrent basal cell carcinoma of the eyelid skin (features of the clinical course, treatment). *Clinical ophthalmology.* M., 2006;7(1):11–14.
44. Paches A.I., Brovkina A.F., Ziangirova G.G. Clinical oncology of the organ of vision. M., 1980. P. 102, 398.
45. Polejaeva N.S. Long-term results of treatment of neoplasm of appendages of the eye. Achievements and prospects of ophthalmology oncology: Collection of works of the jubilee scientific and practical conference. October 29–30, 2001. M., 2001. P. 137–138.
46. Pustynsky I.N., Shental V.V., Paches A.I., et al. Clinical and morphological features of common forms of skin cancer. Abstracts of the VI Russian Cancer Conference. M., 2002. P. 121–127.

47. Pustynsky I.N., Paches A.I., Tkachev S.I., Tabolinovskaya T.D., Toporova N.I., Mikhailovsky A.V., Yagubov A.I., Bazhutova G.A., Slanina S.V. The use of modern cryogenic technologies in the treatment of patients with neoplasms of the head and neck. "Cryomedicine. Modern methods »Scientific and practical conference. M., October 18–19, 2007. P. 54.
48. Pustynsky I.N. Experience of cryosurgery for head and neck tumors. West. Moscow Cancer Society No. 546 dated March 27, 2008. P. 3.
49. Pustynsky I.N. Modern strategy of treatment of patients with basal cell and squamous cell carcinoma of the scalp and neck. Diss. Doct. med. Sciences, Moscow, 2014.
50. Rauer A.E., Mikhelson N.M. Plastic surgeries on the face. M., 1943. 254 p.
51. Reshetov I.V., Kit O.I., Engibaryan M.A., Triandafilidi E.I., Bykadorova O.V., Islamova E.F., Cherkas MA The rationale for the use of plasma-enriched plasma in reconstructive plastic surgery of the orbit. Head and neck. 2017;1:56–59.
52. Rozenko L.Ya., Engibaryan M.A. Prevention of radiation damage of tear ducts "Scientific and practical conference with international participation" Improvement of medical care in cancer diseases, including topical problems of pediatric hematology and oncology. National Cancer Program "VII Congress of Russian Oncologists. Tom I. M., 2009. 146 p.
53. Romanko Yu.S. Photodynamic therapy of basal cell skin cancer (experimental and clinical study). Diss. Doct. honey. sciences. Obninsk, 2005.
54. Ruderman A.I. Close-focus X-ray therapy. M., 1968. P. 95–97.
55. Sigal M.Z., Volodina G.I. Combined treatment of some malignant neoplasms using free skin plasty. Kazan, 1972. 142 p.
56. Stranadko E.F. Photodynamic therapy. Materials Rus. symp., 3. M., 1999. P. 3–14.
57. Sukhova T.E., Romanko Yu.S., Matveeva O.V. Photodynamic therapy of basal cell skin cancer with local application of Radachlorin. Rus journal of skin and venereal diseases. M., 2008;4:41–45.
58. Terentyeva L.S., Vit V.V. Cryodestruction of the skin of the eyelids. Tez. doc. Conf. "Actual problems of the pathology of the retina and the choroid of the eyes". 1985. P. 256–266.
59. Usova R.A. Clinical and instrumental diagnostics, combined treatment of common stages of malignant epithelial neoplasms of the eyelid skin. Diss. cand. med. sciences. M., 2003.
60. Sheental V.V., Tabolinovskaya T.D., Pustynsky I.N. Modern aspects of cryosurgery of head and neck tumors. Med. Cryology. Issue 1. N. Novgorod. 2001. P. 198–200.
61. Yusupov A.S., Rakhmatullina I.R. Laser destruction of basal cell skin cancer with subsequent photodynamic therapy. Healthcare of Bashkortostan. 2002; :222–224.
62. Yusupova Zh.M. Dermatocosmetologic aspects of the application of laser technologies in outpatient surgical treatment of basal cell skin cancer. Diss. cand. med. sciences. M., 2005.
63. Yarovoy A.A. Efficacy of combined treatment of neoplasms of the eyelid skin and conjunctiva. Diss. cand. med. sciences. M., 1997.
64. Yaroslavtseva-Isaeva E.V. Photodynamic therapy of basal cell skin cancer with local administration of a photosensitizer. Diss. cand. med. sciences. Obninsk, 2005.
65. Yaroslavtseva-Isaeva E.V., Kaplan M.A., Ponomarev G.V. Photodynamic therapy of basal cell carcinoma of the skin of the initial stages with local administration of photosensitizer "photoditazine". Mat. IV All-Russian scientific-practical conference "Domestic antitumor drugs". M., 2005. 138 pp.
66. Blomqvist G., Eriksson E., Lauritsen C. Surgical results in 477 basal cell carcinomas. Scand. J. Plast. Reconstr. Surg. 1982;16(3):283–285.
67. Chew R. Destruction of the orbit and globe by recurrence of BCC. Optometry. 2007;7(7):344–351.
68. Frisch M., Melbye M. New primary cancer after squamous cell skin cancer. Am. J. Epidemiol. 1995;141(10):916–922.
69. Jones N.F., Extensive and complex defects of the scalp, middle third of the face, and palate: the role of microsurgical reconstruction. Plast. Reconstr. Surg. 1998;82(6):937–952.
70. Kempf R.A. Systemic therapy of skin carcinoma. Cancer Treat. Res. 1995;78:137–162.
71. Kobalter A., Roth A. Benign epithelial neoplasms. Mannis M., Macsai M.A., Huntley A. Eye and skin disease. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers. 1996. P. 34–355.
72. Landi G. Chirurgia dermatologica dei fumori del volto: indicazioni e limiti. Chron. Dermatol. 1987;18(Suppl. 4):693–704.
73. Leibovitch I. McNab, Sullivan T., et al. Orbital invasion by periocular basal cell carcinoma. Ophthalmology. 2005;112(4):717–723.
74. Mohs F.E., Snow S.N. Microscopic surgery for the microscopically controled exision of the yelid cancer. Arch. Ophtalmol. 1986;104(2):91–96.
75. Scat Y., Liotet S., Carre F. Etude epidemiologique des tumeurs benignes et des pseudotumeurs inflammates de I oil et de ses annexei. J. Franc. Ophtal. 1996;19(8):514–519.
76. Scholda C. Treatment of basal cell carcinoma of the eyelid. Klin. Monatsbl. Augenheilkd. 1990;197(6):527–530.
77. Sexton M. Johnes D.B., Maloney M.E. Histologic pattern analysis of basal cell carcinoma. Study of a series of 1039 consecutive neoplasms. J. Am. Acad. Dermatol. 1990;23:1118–1126.
78. Strom S.S., Yamamura Y. Epidemiology of nonmelanoma skin cancer. Clin. Plast. Surg. 1997;24(4):627–636.
79. Taniguchi S., Furacawa M., Kutsuna H., et al. Squamous cell carcinoma of the scrotum. Dermatology. 1996;193(3):243–254.

Received 12.06.17

Accepted 20.07.17

Сведения об авторах:

Решетов И.В. — академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пластической хирургии ФГБОУ ПМГМУ им. И.М. Сеченова, НОКЦ пластической хирургии, Москва, Россия; e-mail: reshetoviv@mail.ru

Кит О.И. — член-корр. РАН, профессор, Генеральный директор федерального государственного бюджетного учреждения «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, Россия; e-mail: onkosekretar@mail.ru

Енгибарян М.А. — к.м.н., заведующая отделением опухолей головы и шеи федерального государственного бюджетного учреждения «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, Россия; e-mail: mar457@yandex.ru

About authors:

Reshetov I.V. Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor, Head of the Department of Plastic Surgery at 1st I.M. Sechenov medical state university, plastic surgery center, Moscow, Russia; e-mail: reshetoviv@mail.ru

Kit O.I. — corresponding member of RAS, Professor, General Director of FSBI Rostov Scientific Research Cancer Institute, Rostov-on-don, Russia; e-mail: onkosekretar@mail.ru

Engibaryan M.A. — MD, PhD, Head of Head&Neck Tumors Department, FSBI Rostov Scientific Research Cancer Institute, Rostov-on-don, Russia; e-mail: mar457@yandex.ru

ЛЕЧЕНИЕ БИСФОСФОНАТНЫХ НЕКРОЗОВ ЧЕЛЮСТЕЙ ОЗОНОМ, ПОЛУЧЕННЫМ С ПОМОЩЬЮ УЛЬТРАФИОЛЕТОВОГО ИЗЛУЧЕНИЯ

И.М. Makeeva, A.G. Volkov, N.J. Dikopova, N.A. Jukova, S.S. Akhmedbaeva

Кафедра терапевтической стоматологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

Кафедра челюстно-лицевой, реконструктивно-восстановительной и пластической хирургии МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия

Контакты: Makeeva Irina – e-mail: irina_makeeva@inbox.ru

TREATMENT OF BISPHOSPHONATE NECROSIS OF THE JAWS WITH OZONE OBTAINED BY ULTRAVIOLET IRRADIATION

I.M. Makeeva, A.G. Volkov, N.J. Dikopova, N.A. Jukova, S.S. Akhmedbaeva

I. M. Sechenov 1st Moscow State Medical University, department of therapeutic stomatology, Moscow, Russia

A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, department of maxillo-facial, reconstructive - restorative and plastic surgery, Moscow, Russia

Contact: Makeeva Irina – e-mail: irina_makeeva@inbox.ru

В статье описаны способы получения озона в современных медицинских аппаратах, предназначенных для проведения озонотерапии. Представлены преимущества озоногенератора, продуцирующего озон с помощью ультрафиолетового излучения, и опыт его применения при лечении бисфосфонатных остеонекрозов челюстей.

Ключевые слова: стоматология, челюстно-лицевая хирургия, озонотерапия, бисфосфонатный остео-некроз челюстей.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Для цитирования: Makeeva И.М., Волков А.Г., Дикопова Н.Ж., Жукова Н.А., Ахмедбаева С.С. Лечение бисфосфонатных некрозов челюстей озоном, полученным с помощью ультрафиолетового излучения. Голова и шея. Head & neck. Russian Journal. 2017;3:73–75.

ABSTRACT

Authors describe the methods of producing ozone in modern medical devices intended for carrying out ozone therapy and advantages of the ozone generator, producing ozone with ultraviolet radiation and the experience of its application in the treatment of bisphosphonates jaws.

Key words: *dentistry, oral and maxillofacial surgery, ozone therapy, bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw.*

Authors declare no conflict of interests for this article. For citations: *Makeeva I.M., Volkov A.G., Dikopova N.J., Jukova N.A., Akhmedbaeva S.S. Treatment of bisphosphonate necrosis of the jaws with ozone obtained by ultraviolet irradiation. Golova I Sheya. Head & neck. Russian Journal. 2017;3:73–75 (in Russian).*

В комплексной терапии больных злокачественными новообразованиями с метастатическим поражением костей (рак молочной железы, рак предстательной железы, рак почки, множественная миелома и др.), применяются бисфосфонаты, вводимые внутривенно [4]. Специфическое осложнение, возникающее у пациентов, получающих терапию бисфосфонатами, которое может возникнуть после удаления зуба или даже в результате травмы зубными протезами – развитие остеонекроза челюсти [7]. Клиническая картина бисфосфонатных остеонекрозов имеет свои особенности и обычно характеризуется наличием в полости рта длительно незаживающего, безболезненного участка оголенной костной ткани серо-желтого цвета с бугристой поверхностью. При этом не наблюдается выраженной воспалительной реакции со стороны окружающих тканей и отсутствует процесс активного формирования секвестров. Остеонекроз приобретает затяжной, вялотекущий характер и часто длится годами, а попытки хирургических вмешательств по удалению участков

некротизированной ткани лишь расширяют зону некроза [5]. Американской ассоциацией челюстно-лицевых хирургов предложены различные схемы лечения больных остеонекрозом челюсти в зависимости от стадии процесса [6]. Лечение в основном состоит из антисептической обработки очагов в сочетании с антибактериальной терапией и только при наличии секвестров включает хирургическое лечение, заключающееся в секвестрэктомии.

Таким образом, лечение бисфосфонатных остео-некрозов челюстей должно быть минимально инвазивным. Этим требованиям в полной мере отвечает местная озонотерапия, которая при минимальном числе противопоказаний является высокоэффективным немедикаментозным методом лечения, обладающим бактерицидным, иммуномодулирующим, противогипоксическим и дезинтоксикационным действиями [1, 2, 9]. Механизм лечебного действия озонотерапии связан с высоким окислительно-восстановительным потенциалом

озона, что обеспечивает, с одной стороны, дезинфицирующий эффект в отношении бактерий, вирусов и грибов, с другой – приводит к активизации метаболических процессов в тканях [3, 8, 10, 11].

Существует два основных способа получения озона: за счет электрического разряда (электросинтез) и с помощью коротких ультрафиолетовых лучей (фотосинтез).

Электросинтез озона получил наибольшее распространение, т.к. позволяет производить озон в высоких концентрациях. Однако при получении озона этим способом имеется существенная проблема, связанная с тем, что в воздухе помимо кислорода, из которого генерируется озон, содержится азот. Электрический разряд диссоциирует не только молекулы кислорода, производя озон, но и молекулы азота, которые затем переходят в окислы азота и далее при реакции с водой – в азотную кислоту. В связи с этим озонаторы данного типа опасно использовать во влажной среде полости рта, т.к. образующаяся азотная кислота может оказывать повреждающее воздействие на ткани.

Для того чтобы избежать образования азотной кислоты, необходимо применять специальные фильтры, поглощающие окислы азота или использовать чистый кислород. Это усложняет конструкцию аппарата и значительно повышает его стоимость.

Еще одной отрицательной стороной электроразрядных озонаторов является образование озона в высоких концентрациях, многократно превышающих предельно допустимую концентрацию (ПДК) озона во вдыхаемом воздухе, которая в нашей стране составляет $0,1 \text{ мг/м}^3$. В связи с этим использование данного вида озонаторов в полости рта небезопасно, т.к. при случайном вдыхе озон в высоких концентрациях может оказывать повреждающее воздействие на дыхательные пути и легкие.

Другой способ получения озона – фотохимический. Этот метод основан на диссоциации молекулы кислорода под действием коротковолнового ультрафиолетового излучения (УФИ). Синтез под воздействием УФИ более прост в реализации, он заключается в том, что воздух пропускают через специальную камеру, где под воздействием коротковолнового УФИ молекула кислорода диссоциирует на два атома и затем образуется озон путем слияния атома и целой молекулы кислорода.

Важной особенностью получения озона с помощью коротковолнового УФИ является то, что под действием ультрафиолетовых лучей не происходит диссоциации молекул азота и не образуется азотная кислота. Кроме того, данный тип озонаторов позволяет получать озон в концентрации, достаточной для оказания лечебного действия и не способной оказать отрицательного воздействия на органы дыхания.

Таким образом, при лечении бифосфонатных некрозов челюстей целесообразно использовать озонаторы, продуцирующие озон с помощью УФИ. Однако, к сожалению, в настоящее время отечественная и зарубежная промышленность не производит озонаторов с интересующими нас параметрами. В связи с этим на основе имеющихся медицинских аппаратов нами был сконструирован озонатор, продуцирующий озон с помощью УФИ. Озонатор снабжен компрессором для закачки и подачи озono-воздушной смеси, системой отводящих и приводящих силиконовых трубок и стандартными сменными рабочими насадками фирмы Ultradent Mini Tip (США), которые использовали для проведения процедур.

Для определения концентрации озона на выходе из разработанного озонатора мы использовали хемилюминесцентный анализатор озона 302 ПР (РФ). В анализатор помещали отводящую трубку с рабочей насадкой.

В результате проведенного исследования было установлено, что концентрация озона непосредственно на выходе из насадки составляет $0,261 \text{ мг/м}^3$ или $0,000261 \text{ мг/л}$.

Производительность озонатора изучали с помощью ротаметра (прибора для определения объемного расхода озono-воздушной смеси в единицу времени) DwyerSeries RMA (США). Проведенные замеры показали, что прибор производит 2 л/мин озono-воздушной смеси.

На основании полученных данных провели расчет, какова будет концентрация озона во вдыхаемом воздухе, если во время проведения процедуры в полости рта пациент случайно вдохнет озono-воздушную смесь. При проведении расчетов исходили из того, что в состоянии покоя человек вдыхает 7 л воздуха в минуту. В течение минуты аппарат производит 2 л озono-воздушной смеси с концентрацией озона $0,000261 \text{ мг/л}$. Следовательно, 2 л озono-воздушной смеси в течение минуты будут смешиваться с пятью литрами воздуха, в результате чего концентрация озона должна упасть в 2,5 раза по сравнению с его концентрацией на выходе из рабочей насадки генератора. Таким образом, концентрация озона во вдыхаемом воздухе будет находиться в пределах предельно допустимой концентрации озона ($0,1 \text{ мг/м}^3$).

Разработанный озонатор дает возможность получать озон из воздуха за счет использования коротковолнового УФИ, позволяет получить озono-воздушную смесь, не содержащую окислы азота, и не создает опасной для дыхания концентрации озона в полости рта.

Применение разработанного озонатора при лечении больших бифосфонатными остеонекрозами челюстей показало высокую эффективность [4–6].

Под наблюдением находились 60 человек, у которых был диагностирован бифосфонатный остеонекроз челюстей. В зависимости от проводимого лечения больные были разделены на две группы. Первую группу составили пациенты, которым назначали курсы местной озонотерапии, состоящие из 10 ежедневных процедур продолжительностью от 2 до 10 минут (в зависимости от распространенности патологического процесса). Перерывы между повторными курсами озонотерапии составляли не менее 5 недель. Вторая группа являлась контрольной (22 человека), этим пациентам озонотерапию в курс лечебных мероприятий не включали.

В результате проведенного лечения было установлено, что применение озонотерапии при лечении бифосфонатных остеонекрозов приводит к улучшению местного иммунитета в полости рта, уменьшению выраженности болевого синдрома у пациентов, а также ускоряет формирование секвестров. У 92% больных первой группы в течение года удалось сформировать секвестры, после удаления которых процесс полностью купировался. Во второй группе, где озонотерапию не назначали, через год наблюдений костные секвестры не были сформированы ни у одного из пациентов, и лишь у 18% больных наблюдалась тенденция к их формированию.

Таким образом, озонатор, продуцирующий озон, благодаря коротковолновому УФИ, дает возможность получать озono-воздушную смесь, не содержащую окислы азота, и не создает опасной для дыхания концентрации озона в полости рта. Применение озона, полученного с помощью УФИ, при лечении бифосфонатных остеонекрозов челюстей способствует купированию воспалительного процесса за счет уменьшения выраженности болевого синдрома, улучшения местного иммунитета и ускорения формирования костных секвестров. Результаты

исследования позволяют рекомендовать данный вид воздействия для широкого применения при лечении бисфосфонатных остеонекрозов челюстей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Волков А.Г., Дикопова Н.Ж., Макеева И.М., Бякова С.Ф. *Аппаратурные методы диагностики и лечения заболеваний пародонта и слизистой оболочки полости рта.* М., 2016. 48 с.
2. Волков А.Г., Дикопова Н.Ж., Макеева И.М., Сохова И.А. *Аппаратурные методы диагностики и лечения заболеваний зубов.* М., 2016. 62 с.
3. Гусакова С.А., Панин А.М., Волков А.Г. Влияние комплекса физиотерапевтических процедур на реабилитацию пациентов после костно-пластических операций на альвеолярном отростке/части челюстей. *Рос. стоматология.* 2016;9(2):47.
4. Заславская Н.А., Дробышев А.Ю., Волков А.Г., Дикопова Н.Ж., Шипкова Т.П. Опыт применения озонотерапии при лечении бисфосфонатных остеонекрозов челюстей у больных со злокачественной патологией в анамнезе. *Dental. Forum.* 2013;3:45.
5. Заславская Н.А., Дробышев А.Ю., Волков А.Г. Опыт лечения остеонекрозов челюстей у пациентов, получающих антирезорбтивную терапию (бисфосфонаты, «Деносуаб»). «Cathedra—Кафедра. Стоматологическое образование». 2014;47:32–34.
6. Заславская Н.А., Дробышев А.Ю., Волков А.Г., Лежнев Д.А. Диагностика и лечение остеонекрозов челюстей у больных злокачественными новообразованиями, получающих терапию антирезорбтивными препаратами (бисфосфонаты, деносуаб). *Мед. вест. МВД.* 2014;1(68):14–16.
7. Заславская Н.А., Дробышев А.Ю., Лежнев Д.А., Волков А.Г., Тарасенко С.В. Опыт лечения пациентки больной бисфосфонатным остеонекрозом челюсти на фоне хронического периодонтита зубов нижней челюсти (клиническое наблюдение). *Эндодонтия Today.* 2014;2:56–60.
8. Никольская И.А., Копецкий И.С., Волков А.Г., Дикопова Н.Ж., Носов В.В. Эффективность применения озонотерапии в комплексном лечении ятрогенных пульпитов. *Вестник РНИМУ.* 2013;4:60–63.
9. Чергештов Ю.И., Царев В.Н., Волков А.Г., Носик А.С., Дикопова Н.Ж., Маланчук Д.А. Клинико-микробиологическое исследование действия озонотерапии и светодиодного излучения красного диапазона (630 нм) на микрофлору лунки удаленного зуба при альвеолите и ограниченном остеомиелите челюстей. *Стоматология.* 2016;95(4):53–57.
10. Azarpazhooh A., Limeback H. The application of ozone in dentistry: a systematic review of literature. *J. Dent.* 2008;36(2):104–116.
11. Azarpazhooh A., Limeback H., Lawrence H.P., Fillery E.D. Evaluating the effect of an ozone delivery system on the reversal of dentin hypersensitivity: a randomized, double-blinded clinical trial. *J. Endod.* 2009;35(1).

Поступила 14.04.17

Принята в печать 20.07.17

REFERENCES

1. Volkov A.G., Dikopova N.J., Makeeva I.M., Byakova S.F. *Instrumental methods of diagnostics and treatment of diseases of periodontal and mucous membrane of the oral cavity.* 1st Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov. 2016. 48 p.
2. Volkov A.G., Dikopova N.J., Makeeva I.M., Soхова I.A. *Instrumental methods of diagnostics and treatment of diseases of the teeth.* 1st Moscow State Medical University named after I. M. Sechenov 2016. 62 p.
3. Gusakova S.A., Panin A.M., Volkov A.G. The influence of physiotherapy on the rehabilitation of patients after osteoplastic operations on the alveolar bone/of the jaw. *Russian dentistry.* 2016;9(2):47.

4. Zaslavskaya N.A., Drobyshev A.Yu., Volkov A.G., Dikopova N.J. Experience of application of ozone therapy in the treatment of bisphosphonate osteonecrosis of the jaws in patients with malignant tumors in history. *Dental. Forum.* 2013;3:45.
5. Zaslavskaya N.A., Drobyshev A.Yu., Volkov A.G. Experience in the treatment of osteonecrosis of the jaws in patients receiving antiresorptive therapy (bisphosphonates, «Denosumab»). «Cathedra—Cathedra. Dental education» in 2014;47:32–34.
6. Zaslavskaya N.A., Drobyshev A.Yu., Volkov A.G., Lezhnev D.A. Diagnosis and treatment osteonecrosis of the jaws in patients with cancer receiving treatment antirezorbivei preparations (bisphosphonates, denosumab). *Medical Bulletin of the Ministry of internal Affairs.* 2014;1(68):14–16.
7. Zaslavskaya N.A. Drobyshev A.Yu., Lezhnev D.A., Volkov A.G., Tarasenko S.V. Experience in the treatment of the patient the bisphosphonate osteonecrosis on the background of chronic periodontitis of the teeth of the lower jaw (clinical observation). *Endodontics Today.* 2014;2:56–60.
8. Nikol'skaya I.A., Kopetskiy I.S., Volkov A.G., Dikopova N.J., Nosov V.V. The effectiveness of ozone therapy in complex treatment of iatrogenic pulpitis. *Bulletin of the Russian national research medical University.* 2013;4:60–63.
9. Chergeshtov Y.I., Tsarev V.N., Volkov A.G., Nosik A.S., Dikopova N.J., Malanchuk D.A. Clinical and microbiological study of action of ozone therapy and led light radiation of the red range (630 nm) on the microflora of the extraction when the alveolitis and limited osteomyelitis of the jaws. *Dentistry.* 2016;95(4):53–57.
10. Azarpazhooh A., Limeback H. The application of ozone in dentistry: a systematic review of literature. *J. Dent.* 2008;36(2):104–116.
11. Azarpazhooh A., Limeback H., Lawrence H.P., Fillery E.D. Evaluating the effect of an ozone delivery system on the reversal of dentin hypersensitivity: a randomized, double-blinded clinical trial. *J. Endod.* 2009;35(1).

Received 14.04.17

Accepted 20.07.17

Сведения об авторах:

Макеева И.М. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапевтической стоматологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

Волков А.Г. — д.м.н., профессор кафедры терапевтической стоматологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

Дикопова Н.Ж. — к.м.н., доцент кафедры терапевтической стоматологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

Жукова Н.А. — к.м.н., челюстно-лицевой хирург, ассистент кафедры челюстно-лицевой и пластической хирургии МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия

Ахмедбаева С.С. — аспирант кафедры терапевтической стоматологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

About authors:

Makeeva I.M. — MD, professor, Head of the Department of restorative dentistry Department of Conservative Dentistry of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Volkov A.G. — MD, professor of restorative dentistry Department of Conservative Dentistry of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Dikopova N.Z. — PhD, assistant professor of restorative dentistry Department of Conservative Dentistry of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Zhukova N.A. — MSc, maxillo-facial surgeon, Department of maxillofacial, reconstructive and plastic surgery, Moscow state university of medicine and dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russia

Akhmedbaeva S.S. — PhD candidate of restorative dentistry Department of Conservative Dentistry of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

ИНСТРУКЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

Рукопись статьи должна быть предоставлена в 2 экземплярах, напечатанной стандартным шрифтом 14 через 1,5 интервала на одной стороне белой бумаги размером А4 (210 x 295 мм) с полями в 2,5 см по обе стороны текста.

Рукопись статьи должна включать:

- | | |
|------------------------|------------------------|
| 1) титульный лист; | 7) обсуждение; |
| 2) резюме; | 8) таблицы; |
| 3) ключевые слова; | 9) подписи к рисункам; |
| 4) введение; | 10) иллюстрации; |
| 5) материалы и методы; | 11) библиографию. |
| 6) результаты; | |

Страницы должны быть пронумерованы.

Все материалы предоставляются также на электронном носителе и обязательно дублируются по электронной почте headneck@inbox.ru

В рукописи должно быть официальное направление учреждения, в котором проведена работа. На первой странице статьи должны быть виза и подпись научного руководителя, заверенная круглой печатью учреждения. На последней — подписи всех авторов, что дает право на ее публикацию в журнале и размещение на сайте издательства.

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ ДОЛЖЕН СОДЕРЖАТЬ:

- 1) название статьи, которое должно быть информативным и достаточно кратким;
- 2) инициалы и фамилии авторов;
- 3) полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа;
- 4) фамилию, имя, отчество, полный почтовый адрес и e-mail, номер телефона и факса автора, ответственного за контакты с редакцией.

РЕЗЮМЕ

Объем резюме должен быть расширенным и содержать не менее 700 слов. Здесь же пишутся «ключевые слова» (от 5 до 10 слов), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах.

ТЕКСТ

Объем оригинальной статьи, как правило, не должен превышать 9 машинописных страниц, кратких сообщений и заметок из практики — 3–4 стр.

Объем лекций и обзоров не должен превышать 12 стр.

Оригинальные статьи должны иметь следующую структуру:

Введение. В нем формулируется цель и необходимость проведения исследования, кратко освещается состояние вопроса со ссылками на наиболее значимые публикации.

Материал и методы. Приводятся количественные и качественные характеристики больных (обследованных), а также упоминаются все методы исследований, применявшихся в работе, включая методы статистической обработки данных. При упоминании аппаратуры и новых лекарств в скобках указываются производитель и страна, где он находится.

Результаты. Их следует предоставлять в логической последовательности в тексте, таблицах и на рисунках. В тексте не следует повторять все данные из таблиц и рисунков. Надо упоминать только наиболее важные из них. В рисунках не следует дублировать данные, приведенные в таблицах. Подписи к рисункам и описание деталей на них под соответствующей нумерацией надо предоставлять на отдельной странице. Величины измерений должны соответствовать Международной системе единиц (СИ).

Обсуждение. Надо выделять новые и важные аспекты результатов своего исследования и по возможности сопоставлять их с данными других исследователей. Не следует повторять сведения, уже приведенные в разделе «Введение», и подробные данные из раздела «Результаты». В обсуждение можно включить обоснованные рекомендации и краткое заключение.

Таблицы. Каждая таблица должна иметь название и порядковый номер соответственно первому упоминанию ее в тексте. Каждый столбец в таблице должен иметь краткий заголовок (можно использовать аббревиатуры). Все разъяснения, включая расшифровку аббревиатур, надо размещать в сносках. Указывайте статистические методы, использованные для представления вариабельности данных и достоверности различий.

Подписи к иллюстрациям. Нумерация дается арабскими цифрами соответственно номерам рисунков. Подпись к каждому рисунку состоит из его названия и «легенды» (объяснения частей рисунка, символов, стрелок и других его деталей). В подписях к микрофотографиям надо указывать степень увеличения.

Иллюстрации. Формат файла рисунка tiff или jpeg, расширение 300 dpi.

Библиография (список литературы). В списке все работы перечисляются в порядке цитирования (ссылок на них в тексте), а не по алфавиту фамилий первых авторов. При упоминании отдельных фамилий авторов в тексте им должны предшествовать инициалы (фамилии иностранных авторов приводятся в оригинальной транскрипции). В тексте статьи библиографические ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках.

В библиографическом описании книги (после ее названия) приводятся город (где она издана), после двоеточия — название издательства, после точки с запятой — год издания. Если ссылка дается на главу из книги, сначала упоминаются авторы и название главы, после точки с заглавной буквы ставится «В»: ("in") и фамилия(и) автора(ов) или выступающего в его качестве редактора, затем название книги и ее выходные данные.

В библиографическом описании статьи из журнала (после ее названия) приводится сокращенное название журнала и год издания (между ними знак препинания не ставится), затем после точки с запятой — номер отечественного журнала (для иностранных журналов номер тома, в скобках номер журнала), после двоеточия помещаются цифры первой и последней (через тире) страниц.

При написании литературного обзора количество источников должно быть не менее 15, из них более 50 % содержать ссылки на зарубежный опыт.

Редколлегия оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи.

Статьи, ранее опубликованные или направленные в другой журнал или сборник, присылать нельзя.

Статьи, оформленные не в соответствии с указанными правилами, возвращаются авторам без рассмотрения.

