

HEAD AND NECK RJ

1

РОССИЙСКИЙ ЖУРНАЛ ГОЛОВА И ШЕЯ

ЖУРНАЛ ФЕДЕРАЦИИ СПЕЦИАЛИСТОВ ПО ЛЕЧЕНИЮ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГОЛОВЫ И ШЕИ

俄罗斯头颈期刊 头颈疾病治疗专业协会期刊

8

CURRENT TRENDS IN THE FEMINIZATION OF THE LOWER THIRD OF THE FACE AND NECK

АКТУАЛЬНЫЕ ТЕНДЕНЦИИ В ФЕМИНИЗАЦИИ
НИЖНЕЙ ТРЕТИ ЛИЦА И ШЕИ
目前面部和颈部下三分之一女性化的趋势

62

HUMAN PAPILLOMAVIRUS AND UPPER RESPIRATORY DISEASES

ВИРУС ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА И ЗАБОЛЕВАНИЯ
ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ
人乳头瘤病毒与上呼吸道疾病

85

CURRENT PERSPECTIVES AND TREATMENT OPTIONS FOR ANAPLASTIC THYROID CANCER

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ
ЛЕЧЕНИЯ АНАПЛАСТИЧЕСКОГО РАКА
ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
甲状腺间变性癌症的现状和治疗选择

И ДРУГИЕ / ET AL

№1/TOM 11/2023

АССОЦИИРОВАН С SCOPUS



ОДИННАДЦАТЫЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ КОНГРЕСС ПО ЗАБОЛЕВАНИЯМ ОРГАНОВ ГОЛОВЫ И ШЕИ

Экстренная, неотложная и плановая медицинская помощь
при заболеваниях органов головы и шеи

19-20-21 ИЮНЯ 2023

Место проведения

Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет им. акад. И.П. Павлова
Санкт-Петербург, улица Льва Толстого, 6-8

Платформа трансляции

Медицинский образовательный портал
MEDTOUCH.ORG

Сайт Конгресса

www.headneckcongress.ru



HEAD AND NECK

1

RJ

ГОЛОВА И ШЕЯ

ЖУРНАЛ ФЕДЕРАЦИИ СПЕЦИАЛИСТОВ ПО ЛЕЧЕНИЮ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГОЛОВЫ И ШЕИ
ALL-RUSSIAN FEDERATION OF THE SPECIALISTS IN HEAD & NECK DISEASES

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

俄罗斯头颈期刊 头颈疾病治疗专业协会期刊

Medical reviewed journal

The authors declare that they have no competing interests
Published materials conforms to internationally accepted ethical guidelines. Articles are checked in the "Anti-Plagiarism" system for the detection of borrowings.

The cipher and the name of the scientific specialty:

- 3.1.9. Surgery
- 3.1.15. Cardiovascular surgery
- 3.1.12. Anesthesiology and resuscitation
- 3.1.23. Dermatovenereology
- 3.1.10. Neurosurgery
- 3.1.6. Oncology, radiation therapy
- 3.1.3. Otorhinolaryngology
- 3.1.5. Ophthalmology
- 3.1.16. Plastic surgery
- 3.1.7. Dentistry
- 3.1.2. Maxillofacial surgery
- 3.1.19. Endocrinology
- 3.1.25. Radiation diagnostics

Editor in chief

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

Editorial staff manager: N.V. Ivanov

Translator into English: S.O. Gening
Chinese translator: Yu Cao

Founder and Publisher:

Russian Federation of treatment specialists in Head&Neck pathology

EDITORIAL BOARD

RESHETOV IGOR VLADIMIROVICH,
Academician of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medicine, Professor, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Academy of postgraduate education under FSBU FSCC of FMBA of Russia, Moscow, Russia

JATIN P.SHAH
deputy. chief editor, d.m.s. professor, New York, USA

DROBYSHEV ALEKSEY YUREVICH
deputy. chief editor, d.m.s. professor, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

GRACHEV NIKOLAI SERGEEVICH
scientific editor, MD, PhD, DSc, Dmitry Rogachev National Medical Research Center Of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia

SVYATOSLAVOV DMITRIY SERGEEVICH
Scientific editor, PhD, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University named (Sechenov University), Moscow, Russia

KASTYRO IGOR VLADIMIROVICH
Executive Secretary, MD, PhD, DSc, Secretary of the Federation of Specialists in the Treatment of Head and Neck Diseases, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Medical Institute, Moscow, Russia

PRYANIKOV PAVEL DMITRIYEVICH
Executive Secretary, MD, PhD, Head ENT department of the Russian Children's Clinical Hospital, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Website of the Federation <http://headneckfdr.ru>
Website of the journal <https://hnj.science>



Общероссийская общественная организация
Федерация специалистов
по заболеваниям
органов головы и шеи

The journal is included in the SCOPUS, EBSCO, Index Copernicus, Google Scholar, Russian Science Citation Index (RSCI) based on the Scientific Electronic Library eLibrary.ru (NEB)

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).

The journal is included in the SCOPUS, EBSCO, Index Copernicus, Google Scholar, Russian Science Citation Index (RSCI) based on the Scientific Electronic Library eLibrary.ru (NEB).



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 – 30.03.2023
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"

ПН № 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 0,411

Printed in printing house
"Luxury Print"

115142, Moscow, St. Rechnikov, d. 21

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

HEAD AND NECK

1

RJ

ГОЛОВА И ШЕЯ

ЖУРНАЛ ФЕДЕРАЦИИ СПЕЦИАЛИСТОВ ПО ЛЕЧЕНИЮ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГОЛОВЫ И ШЕИ
ALL-RUSSIAN FEDERATION OF THE SPECIALISTS IN HEAD & NECK DISEASES

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

俄罗斯头颈期刊 头颈疾病治疗专业协会期刊

Медицинский рецензируемый журнал

Авторы подтверждают, что не имеют конфликта интересов
Публикуемые материалы соответствуют международно признанным этическим принципам. Статьи проходят проверку в системе «Антиплагиат» на обнаружение заимствований.

Шифр и наименование научной специальности:

- 3.1.9. Хирургия
- 3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия
- 3.1.12. Анестезиология и реаниматология
- 3.1.23. Дерматовенерология
- 3.1.10. Нейрохирургия
- 3.1.6. Онкология, лучевая терапия
- 3.1.3. Оториноларингология
- 3.1.5. Офтальмология
- 3.1.16. Пластическая хирургия
- 3.1.7. Стоматология
- 3.1.2. Челюстно-лицевая хирургия
- 3.1.19. Эндокринология
- 3.1.25. Лучевая диагностика

Главный редактор

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

Заведующий редакцией: Н.В. Иванов

Переводчик на английский язык: С.О. Генинг

Переводчик на китайский язык: Yu Cao

Учредитель и Издатель:

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

РЕДАКЦИЯ ЖУРНАЛА

РЕШЕТОВ И.В.

главный редактор, академик РАН, д.м.н.,
профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
(Сеченовский университет), Академия постдипломного
образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, Москва, Россия

JATIN P. SHAN

зам. главного редактора, д.м.н. профессор, Нью-Йорк, США

ДРОБИШЕВ А.Ю.

зам. главного редактора, д.м.н. профессор,
ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», Москва, Россия

ГРАЧЕВ Н.С.

научный редактор, д.м.н., ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева», Москва, Россия

СВЯТОСЛАВОВ Д.С.

научный редактор, к.м.н., ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Россия

КАСТЫРО И.В.

ответственный секретарь, д.м.н., секретарь Федерации
специалистов по лечению заболеваний головы и шеи,
Медицинский институт РУДН, Москва, Россия

ПРЯНИКОВ П.Д.

ответственный секретарь, к.м.н., зав. отделением
оториноларингологии ОСП РДКБ ФГАОУ ВО РНИМУ
им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Сайт Федерации <http://headneckfdr.ru>
Сайт журнала <https://hnj.science>



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

Сайт конгресса
headneckcongress.ru headneckconco.ru
Журнал входит в базы SCOPUS, EBSCO,
Index Copernicus, Google Scholar, elibrary.ru.

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

Журнал входит в базы SCOPUS, EBSCO, Index Copernicus, Google Scholar, elibrary.ru.



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 – 30.03.2023
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 0,411

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

EDITORIAL BOARD

Brovkina A.F., Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, DSc, Professor RMACPE of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia, 3.1.5. Ophthalmology
 Bystrova A.A., Russian Children's Clinical Hospital, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia, 3.1.12. Anesthesiology and resuscitation
 Gomberg M.A., MD, DSc, Professor, Moscow scientific and practical center of dermatovenerology and cosmetology, Moscow Department of health, Moscow, Russia, 3.1.23. Dermatovenerology
 Davydov D.V., MD, DSc, Professor, FSAEI «Russian University of peoples' friendship», Moscow, Russia, 3.1.5. Ophthalmology
 Dolgalev A.A., MD, DSc, Professor, Stavropol State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Stavropol, Russia, 3.1.7. Dentistry
 Daikhes N.A., corr. member of RAS, MD, DSc, Professor, FSBI NCCO FMBA of Russia, Moscow, Russia, 3.1.3. Otorhinolaryngology
 Zhukova O.V., MD, DSc, Professor, chief physician, Moscow scientific and practical center of dermatovenerology and cosmetology, Moscow Department of health, Moscow, Russia, 3.1.23. Dermatovenerology
 Ivanov S.Yu., corr. member of RAS, MD, DSc, Professor, FSAEI First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Sechenov University), Moscow, Russia, 3.1.7. Dentistry
 Istranov A.L., MD, DSc, Professor, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia, 3.1.16. Plastic surgery
 Kosyrev T. F., Professor, MD, DSc, Department Pediatric Dentistry and Orthodontics, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), 3.1.7. Dentistry
 Kropotov M.A., MD, DSc, Professor, FSBI NMRС named after NN Blokhin Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia, 3.1.6. Oncology, Radiation Therapy
 Kryukov A.I., corresponding member of RAS, MD, DSc, Professor, SBH «Scientific Research Clinical Institute of Otorhinolaryngology named after. L.I. Sverzhvsky», Moscow, Russia, 3.1.3. Otorhinolaryngology
 Kuznetsov M.R., MD, DSc, Professor, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia, 3.1.15. Cardiovascular surgery
 Kulakov A.A., Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, DSc, Professor, FSBI «CSRIS&MFS» of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia, 3.1.2. Maxillofacial surgery
 Lopatin A.V., MD, DSc, Professor, Russian Children's Clinical Hospital, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia, 3.1.2. Maxillofacial surgery
 Makeeva I.M., MD, DSc, Professor, Director of the Institute of dentistry I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia, 3.1.7. Dentistry
 Malginov N.N., MD, DSc, professor, FSBEI «MSMSU named after A.I. Evdokimov», Moscow, Russia, 3.1.7. Dentistry
 Mamontov A.S., MD, Professor, P. A. Herzen Moscow State Research Institute, Moscow, Russia, 3.1.6. Oncology, radiation therapy
 Manturova N.E., MD, DSc, Professor, RCRMU named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia
 Mamontov A.S., MD, professor, MSROI named after PA Herzen, Moscow, Russia, 3.1.16. Plastic surgery
 Mudunov A.M., MD, DSc, Lapino Hospital, Moscow Region, Russia, 3.1.6. Oncology, Radiation Therapy
 Medvedev Yu.A., MD, Professor, FSAEI «MSMSU named after A.I. Evdokimov», Moscow, Russia, 3.1.6. Oncology, Radiation Therapy
 Melnichenko G.A., Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, DSc, Professor, Institute of Clinical Endocrinology, FSBI «Endocrinology scientific Center», Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia, 3.1.19. Endocrinology
 Parshin V.D., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, MD, DSc, Professor, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia, 3.1.9. Surgery
 Polyakov A.P., MD, DSc, Associate Professor, MSROI named after P.A. Herzen, Moscow, Russia, 3.1.6. Oncology, Radiation Therapy
 Potekhaev N.N., MD, DSc, Professor, director, Moscow scientific and practical center of dermatovenerology and cosmetology, Moscow Department of health, Moscow, Russia, 3.1.23. Dermatovenerology
 Podvaznikov S.O., MD, DSc, Professor, FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Moscow, Russia Put' V.A., MD, Professor, FSAEI First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Sechenov University), Moscow, Russia, 3.1.9. Surgery
 Popadyuk V.I., MD, DSc, Professor, RUDN University, Moscow, Russia, 3.1.3. Otorhinolaryngology
 Put' V.A., MD, Professor, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia, 3.1.7. Dentistry
 Romanchyshen A.F., MD, Professor, St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia, 3.1.9. Surgery
 Sahakyan S.V., MD, DSc, Professor, FSBI «Moscow Scientific Research Institute of Eye Diseases named after Helmholtz», Moscow, Russia, 3.1.5. Ophthalmology
 Sadovsky V.V., Academician of RAMTS, DSc, Ph.D., Professor, President of the StAR, Moscow, Russia, 3.1.7. Dentistry
 Serova N.S., MD, Professor, FSAEI First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Sechenov University), Moscow, Russia, 3.1.25. Radiation diagnostics
 Svistushkin V.M., DSc, Ph.D., Professor, FSAEI First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Sechenov University), Moscow, Russia, 3.1.3. Otorhinolaryngology
 Startseva O.I. MD, DSc, Professor, FSAEI First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Sechenov University), Moscow, Russia, 3.1.16. Plastic surgery
 Usachev D.Yu., corresponding member of RAS, MD, DSc, Professor, FSAI «National Medical Research Center of Neurosurgery named after acad. N.N. Burdenko», Moscow, Russia, 3.1.10. Neurosurgery
 Cherekaev V.A., MD, DSc, professor, FSAI «National Medical Research Center of Neurosurgery named after acad. N. N. Burdenko», Moscow, Russia, 3.1.10. Neurosurgery
 Choinzonov E.L., Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, DSc, Professor, FSBEI SibSMU, Tomsk, Russia, 3.1.6. Oncology, Radiation Therapy
 Chukumov R.M., PHD, SBHC of MR Moscow Regional Scientific Research Clinical Institute n.a. Vladimirovsky M.F.(MONIKI), Witte S.U Moscow University, Moscow, Russia, 3.1.2. Maxillofacial Surgery
 Yanov Yu.K., Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, DSc, Professor, FSBU «St. Petersburg Scientific Research Institute of LOR», St. Petersburg, Russia, 3.1.3. Otorhinolaryngology
 Yanushevich O.O., Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, DSc, Professor, FSBEI «MSMSU named after A.I. Evdokimov», Moscow, Russia, 3.1.7. Dentistry

EDITORIAL COUNCIL

Vasiliev Yu.V., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor, GBUZ MKNC named after A.S. Loginov DZM, Moscow, Russia
 Verbo E.V., MD, Professor, DSc, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, 3.1.16. Plastic surgery
 Galimova V.U., MD, DSc, Professor, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia, 3.1.5. Ophthalmology
 Garbuzov P.I., MD, PhD, National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 3.1.25. Radiation diagnostics
 Erichev V.P., MD, DSc, Professor, Federal State Scientific Institution Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia, 3.1.5. Ophthalmology
 Khmelevskiy E.V., MD, DSc, Professor, National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia, 3.1.6. Oncology, Radiation Therapy
 Krylov V.V., Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, DSc, Professor, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Scientific Research Institute of Emergency Care named after N.V. Sklifosovsky, Moscow, Russia, 3.1.10. Neurosurgery
 Nakatis Ya.A., MD, DSc, Professor, Clinical Hospital N122 named after L.G. Sokolov, FMBA of Russia, St.-Petersburg, Russia, 3.1.3. Otorhinolaryngology
 Poliakov V.G., Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, DSc, Professor, FSBI NMRC named after N.N. Blokhin, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia, 3.1.6. Oncology, Radiation Therapy
 Rabinovich I.M., MD, DSc, Professor, CSRIS&MFS, Moscow, Russia Rumyantsev Pavel Olegovich, MD, Professor, Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia, 3.1.7. Dentistry
 Rumyantsev P.O., MD, Professor of the FSBI NMHC of Endocrinology, Moscow, Russia, 3.1.6. Oncology, Radiation Therapy
 Topolnitskiy O.Z., MD, DSc, Professor, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia, 3.1.2. Maxillofacial Surgery

FOREIGN EDITORIAL BOARD MEMBERS

Jean-Paul Marie, Professor of the Department of Otolaryngology, Head & Neck Surgery and Audiophony at the University Hospital, Head of the Experimental Surgery Laboratory, school of Medicine, Rouen University, Rouen, France
 France Dobke M., prof. University of California, San Diego, USA
 Dan Fliss, prof., Tel Aviv University, Tel Aviv-Yafo, Israel
 Geneid Ahmed, PhD, docent, President of Union of European Phoniatrists; head Physician of Phoniatrics Department of Helsinki University Hospital Helsinki, Finland
 Wojciech Golusinski prof., The Greater Poland Cancer Centre, Dept. of Surgical Oncology, Poznan, Poland
 Andrey Holodny, prof., Radiology New York, NY, Professor, Radiology, Weill Cornell Medical College, USA Jan Kiozar prof. Fakultni Nemocnice v Motole, Prague, Czech Republic
 Jean Louis Lefebvre prof. President of the Founding Board of the European Head and Neck Society, Lille, France
 Lisa Licitra prof., Interim Director of Medical Oncology Head and Neck Cancer Department at the Istituto Nazionale Tumori in Milan, Italy
 Gregori Margolin, prof., Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden
 Milan Knezevic Professo runiversitario en Hospital Insular ULPGC, Spain Rapidis A., prof., Saint Savvas Hospital, Athens, Greece
 Jatin Shah, prof. Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, USA
 Giuseppe Spriano, prof., Humanitas University, Pieve Emanuele, Italy
 Sivanesan Subramanian assistant prof., Anna University, Chennai, India Universiti Sains Malaysiadisabled, Gelugor, Malaysia
 Sefik Hosai, EHNS General Secretary, Department of Otolaryngology-Head & Neck Surgery, Atilim University, Faculty of Medicine, Ankara, Turkey
 Yakubu Karagama Professor, Consultant Laryngologist at the Central Manchester University Hospital Department of Otolaryngology and Tameside Hospital, Honorary Senior Lecturer at the Edge Hill University, Manchester, UK

EXPERT GROUP

Boyko A.V., MD, DSc, professor, National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia, 3.1.6. Oncology, Radiation Therapy
 Byakhov M.Y., MD, DSc, Professor, A.S. Loginov Moscow Clinical Research Center, Moscow, Russia, 3.1.6. Oncology, Radiation Therapy
 Zaitsev A.M., MD, Ph.D., National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia, 3.1.10. Neurosurgery
 Osipenko E.V., MD, PhD, Federal Scientific-Clinical Center of Otorhinolaryngology, Moscow, Russia, 3.1.3. Otorhinolaryngology
 Polyakov P.Y., MD, DSc, professor, M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Scientific Research Clinical Institute (MONIKI), Moscow, Russia, 3.1.6. Oncology, Radiation Therapy
 Prikhodko A.G., MD, DSc, Professor, SBEI Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia, 3.1.12. Anesthesiology and Resuscitation
 Kravtsov S.A., MD, Moscow Oncological Clinical Dispensary No. 1, Moscow, Russia, 3.1.6. Oncology, Radiation Therapy
 Kuznetsov N.S., MD, Professor, Endocrinology disabled Research Centre, Moscow, Russia, 3.1.19. Endocrinology
 Novozhilova E.N. prof., MD, PhD, DSc, Moscow Municipal Oncological Hospital No.62, Krasnogorsk, Russia, 3.1.6. Oncology, Radiation Therapy
 Romanov I.S., MD, PhD, NN Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia, 3.1.6. Oncology, Radiation Therapy
 Romanko Y.S., head of the expert group, MD, DSc, Professor, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia, 3.1.25. Radiation diagnostics
 Svetitsky P.V., MD, DSc, Professor, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia, 3.1.6. Oncology, Radiation Therapy
 Sdvizhkov A.M., MD, DSc, Professor, Moscow Oncological Clinical Dispensary No. 1, Moscow, Russia, 3.1.6. Oncology, Radiation Therapy
 Stoyukhina A.S., PhD., Federal State Scientific Institution Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia, 3.1.5. Ophthalmology
 Sivanesan Subramanian assistant prof., Anna University, Chennai, India, Universiti Sains Malaysiadisabled, Gelugor, Malaysia
 Chen Ko, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia, 3.1.6. Oncology, Radiation Therapy
 Shevchenko S.P., MD, DSc, Professor, SBH Municipal Clinical Hospital No.1, Novosibirsk, Russia, 3.1.6. Oncology, Radiation Therapy

РЕДКОЛЛЕГИЯ

Бровкина А.Ф., академик РАН, д.м.н., профессор РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия. 3.1.5. Офтальмология

Быстрова А.А. ОСП РДКБ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва. 3.1.12. Анестезиология и реаниматология

Гомберг М.А., д.м.н., проф., Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия. 3.1.23. Дерматовенерология

Давыдов Д.В., д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия. 3.1.5. Офтальмология

Дайхес Н.А., чл.-корр. РАН, д.м.н. профессор, ФГБУ НКЦО ФМБА России, Москва, Россия. 3.1.3. Оториноларингология

Долгалев А.А., д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Ставропольский Государственный Медицинский Университет» МЗ РФ, Ставрополь, Россия. 3.1.7. Стоматология

Жукова О.В., д.м.н., проф., главный врач, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия. 3.1.23. Дерматовенерология

Иванов С.Ю., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Россия. 3.1.7. Стоматология

Истранов А.Л., д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Россия. 3.1.16. Пластическая хирургия

Косырева Т.Ф., д.м.н., проф., Российский университет дружбы народов, Москва, Россия. 3.1.7. Стоматология

Кропотов М.А., д.м.н., профессор, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва, Россия. 3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Крюков А.И., член корр. РАН, д.м.н., профессор, ГБУЗ «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского», Москва, Россия. 3.1.3. Оториноларингология

Кузнецов М.Р., д.м.н., профессор, ФГАОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова (Университет им. И.М.Сеченова), Москва, Россия. 3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия

Кулаков А.А., академик РАН, д.м.н., профессор, ФГБУ «ЦНИИСЧЛХ» Минздрава России, Москва, Россия. 3.1.2. Челюстно-лицевая хирургия

Лопатин А.В., д.м.н., проф. ОСП РДКБ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия. 3.1.2. Челюстно-лицевая хирургия

Макеева И.М., профессор, директор института стоматологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия. 3.1.7. Стоматология

Мальгинов Н.Н., д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», Москва, Россия. 3.1.7. Стоматология

Мантурова Н.Е., д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия. 3.1.16. Пластическая хирургия

Мамонтов А.С., д.м.н., профессор, МНИОИ им. П. А. Герцена, Москва, Россия. 3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Мудунов А.М., д.м.н., госпиталь «Лапино», Московская область, Россия. 3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Медведев Ю.А., д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», Москва, Россия. 3.1.2. Челюстно-лицевая хирургия

Мельниченко Г.А., академик РАН, д.м.н., профессор, Институт клинической эндокринологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва, Россия. 3.1.19. Эндокринология

Паршин В.Д., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Россия. 3.1.9. Хирургия

Поляков А.П., д.м.н., доцент, МНИОИ им. П.А. Герцена, Москва, Россия. 3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Потекаев Н.Н., д.м.н., профессор, директор Московского научно-практического центра дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия. 3.1.23. Дерматовенерология

Подвязников С.О., д.м.н., профессор, РМАНПО, Москва, Россия. 3.1.9. Хирургия

Путь В.А. д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Россия. 3.1.7. Стоматология

Попадюк В.И. д.м.н., проф., ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов, Москва, Россия. 3.1.3. Оториноларингология

Романчишен А.Ф., д.м.н., профессор Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия. 3.1.9. Хирургия

Саакян С.В., д.м.н., профессор, ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт глазных болезней им. Гельмгольца», Москва, Россия. 3.1.5. Офтальмология

Садовский В.В., академик РАМТН, д.м.н., профессор, президент СтАР, Москва, Россия. 3.1.7. Стоматология

Свиштукин В.М., д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Россия. 3.1.3. Оториноларингология

Серова Н.С., д.м.н., профессор, ФГАОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова (Университет им. И.М.Сеченова), Москва, Россия. 3.1.25. Лучевая диагностика

Старцева О.И. д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Россия. 3.1.16. Пластическая хирургия

Усачев Д.Ю., член-корр. РАН, д.м.н., профессор, ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко», Москва, Россия. 3.1.10. Нейрохирургия

Черкаев В.А., д.м.н., профессор, ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко», Москва, Россия. 3.1.10. Нейрохирургия

Чойнзонов Е.Л., академик РАН, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО СибГМУ, Томск, Россия. 3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Чукумов Р.М., к.м.н., ГБУЗ МО Московской областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф.Владимирского (МОНИКИ), Московский Университет им. С.Ю.Витте, Москва, Россия. 3.1.2. Челюстно-лицевая хирургия

Янов Ю.К., академик РАН, д.м.н., профессор, ФГБУ «СПб НИИ ЛОР», Санкт-Петербург, Россия. 3.1.3. Оториноларингология

Янушевич О.О., академик РАН, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», Москва, Россия. 3.1.7. Стоматология

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Вербо Е.В., д.м.н., профессор, РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия. 3.1.16. Пластическая хирургия

Галимова В.У., д.м.н., профессор, Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия. 3.1.5. Офтальмология

Гарбузов П.И., к.м.н. ФГБУ «НМИЦ радиологии», Обнинск, Россия. 3.1.25. Лучевая диагностика

Еричев В.П., д.м.н., профессор, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней», Москва, Россия. 3.1.5. Офтальмология

Крылов В.В., академик РАН, д.м.н., профессор, ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», Москва, Россия. 3.1.10. Нейрохирургия

Накатис Я.А., д.м.н., профессор Клиническая больница № 122 им. Л.Г. Соколова ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия. 3.1.3. Оториноларингология

Поляков В.Г., академик РАН, д.м.н., профессор, ФГБУ НМИЦ им. Н.Н.Блохина МЗ РФ, Москва, Россия. 3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Рабинович И.М., д.м.н., профессор, ЦНИИС и ЧЛХ, Москва, Россия. 3.1.7. Стоматология

Румянцев П.О., д.м.н., профессор ФГБУ НМИЦ Эндокринологии, Москва, Россия. 3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Топольницкий О.З., д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», Москва, Россия. 3.1.2. Челюстно-лицевая хирургия

Хмелевский Е.В., д.м.н., профессор, МНИОИ им. П.А. Герцена, Москва, Россия. 3.1.6. Онкология, лучевая терапия

ИНОСТРАННЫЕ ЧЛЕНЫ РЕДКОЛЛЕГИИ

Jean-Paul Marie, Professor of the Department of Otolaryngology, Head & Neck Surgery and Audiophony at the University Hospital, Head of the Experimental Surgery Laboratory, school of Medicine, Rouen University, Rouen, France

Dobke M., prof. University of California, San Diego, USA

Fliss D., prof., Tel Aviv University, Tel Aviv-Yafo, Israel

Genieid A., PhD, docent, President of Union of European Phoniatrists; head Physician of Phoniatrics Department of Helsinki University Hospital Helsinki, Finland Golusinsky W., prof., The Greater Poland Cancer Centre, Dept. of Surgical Oncology, Poznan, Poland

Holodny A., prof., Radiology New York, NY, Professor, Radiology, Weill Cornell Medical College, USA

Klozar J., prof. Fakultni Nemocnice v Motole, Prague, Czech Republic Lefebvre J.L., prof. President of the Founding Board of the European Head and Neck Society, Lille, France

Listra L., prof., Interim Director of Medical Oncology Head and Neck Cancer Department at the Istituto Nazionale Tumori in Milan, Italy Margolin G., prof., Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden

Milan Knezevic Professor universitario Hospital Insular ULPGC, Spain

Rapidis A., prof., Saint Savvas Hospital или Greek Anticancer Institute, Athens, Greece

Shah J., prof. Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, USA

Spriano G., prof., Humanitas University, Milan, Italy Subramanian S., assistant prof., Anna University, Chennai, India Sefik Hosal, EHNS General Secretary, Department of Otolaryngology-Head & Neck Surgery, Atilim University, Faculty of Medicine, Ankara, Turkey

Yakubu Karagama, professor, Consultant Laryngologist at the Central Manchester University Hospital Department of Otolaryngology and Tameside Hospital, Honorary Senior Lecturer at the Edge Hill University, Central United Manchester University, Manchester, United Kingdom

Manchester, United Kingdom

ЭКСПЕРТНАЯ ГРУППА

Бойко А.В., д.м.н., профессор, МНИОИ им. П.А. Герцена, Москва, Россия. 3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Бяхов М.Ю., д.м.н., профессор, ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр», Москва, Россия. 3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Зайцев А.М., к.м.н., МНИОИ им. П.А. Герцена, Москва, Россия. 3.1.10. Нейрохирургия

Оспенко Е.В., к.м.н., ФГБУ «Научно-клинический центр оториноларингологии ФМБА России», Москва, Россия. 3.1.3. Оториноларингология

Поляков П.Ю., д.м.н., профессор, ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского, Москва, Россия. 3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Приходько А.Г., д.м.н., профессор, ГБОУ ВПО КубГМУ, Краснодар, Россия. 3.1.12. Анестезиология и реаниматология

Кравцов С.А., д.м.н., Московский онкологический клинический диспансер №1, Москва, Россия. 3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Кузнецов Н.С., д.м.н., профессор, ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», Москва, Россия. 3.1.19. Эндокринология

Новожилова Е.Н., д.м.н., ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница №62 ДЗМ», Красногорск, Россия. 3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Романов И.С., д.м.н., ФГБУ НМИЦ им. Н.Н. Блохина МЗ РФ, Москва, Россия. 3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Романко Ю.С., руководитель экспертной группы, д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия. 3.1.25. Лучевая диагностика

Светицкий П.В., д.м.н., профессор ФГУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Ростов-на-Дону, Россия. 3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Сдвижков А.М., д.м.н., профессор, Московский онкологический клинический диспансер №1, Москва, Россия. 3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Столюхина А.С., к.м.н., ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней», Москва, Россия. 3.1.5. Офтальмология

Субраманиян С., д.м.н., директор Евразийской федерации онкологии (EAF0), Малайзия

Чань Ко, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Россия. 3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Шевченко С.П., д.м.н., профессор, ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница №1», Новосибирск, Россия. 3.1.6. Онкология, лучевая терапия



Editor in chief

I.V. Reshetov, Academician of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medicine, Professor, FSAEI First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Sechenov University), Academy of postgraduate education under FSBU FSCC of FMBA of Russia, Moscow, Russia

Главный редактор

И.В. Решетов, академик РАН, д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, Москва, Россия

Уважаемые читатели!

Предлагаем вашему вниманию первый номер журнала 2023 г. Развитие науки и научной журналистики протекает в непростое время. Идет переориентация источников научной информации, международных контактов с коллегами. Очень важно в этом историческом отрезке не потерять старое и обрести новое. Редакция и редколлегия журнала стремятся к дальнейшему развитию издания, имеющего международный статус и широкую научную аудиторию. Отрадным является продолжение сотрудничества с крупнейшими зарубежными и отечественными базами научных данных, такими как Scopus, RSCI, Index Copernicus. Однако ряд наших коллег, без упоминаний, политизировали наши контакты. Думаю, что медицина и наука существуют без границ и для сохранения жизни и здоровья людей. В этом номере представлен чрезвычайно интересный набор статей, имеющих и фундаментальный, и прикладной научный характер, а также практическую направленность, есть и биографические статьи о научных школах и Врачах с большой буквы, например академике Юрии Константиновиче Янове. Заранее предвкушаю ваше удовольствие от знакомства с номером. До новых встреч!

Dear readers,

We bring to your attention the first issue of 2023. The development of science and scientific journalism is taking place in a difficult time. There is a reorientation of sources of scientific information, international contacts with colleagues. It is very important in this historical period not to lose the old and find the new. The editorial board and editorial board of the journal strives for further development of the publication, which has an international status and a wide scientific audience. It is gratifying to continue cooperation with the largest foreign and domestic databases of scientific data, such as Scopus, RSCI, Index Copernicus. However, a number of our colleagues, without mentioning it, politicized our contacts. I think that medicine and science exist without borders and for the preservation of life and health of people.

This issue presents an extremely interesting set of articles that have both a fundamental and applied scientific nature, as well as a practical orientation – there are also biographical articles about scientific schools and Doctors with a capital letter, for example, Academician Yuri Konstantinovich Yanov.

I look forward to your pleasure from getting to know the room in advance.

See you soon!

亲爱的读者,

我们提醒您注意2023年的第一期。科学和科学新闻的发展正处于困难时期。科学信息来源的重新定位,与同事的国际联系。在这个历史时期,不要失去旧的,找到新的是非常重要的。该杂志的编委会和编委会致力于该出版物的进一步发展,该出版物具有国际地位和广泛的科学受众。我们很高兴继续与国内外最大的科学数据数据库合作,如Scopus、RSCI、哥白尼指数。然而,我们的一些同事没有提及,而是将我们的联系政治化。我认为医学和科学是无国界存在的,是为了保护人们的生命和健康。

这个问题提出了一套非常有趣的文章,既有基础的和应用的科学性质,也有实用的方向—也有关于科学学校和医生的传记文章大写字母,例如Yuri Konstantinovich Yanov院士。

我期待着您提前了解这个房间。

回头见!

CONTENTS

ORIGINAL RESEARCH ARTICLES

- 8–13 Current trends in the feminization of the lower third of the face and neck –
A.L. Istranov, M.V. Plotnikova, S.N. Teyfukov, Yu.I. Isakova
- 14–20 Blue laser in endoscopic endonasal removal of juvenile angiofibroma of the skull base –
M.V. Nersesyan, G.A. Polev, V.V. Muntean, V.I. Popadyuk
- 21–27 The Search for Optimal Cutting Instruments in Reconstructive Surgery of the Larynx and Trachea –
A.V. Inkina, P.D. Pryanikov
- 28–36 Modern concept of generalized neurofibromatosis type I: diagnosis, treatment –
V.A. Zarichansky, T.Z. Chkadua, A.K. Egiazaryan, G.V. Sogachev

CLINICAL CASE

- 37–43 A rare case of sinonasal neurofibroma with intraorbital spread and destruction of the skull
base bones – E.V. Shelesko, N.A. Chernikova, D.N. Zinkevich, I.V. Chernov, A.I. Belov,
M.V. Ryzhova, T.N. Panina, S.D. Nikonova, V.A. Doronina, A.H. Abdulgamidov
- 44–53 Navigation-assisted surgery for pyrophosphate arthropathy of the temporomandibular joint –
V.V. Nazarov, R.M. Chukumov, M.V. Ilyin, Ju.A. Ostaev, D.Ju. Okshin,
A.P. Ektova, D.V. Rogozhin, N.N. Linde, A.I. Batalov, M.N. Tlisova, D.S. Spirin,
V.A. Cherekaev, K.B. Matuev, D.S. Svyatoslavov, I.V. Reshetov
- 54–61 Diagnostics and treatment of intraosseous myofibromas in childhood (clinical observations) –
S.V. Yakovlev, O.Z. Topolnitsky, D.A. Lezhnev, A.V. Zhuravleva, A.P. Gurgenzadze, R.N. Fedotov

LITERATURE REVIEWS

- 62–73 Human papillomavirus and upper respiratory diseases: head and neck cancer and
respiratory papillomatosis – S.V. Vinokurova, A.N. Katargin
- 74–84 Treatment of young adults with oral cancer: current state and outlook (The Consortium
«Etiology and pathogenesis of oral cancer in young adults»). Part 2 – I.K. Fedorova, D.E. Kulbakin,
E.S. Kolegova, M.R. Patysheva, E.V. Denisov, A.P. Polyakov, A.V. Mordovsky, I.V. Rebrikova,
A.D. Kaprin, D.A. Averinskaya, M.E. Romanova, P.A. Shatalov, P.V. Shegay, D.S. Kudashkina,
L.P. Yakovleva, A.S. Vyalov, M.A. Kropotov, V.T. Tsiklauri, O.A. Saprina, N.S. Sukortseva,
S.I. Samoilova, I.V. Reshetov, E.L. Choinzonov
- 85–92 Current perspectives and treatment options for anaplastic thyroid cancer –
C.A. Ganina, A.A. Mahonin, T.Ju. Vladimirova

ANNIVERSARIES

- 93–94 History of the Department of Hospital Surgery with Courses in Traumatology and Field Surgery
of the St. Petersburg State Pediatric Medical University. To the 80th Anniversary of the Department –
A.F. Romanchishen, K.V. Vabalayte
- 95 To the anniversary of Professor Yuri Konstantinovich Yanov – P.D. Pryanikov, K.N. Tajikulova

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Актуальные тенденции в феминизации нижней трети лица и шеи — А.Л. Истранов, М.В. Плотникова, С.Н. Тейфуков, Ю.И. Исакова

Синий лазер в эндоскопическом эндоназальном удалении юношеской ангиофибromы основания черепа — М.В. Нерсисян, Г.А. Полев, В.В. Мунтян, В.И. Попадюк

Поиск оптимального режущего инструмента в реконструктивной хирургии гортани и трахеи — А.В. Инкина, П.Д. Пряников

Современная концепция генерализованного нейрофиброматоза I типа: диагностика, лечение — В.А. Заричанский, Т.З. Чкадуа, А.К. Егиазарян, Г.В. Согачев

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Редкий случай синоназальной нейрофибromы с интра-орбитальным распространением и разрушением костей основания черепа — Е.В. Шелеско, Н.А. Черникова, Д.Н. Зинкевич, И.В. Чернов, А.И. Белов, М.В. Рыжова, Т.Н. Панина, С.Д. Никонова, В.А. Доронина, А.Х. Абдулгамидов

Хирургическое лечение пирофосфатной атропатии височно-нижнечелюстного сустава с применением навигации — В.В. Назаров, Р.М. Чукумов, М.В. Ильин, Ю.А. Остаев, Д.Ю. Окшин, А.П. Эктова, Д.В. Рогожин, Н.Н. Линде, А.И. Баталов, М.Н. Тлисова, Д.С. Спиринов, В.А. Черкаев, К.Б. Матуев, Д.С. Святославов, И.В. Решетов

Диагностика и лечение внутрикостных миофибром в детском возрасте (клинические наблюдения) — С.В. Яковлев, О.З. Топольницкий, Д.А. Лежнев, А.В. Журавлева, А.П. Гургенадзе, Р.Н. Федотов

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Вирус папилломы человека и заболевания верхних дыхательных путей: рак головы и шеи и респираторный папилломатоз — С.В. Винокурова, А.Н. Катаргин

Лечение молодых пациентов с раком полости рта: текущее состояние и перспективы (консорциум «Этиология и патогенез рака полости рта у пациентов молодого возраста»). Часть 2 — И.К. Федорова, Д.Е. Кульбакин, Е.С. Колегова, М.Р. Патышева, Е.В. Денисов, А.П. Поляков, А.В. Мордовский, И.В. Ребрикова, А.Д. Каприн, Д.А. Аверинская, М.Э. Романова, П.А. Шаталов, П.В. Шегай, Д.С. Кудашкина, Л.П. Яковлева, А.С. Вялов, М.А. Кропотов, В.Т. Циклаури, О.А. Саприна, Н.С. Сукорцева, С.И. Самойлова, И.В. Решетов, Е.Л. Чойнзонов

Современные возможности и перспективы лечения анапластического рака щитовидной железы — К.А. Ганина, А.А. Махонин, Т.Ю. Владимирова

ЮБИЛЕИ

История кафедры госпитальной хирургии с курсами травматологии и военно-полевой хирургии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета. К 80-летию кафедры — А.Ф. Романчишен, К.В. Вабалайте

К юбилею профессора Янова Юрия Константиновича — П.Д. Пряников, К.Н. Тажиккулова

Содержание

Оригинальные статьи

8–13 Видео- и аудиоредактирование — А.Л. Истранов, М.В. Плотникова, С.Н. Тейфуков, Ю.И. Исакова

14–20 Лазер в лечении ангиофибromы основания черепа — М.В. Нерсисян, Г.А. Полев, В.В. Мунтян, В.И. Попадюк

21–27 Лазер в лечении ангиофибromы основания черепа — А.В. Инкина, П.Д. Пряников

28–36 Синий лазер в эндоскопическом эндоназальном удалении юношеской ангиофибromы основания черепа — М.В. Нерсисян, Г.А. Полев, В.В. Мунтян, В.И. Попадюк

Клинический случай

37–43 Редкий случай синоназальной нейрофибromы с интра-орбитальным распространением и разрушением костей основания черепа — Е.В. Шелеско, Н.А. Черникова, Д.Н. Зинкевич, И.В. Чернов, А.И. Белов, М.В. Рыжова, Т.Н. Панина, С.Д. Никонова, В.А. Доронина, А.Х. Абдулгамидов

44–53 Хирургическое лечение пирофосфатной атропатии височно-нижнечелюстного сустава с применением навигации — В.В. Назаров, Р.М. Чукумов, М.В. Ильин, Ю.А. Остаев, Д.Ю. Окшин, А.П. Эктова, Д.В. Рогожин, Н.Н. Линде, А.И. Баталов, М.Н. Тлисова, Д.С. Спиринов, В.А. Черкаев, К.Б. Матуев, Д.С. Святославов, И.В. Решетов

54–61 Диагностика и лечение внутрикостных миофибром в детском возрасте (клинические наблюдения) — С.В. Яковлев, О.З. Топольницкий, Д.А. Лежнев, А.В. Журавлева, А.П. Гургенадзе, Р.Н. Федотов

Обзоры литературы

62–73 Вирус папилломы человека и заболевания верхних дыхательных путей: рак головы и шеи и респираторный папилломатоз — С.В. Винокурова, А.Н. Катаргин

74–84 Лечение молодых пациентов с раком полости рта: текущее состояние и перспективы (консорциум «Этиология и патогенез рака полости рта у пациентов молодого возраста»). Часть 2 — И.К. Федорова, Д.Е. Кульбакин, Е.С. Колегова, М.Р. Патышева, Е.В. Денисов, А.П. Поляков, А.В. Мордовский, И.В. Ребрикова, А.Д. Каприн, Д.А. Аверинская, М.Э. Романова, П.А. Шаталов, П.В. Шегай, Д.С. Кудашкина, Л.П. Яковлева, А.С. Вялов, М.А. Кропотов, В.Т. Циклаури, О.А. Саприна, Н.С. Сукорцева, С.И. Самойлова, И.В. Решетов, Е.Л. Чойнзонов

85–92 Современные возможности и перспективы лечения анапластического рака щитовидной железы — К.А. Ганина, А.А. Махонин, Т.Ю. Владимирова

Юбилей

93–94 История кафедры госпитальной хирургии с курсами травматологии и военно-полевой хирургии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета. К 80-летию кафедры — А.Ф. Романчишен, К.В. Вабалайте

95 К юбилею профессора Янова Юрия Константиновича — П.Д. Пряников, К.Н. Тажиккулова

© Team of authors, 2023 / © Коллектив авторов, 2023

Current trends in the feminization of the lower third of the face and neck

A.L. Istranov, M.V. Plotnikova, S.N. Teyfukov, Yu.I. Isakova

FSAEI HE First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov (Sechenov University), Department of Oncology, Radiotherapy and Reconstructive Surgery, Institution of Clinical Medicine, Moscow, Russia
Contacts: Istranov Andrey Leonidovich – e-mail: plasticsurgeon@yandex.ru

Актуальные тенденции в феминизации нижней трети лица и шеи

А.Л. Истранов, М.В. Плотникова, С.Н. Тейфуков, Ю.И. Исакова

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава РФ (Сеченовский университет), кафедра онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии Института клинической медицины, Москва, Россия
Контакты: Истранов Андрей Леонидович – e-mail: plasticsurgeon@yandex.ru.

目前面部和颈部下三分之一女性化的趋势

A.L. Istranov, M.V. Plotnikova, S.N. Teyfukov, Yu.I. Isakova

FSAEI HE First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov (Sechenov University), Department of Oncology, Radiotherapy and Reconstructive Surgery, Institution of Clinical Medicine, Moscow, Russia
通讯作者: Istranov Andrey Leonidovich — e-mail: plasticsurgeon@yandex.ru

Doi: 10.25792/HN.2023.11.1.8-13

Introduction. The article is devoted to the actual techniques of feminizing operations on the lower third of the face and neck.

Material and methods. The authors presented their own clinical material – 31 consecutive clinical observations of feminization of the lower third of the face and neck in various volumes and combinations. The age of patients with gender identity disorders ranged from 18 to 57 years. The patients underwent the following operations: cheiloplasty, mandibuloplasty, genioplasty, chondrolaryngoplasty. The authors presented original surgical methods for feminization of the upper lip, chin, angles of the lower jaw and thyroid cartilage.

Results. Excellent aesthetic results were obtained in all the observations: the patients' faces lost rough, masculine facial features, acquired softer, feminine features. Patients noted high satisfaction with the results obtained and a significant improvement in social and household adaptation.

Conclusions. Feminizing operations on the face are an important component of sex-transforming surgery, and have recently become more important in the lives of patients with impaired gender identity. A rational combination of feminizing operations provides the initial stage of surgical sex change and improves social and domestic adaptation when changing sex from male to female.

Key words: transsexualism cheiloplasty, mandibuloplasty, genioplasty, chondrolaryngoplasty, sex transforming surgery, feminization, transsexualism

The article was published as part of M.V. Plotnikova's dissertation work "Surgical correction of the lower third of the face and neck in patients with sexual identity disorder".

Conflicts of interest. The authors have no conflicts of interest to declare.

Funding. There was no funding for this study

For citation: Istranov A.L., Plotnikova M.V., Teyfukov S.N., Isakova Yu.I. Current trends in the feminization of the lower third of the face and neck. Head and neck. Russian Journal. 2023;11(1):8–13

The authors are responsible for the originality of the data presented and the possibility of publishing illustrative material – tables, drawings, photographs of patients.

Введение. Статья посвящена актуальным техникам феминизирующих операций на нижней трети лица и шеи.

Материал и методы. В статье представлен собственный клинический материал – 31 последовательное клиническое наблюдение феминизации нижней трети лица и шеи в различных объемах и сочетаниях. Возраст пациентов с нарушением половой самоидентификации колебался от 18 до 57 лет. Пациентам были выполнены следующие операции: хейлопластика, мандибулопластика, гениопластика, хондроларингопластика. Авторы привели оригинальные хирургические методы феминизации верхней губы, подбородка, углов нижней челюсти и щитовидного хряща.

Результаты. Во всех наблюдениях были получены отличные эстетические результаты: лица пациентов утратили грубые мужские черты лица, приобрели более мягкие, женственные черты. Пациенты отметили высокую удовлетворенность полученными результатами и значительное улучшение социально-бытовой адаптации.

Выводы. Феминизирующие операции на лице являются важной составляющей секстрансформирующей хирургии, приобретают в последнее время большее значение в жизни пациентов с нарушением половой самоидентификации. Рациональное сочетание феминизирующих операций обеспечивает начальный этап хирургической смены пола и улучшает социально-бытовую адаптацию при смене пола с мужского на женский.

Ключевые слова: хейлопластика, мандибулопластика, гениопластика, хондроларингопластика, секстрансформирующая хирургия, феминизация, транссексуализм

Статья опубликована в рамках диссертационной работы М.В. Плотниковой «Хирургическая коррекция нижней трети лица и шеи у пациентов с нарушением половой самоидентификации».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки

Для цитирования: Истратов А.Л., Плотникова М.В., Тейфуков С.Н., Исакова Ю.И. Актуальные тенденции в феминизации нижней трети лица и шеи. *Head and neck. Голова и шея. Российский журнал.* 2023;11(1):8–13

Авторы несут ответственность за оригинальность представленных данных и возможность публикации иллюстративного материала – таблиц, рисунков, фотографий пациентов

介绍本文致力于面部和颈部下三分之一部位女性化手术的实际技巧。

材料和方法：作者介绍了他们自己的临床材料——31个连续的临床观察，观察到面部和颈部下三分之一的女性化，其数量和组合各不相同。

性别认同障碍患者的年龄在18至57岁之间。患者接受了以下手术：唇裂成形术、下颌骨成形术、颏成形术、软骨喉成形术。作者介绍了上唇、下巴、下颌角和甲状腺软骨女性化的原始手术方法。

结果：在所有观察中都获得了极好的美学结果：面部失去了粗犷、阳刚的面部特征，获得了柔和、女性化的特征。患者对所获得的结果表示高度满意，并且在社会和家庭适应方面有显著改善。

结论：面部女性化手术是变性手术的重要组成部分，最近在性别认同受损患者的生活中变得更加重要。女性化手术的合理组合提供了外科性别改变的初始阶段，并在将性别从男性改变为女性时改善了社会和家庭适应。

关键词：变性唇瓣成形术、下颌骨成形术、颏成形术、软骨喉成形术、变性手术、女性化、变性

这篇文章是作为M.V. Plotnikova的论文工作“性别认同障碍患者面部和颈部下三分之一的手术矫正”的一部分发表的。

利益冲突：作者没有利益冲突需要声明。

资助：本研究没有任何资金支持

引用: Istranov A.L., Plotnikova M.V., Teyfukov S.N., Isakova Yu.I. Current trends in the feminization of the lower third of the face and neck. *Head and neck. Russian Journal.* 2023;11(1):8–13

作者对所提供数据的独创性以及发布说明性材料（表格、图纸、患者照片）的可能性负责。

Введение

В последнее время можно констатировать высокую заинтересованность феминизирующими операциями среди транссексуалов. Это объясняется увеличением числа пациентов с половой дисфорией. По статистике 1 из 12 000 рождается мужчиной, но желает стать женщиной, а 1 из 30 000 рождается женщиной, но желает стать мужчиной [1].

С анатомической точки зрения, между мужчинами и женщинами существует ряд отличий в особенностях строения лица. В нижней трети лица и шеи сконцентрирована значимая часть гендерных признаков. Феминизирующие операции нижней трети лица и шеи значительно влияют на конечный результат феминизации лица в целом. В их число входят: хейлопластика,

мандибулопластика, гениопластика. Одновременно с пластикой нижней трети лица возможно выполнение хондроларингопластики. Данный вид операций позволяет гармонизировать и феминизировать лицо и шею.

Материал и методы

В основу исследования легло 31 последовательное клиническое наблюдение феминизации нижней трети лица и шеи в различных объемах и сочетаниях. Возраст пациентов с нарушением половой самоидентификации колебался от 18 до 57 лет. Пациентам были выполнены следующие операции: хейлопластика, мандибулопластика, гениопластика, хондроларингопластика.

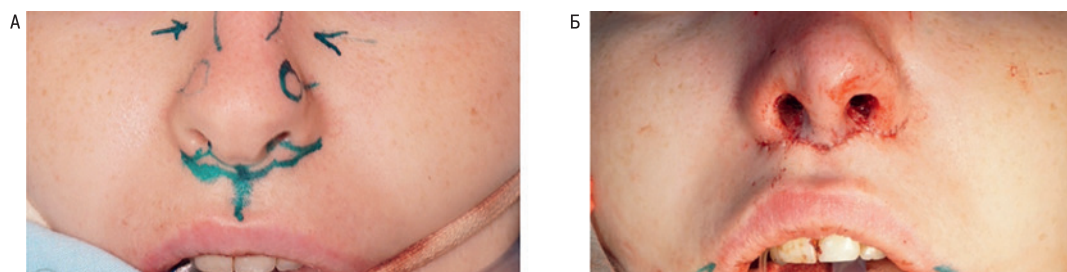


Рис. 1. Хейлопластика, интраоперационные фотографии
А — обозначена зона резекции кожи. Б — вид пациента в конце операции.

Fig. 1. Reduction cheiloplasty, the intraoperative photographs

A — the area of resection of the skin marked. B — the view of the patient at the end of the operation

Особенности хейлопластики. У женщин расстояние между основанием носа и красной каймой верхней губы в среднем на 3,2–6,4 мм меньше, чем у мужчин [2]. Из-за этой разницы верхние резцы женщин видны больше на 2–4 мм, чем у мужчин в покое [3].

Верхнюю линию разметки мы отмечаем, начиная от основания крыла носа по внутренней стороне крыла носа до основания колузеллы. Симметрично проводим верхнюю линию разметки на противоположной стороне. Для ориентира наносим вертикальные линии от основания крыльев носа до красной каймы верхней губы и колонн филтума. Запланированный

одинаковый объем удаления кожи измеряем штангенциркулем и отмечаем на вертикальных линиях. Объем иссечения определяем бимануальной техникой. Высота обычно составляет от 5 до 10 мм, удаляем не более 25% общей высоты губы от основания носа до красной каймы верхней губы [4]. Нижнюю линию разметки отмечаем параллельно верхней линии, контролируя симметричность сторон. После местной анестезии удаляем предварительно измеренный участок кожи и подкожной клетчатки до круговой мышцы рта. В результате плоская, длинная верхняя губа приобретает женственный, изогнутый вид (рис. 1).

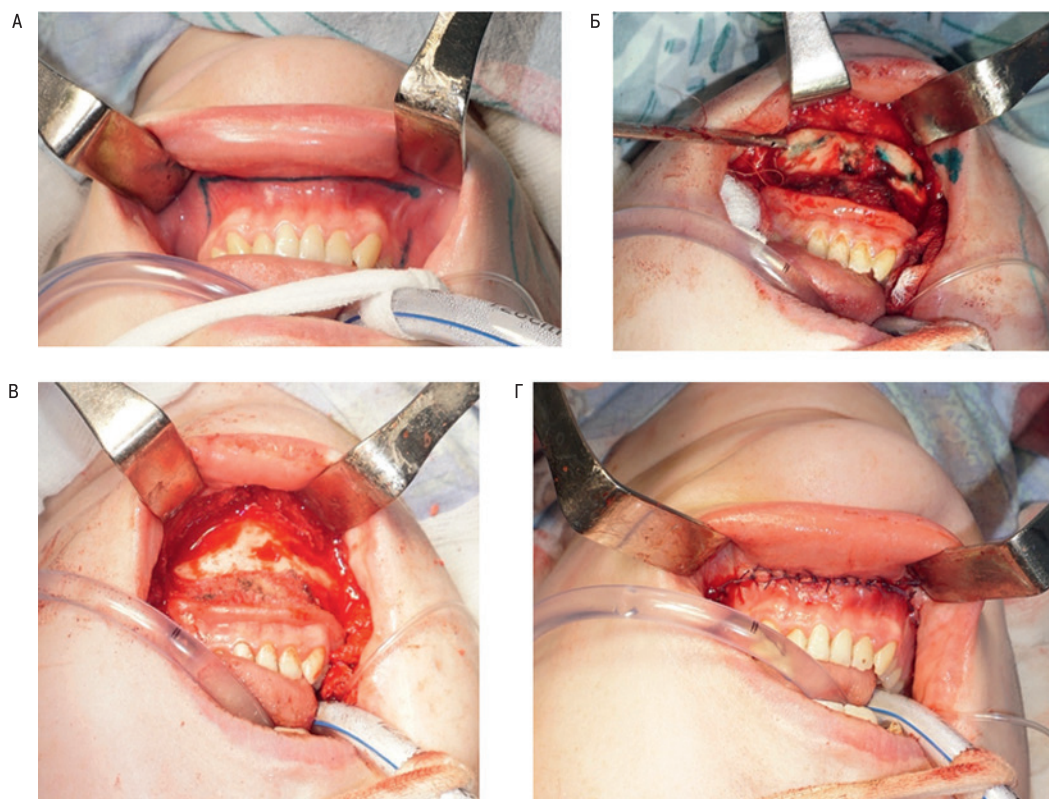


Рис. 2. Феминизация нижней челюсти, интраоперационные фотографии

А — разметка для доступа к подбородку. Б — разметка нижней челюсти для резекции. В — вид нижней челюсти после резекции. Г — вид в конце операции.

Fig. 2. Feminization of the lower jaw, the intraoperative photographs.

A — marking for access to the chin. B — marking of the lower jaw for resection. C — the view of the lower jaw after resection. D — the view at the end of the operation.

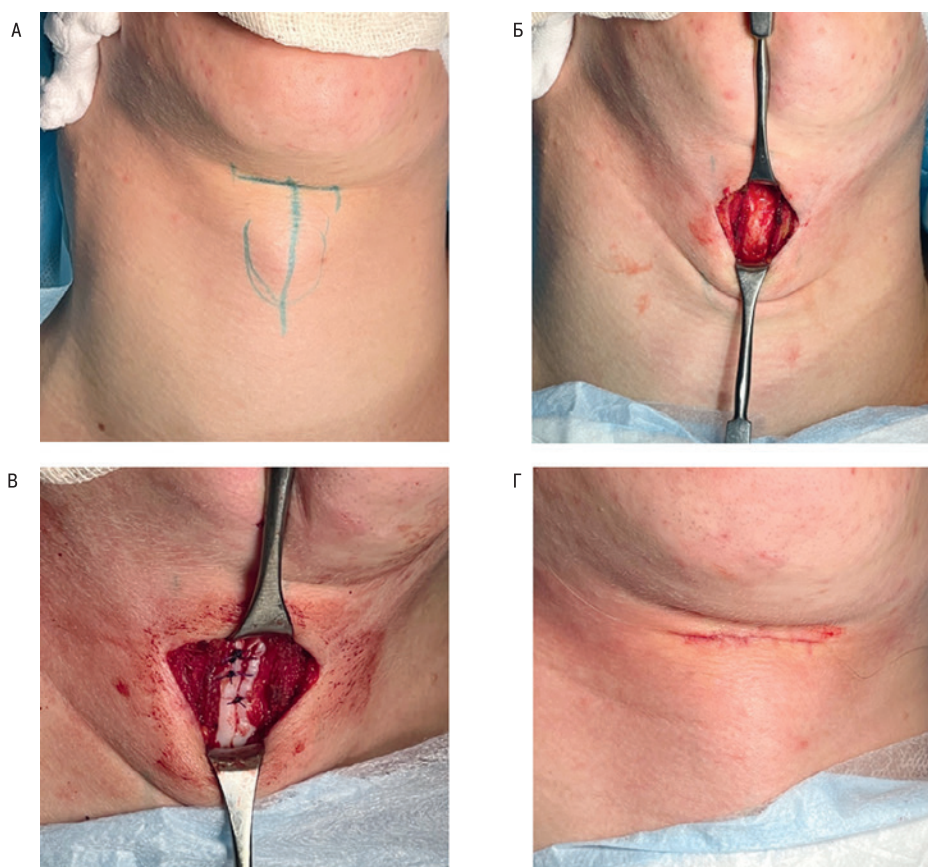


Рис. 3. Феминизирующая хондроларингопластика

А — предоперационная разметка. Б — осуществлен доступ к щитовидному хрящу. В — щитовидных хрящ резецирован, края сшиты между собой. Г — вид в конце операции.

Fig. 3. Feminizing chondrolaryngoplasty

А — preoperative marking. Б — access to the thyroid cartilage is made. В — the thyroid cartilage is resected, the edges are made up together. Д — the view at the end of the operation.

Особенности хирургической техники при коррекции гониальных углов нижней челюсти и подбородка. Нижняя челюсть мужчин крупнее и толще с более выступающим гониальным углом, подбородок обычно на 20% длиннее [5]. У женщин подбородок более трапециевидный, чем мужской — прямоугольный. У мужчин форма подбородка более квадратная вследствие латеральных подбородочных возвышений в области клыков, тогда как у женщин обычно имеется одно срединное подбородочное возвышение, что придает женскому подбородку более округлый или заостренный вид.

Гениопластику и мандибулопластику часто сочетаем друг с другом, так изменения контура нижней челюсти и подбородка дополняют друг друга. Феминизирующую гениопластику мы выполняем через внутриротовой доступ, отступая вверх на 1 см от переходной складки для быстрого заживления рубца. Вертикальное уменьшение и сужение подбородка осуществляем путем удаления заранее определенных сегментов кости с помощью пьезохирургического аппарата. В результате подбородок приобретает округлую и вытянутую форму, характерную для лиц женского пола.

Гониальный угол у женщин обычно более тупой, примерно на $2,7^\circ$, что создает более мягкий переход от тела к ветви нижней челюсти и более узкую ширину нижней челюсти [6].

Для выполнения мандибулопластики внутриротовой разрез мы продлеваем до конца зубного ряда, резекцию заранее определенного объема гониальных углов выполняем с помощью пьезохирургического аппарата. В результате нижнечелюстной угол становится тупым, приобретает округлые и мягкие очертания, характерный для лиц женского пола (рис. 2).

Особенности хирургической техники при феминизирующей хондроларингопластике. Щитовидный хрящ у лиц мужского пола крупнее и заметнее, чем у лиц женского пола, выступ гортани образуется в результате слияния передних краев двух пластинок щитовидного хряща, которые расходятся под углом примерно 90° у мужчин и 120° у женщин [4].

Хондроларингопластику мы выполняли через поперечный разрез по нижней шейной складке длиной около 1,0 см. При помощи 11 скальпеля резецировали концевые отделы пластинок щитовидного хряща, которые далее сшивали друг с другом, подворачивая при этом края пластинок и формируя передний край щитовидного хряща в виде плавной дуги (рис. 3).

Результаты

Послеоперационный период у всех пациентов протекал легко, без осложнений. Сроки реабилитации составляли около 1 меся-



Рис. 4. Пациент Р. 28 лет. Пациенту выполнена феминизация нижней трети лица и шеи — хейлопластика, гениопластика, мандибулопластика и хондроларингопластика

А, В, Д — вид в фас, профиль и полупрофиль до операции. Б, Г, Е — вид в фас, профиль и полупрофиль через год после операции.

Fig. 4. Patient P., 28 years old. The patient underwent feminization of the lower third of the face and neck — chondrolaryngoplasty

A, C, E — front, profile and semi-profile view before surgery. B, D, F — front, profile and semi-profile view a year after the operation.

ца. Во всех наблюдениях мы получили отличные эстетические результаты, лица пациентов утратили мужские черты, приобрели округлые и милостивые женские черты. Пациенты отметили высокую удовлетворенность полученными результатами и значительное улучшение социально- бытовой адаптации.

Приводим пример феминизации нижней трети лица и шеи, представленной на рис. 4 А–Г. На фото пациент Р. 28 лет до и через 1 год после феминизации нижней трети лица и шеи — хейлопластики, гениопластики, мандибулопластики и хондроларингопластики.

Обсуждение

Впервые феминизирующие операции на лице были описаны в 1987 г. доктором D.K. Ousterhout из Сан-Франциско, штат Калифорния, США [7].

Повышенный спрос пациентов на данный вид операций и их положительные результаты вызвали интерес у мирового сообщества пластических хирургов к феминизирующей хирургии лица и шеи.

На сегодняшний день есть много различных методов выполнения феминизирующих операций нижней трети лица и шеи.

При гениопластике и мандибулопластике мы выполняем двустороннюю резекцию с помощью пьезохирurgicalического аппарата, целью которой является уменьшение высоты и сужение подбородка. Также существуют методы коррекции подбородка с уменьшением его вертикального размера путем резекции в средней его части [8].

Хондроларингопластика является единственным методом лечения выступающего «адамова яблока», поскольку щитовидный хрящ не реагирует на гормональную терапию. До полового созревания размеры щитовидного хряща в большинстве одинаковы. После повышения уровня тестостерона щитовидный хрящ становится больше, что является «мужскими» физическими характеристиками. Определяя область резекции, мы ограничиваемся углом щитовидного хряща. Некоторые хирурги выполняют расширенную резекцию, дополнительно захватывая область щитовидной вырезки [11, 12]. Также существует метод выполнения хондроларингопластики закрытым способом через подъязычное пространство, это позволяет избежать

видимых послеоперационных рубцов на передней поверхности шеи. Однако помимо определенных преимуществ у каждого из метода имеются риски развития осложнений.

Анализируя все имеющиеся методы и основываясь на собственном опыте выполнения хондроларингопластики, мы определили оптимальную, на наш взгляд, технику хондроларингопластики открытым доступом с резекцией щитовидного хряща в области его угла и дальнейшей стабилизацией хрящевого каркаса в области прикрепления голосовых и тирео-эпиглоточной связок путем сшивания краев разобранных пластин и формирования плавной дуги.

Заключение

Феминизирующие операции на лице являются важной составляющей секстрансформирующей хирургии и в последнее время пользуются большим спросом у пациентов с нарушением половой самоидентификации.

Разработанные нами методы феминизации нижней трети лица и шеи позволяют добиться высоких результатов, которые являются важными составляющими секстрансформирующей хирургии и помогают пациентам легко интегрироваться в общество.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bockting W., Kirk S. *Transgender and HIV. Risks, Prevention, and Care*. Binghamton, NY: The Haworth Press. 2001. P. 101–17.
2. Ousterhout D.K. *Facial Feminization Surgery: A Guide for the Transgender Woman*. Nebraska: Independent Publishers Group; 2012.
3. Salibian A.A., Bluebond-Langner R. Lip lift. *Facial Plast. Surg. Clin. North Am.* 2019;5(2):272–62.
4. Sykes J.M., Dilger A.E., Sinclair A. Surgical Facial Esthetics for Gender Affirmation Dermatologic Clinics. *Dermatol. Clin.* 2020;2(4):27–262.
5. Altman K. Facial feminization surgery: current state of the art. *Int. J. Oral. Maxillofac. Surg.* 2012;41(8):885–94.
6. Hage J.J., Becking A.G., de Graaf F., et al. Gender con-firming facial surgery: considerations on the masculinity and femininity of faces. *Plast. Reconstr. Surg.* 1997;99(7):1799–807.
7. Altman K. Facial feminization surgery: current state of the art. *Int. J. Oral. Maxillofac. Surg.* 2012;41:885–94.
8. Balaji S.M. Facial feminization — Surgical modification for Indian, European and African faces. *Ann. Maxillofac. Surg.* 2016;6(2):210–3.
9. Spiegel J.H. FACS. Facial Feminization for the Transgender Patient. *J. Craniofac. Surg.* 2019;30(5):1399–402.
10. Boucher F., Gleizal A., Mojallal A., et al. Facial feminization surgery — middle and inferior thirds. *Ann. Chir. Plast. Esthet.* 2017;62(2):122–30.
11. Salgado C.J., Nugent A.G., Satterwaite T., et al. Gender Reassignment: Feminization and Masculinization of the Neck. *Clin. Plast. Surg.* 2018;45(4):635–45.
12. Sturm A., Chaiet S.R. Chondrolaryngoplasty — Thyroid Cartilage Reduction. *Fac. Plast. Surg. Clin. North Am.* 2019;27(2):267–72.

Поступила 26.09.22

Получены положительные рецензии 02.11.22

Принята в печать 15.12.22

Received 26.09.22

Positive reviews received 02.11.22

Accepted 15.12.22

Вклад авторов: А.Л. Истратов, М.В. Плотникова, С.Н. Тейфуков, Ю.И. Исакова: концепция и дизайн исследования, обзор публикаций по теме статьи, сбор данных, анализ полученных данных, написание текста рукописи, редактирование.

Authors' contributions. A.L. Istranov, M.V. Plotnikova, S. N. Teyfukov, Yu.I. Isakova: conception and design of the study, data collection and analysis, manuscript preparation, and editing.

Информация об авторах:

Истратов Андрей Леонидович — д.м.н., профессор кафедры онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии института клинической медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава РФ (Сеченовский университет), Москва. Адрес: 119435 Москва, Большая Пироговская, 6 ст; e-mail: plasticsurgeon@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0222-2910/>

Плотникова Мария Викторовна — аспирант кафедры онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии института клинической медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава РФ (Сеченовский университет), Москва. Адрес: 119435, Москва, Большая Пироговская, 6 ст; e-mail: plotnm@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9588-589X>.

Тейфуков Сергей Нариманович — аспирант кафедры онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии института клинической медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава РФ (Сеченовский университет), Москва. Адрес: 119435 Москва, Большая Пироговская, 6 ст; e-mail: teyfukov_s_n@student.sechenov.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2127-7418>.

Исакова Юлия Ивановна — ассистент кафедры онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава РФ (Сеченовский Университет). Адрес: 119435 Россия, Москва, Большая Пироговская 6, стр. 1; e-mail: staff.sechenov.i@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7695-0078>.

Information about the authors:

Istranov Andrey Leonidovich — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Oncology, Radiotherapy and Reconstructive Surgery, Institute of Clinical Medicine, First Moscow State Medical University. I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow. Address: 119435 Moscow, Bolshaya Pirogovskaya, 6 st; e-mail: plasticsurgeon@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0222-2910>.

Plotnikova Maria Victorovna — post-graduate student of the Department of Oncology, Radiotherapy and Reconstructive Surgery, Institute of Clinical Medicine, First Moscow State Medical University. I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow. Address: 119435 Moscow, Bolshaya Pirogovskaya, 6 st; e-mail: plotnm@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9588-589X>.

Teyfukov Sergey Narimanovich — post-graduate student of the Department of Oncology, Radiotherapy and Reconstructive Surgery, Institute of Clinical Medicine, First Moscow State Medical University. I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow. Address: 119435 Moscow, Bolshaya Pirogovskaya, 6 st; e-mail: teyfukov_s_n@student.sechenov.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2127-7418>.

Isakova Yuliya Igorevna — Assistant of the department of Oncology, Radiotherapy and Reconstructive Surgery, First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University). Address: 119435 Russia, Moscow, Bolshaya Pirogovskaya 6, building 1; e-mail: ustaff.sechenov.i@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7695-0078>.

© Team of authors, 2023 / © Коллектив авторов, 2023

Blue laser in endoscopic endonasal removal of juvenile angiofibroma of the skull base

M.V. Nersesyan^{1,2}, G.A. Polev², V.V. Muntean¹, V.I. Popadyuk¹¹Head and Neck Surgery Center of the Ilyinskaya Hospital, Krasnogorsk, Glukhovo settlement, Russia²Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Contacts: Marina Vladislavovna Nersesyan – e-mail: nermarina@yahoo.com.

Синий лазер в эндоскопическом эндоназальном удалении юношеской ангиофибromы основания черепа

М.В. Нерсесян^{1,2}, Г.А. Полев², В.В. Мунтян¹, В.И. Попадюк¹¹Центр хирургии головы и шеи Ильинской больницы, Красногорск, поселок Глухово, Россия²Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего профессионального образования

Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

Контакты: Нерсесян Марина Владиславовна – e-mail: nermarina@yahoo.com.

蓝激光在颅底幼年血管纤维瘤的内窥镜切除中的应用

M.V. Nersesyan^{1,2}, G.A. Polev², V.V. Muntean¹, V.I. Popadyuk¹¹Head and Neck Surgery Center of the Ilyinskaya Hospital, Krasnogorsk, Glukhovo settlement, Russia²Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

通讯作者: Marina Vladislavovna Nersesyan — e-mail: nermarina@yahoo.com.

Doi: 10.25792/HN.2023.11.1.14-20

Background. Juvenile nasal angiofibroma (JNA) is a very rare benign lesion originating from the pterygopalatine fossa with distinctive epidemiological features and a specific growth pattern. The typical patient is an adolescent male with a clinical history of recurrent severe nasal bleedings and congestion. Currently, surgery is considered the golden standard of JNA treatment, even though it often causes severe intraoperative bleeding. Improvements in preoperative embolization provide a significant reduction in intraoperative bleeding. Despite breakthroughs in endoscopic techniques that minimize the risk of relapse, the search for new devices that can help treat JNA is still ongoing to minimize surgical complications. Lasers have been used extensively as a surgical tool in rhinology over the past few decades. Indications for intranasal laser surgery are limited due to deep nasal mucosal burns and changes in mucociliary clearance, even though these interventions are virtually bloodless and often do not require nasal packing. Blue laser has recently become used in ENT surgery, and there are no data in the literature on its use for JNA removal.

Aim. The purpose of the study was to describe our experience of using new blue laser in JNA removal. Evaluation of advantages and disadvantages, determination of indications and limits of its use.

Material and methods. Endonasal endoscopic removal of JNA was performed in 7 patients. During the surgery, blue laser was used to cut the tissues and coagulate injured vessels.

Results. The average blood loss during surgery was 150 (50; 350) ml; there were no surgical complications. There were minimal reactive changes in the nose. All patients were discharged on the 2nd or 3rd day after the surgery. The special features of laser treatment included the possibility of coagulation and tissue dissection even in conditions of heavy bleeding and a minimal damage of the surrounding tissues with laser treatment.

Conclusion. The usage of the blue laser during endoscopic JNA removal showed good results with a minimal surgical trauma. The laser coagulates even in cases of severe nasal bleeding. Further studies should be conducted to understand the advantages and limits of using new blue laser in nasal surgery.

Key words: juvenile angiofibroma, nasopharyngeal tumor, skull base tumor, embolization, endoscopic nasal surgery, endoscopic removal of JNA, blue laser, laser surgery

Conflicts of interest. The authors have no conflicts of interest to declare.

Funding. There was no funding for this study

For citation: Nersesyan M.V., Polev G.A., Muntean V.V., Popadyuk V.I. Blue laser in endoscopic endonasal removal of juvenile angiofibroma of the skull base. Head and neck. Russian Journal. 2023;11(1):14–20

The authors are responsible for the originality of the data presented and the possibility of publishing illustrative material – tables, drawings, photographs of patients.

Актуальность. Юношеская ангиофиброма основания черепа (ЮАОЧ) – очень редкое быстрорастущее, сосудистое доброкачественное образование, исходящее из крыловидноносовой ямки. В настоящее время, несмотря на то что во время операции часто бывает сильное операционное кровотечение, хирургическое удаление считается «золотым стандартом» лечения ЮАОЧ. Несмотря на использование эндоскопической оптики, которые делают операции минимально травматичными и минимизируют риск рецидива опухоли, поиск новых устройств, которые могут уменьшить операционное кровотечение, все еще продолжается, чтобы минимизировать хирургические осложнения и хирургическую травму. В последние десятилетия в качестве хирургического лечения в ринологии активно используются лазерные методы. Синий лазер стал использоваться в ЛОР-хирургии недавно, и данных об его использовании при удалении ЮАОЧ на сегодняшний день в литературе пока нет.

Цель исследования – описание опыта использования нового синего лазера при удалении ЮАОЧ. Оценка преимуществ и недостатков, определение показаний и границ его применения лазера.

Материал и методы. Проведено эндоскопическое удаление ЮАОЧ через нос 7 пациентам. Во время операции использовался лазер TruBlue для рассечения тканей и коагуляции поврежденных сосудов.

Результаты. Средняя кровопотеря во время операции составила 150 (50; 350) мл; хирургических осложнений не было. Реактивные изменения в носу были минимальными. Все пациенты были выписаны на 2–3-й день после операции. Особенностью лазерного воздействия была возможность коагуляции и рассечения тканей даже в условиях сильного кровотечения, влажной среде и минимальные ожоги окружающих тканей после лазерного воздействия.

Заключение. Использование синего лазера при эндоскопическом удалении ЮАОЧ показало хорошие результаты с минимальной хирургической травмой. Он коагулирует даже в случаях сильного носового кровотечения. Необходимо провести дальнейшие исследования, чтобы понять преимущества и ограничения использования нового синего лазера в ринохирургии и при удалении ЮАОЧ.

Ключевые слова: ювенильная ангиофиброма, юношеская ангиофиброма основания черепа, опухоль носоглотки, эмболизация, эндоскопическая ринохирургия, эндоскопическое удаление юношеской ангиофибромы, синий лазер, лазерная хирургия

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Нерсисян М.В., Полев Г.А., Мунтян В.В., Попадюк В.И. Синий лазер в эндоскопическом эндоназальном удалении юношеской ангиофибромы основания черепа. *Head and neck. Голова и шея. Российский журнал.* 2023;11(1):14–20

Авторы несут ответственность за оригинальность представленных данных и возможность публикации иллюстративного материала – таблиц, рисунков, фотографий пациентов

Фон: 青少年鼻血管纤维瘤 (JNA) 是一种非常罕见的良性病变, 起源于翼腭窝, 具有独特的流行病学特征和特定的生长模式。典型的患者是一名青少年男性, 有反复严重鼻出血和充血的临床病史。

目前, 手术被认为是JNA治疗的黄金标准, 尽管它经常会导致严重的术中出血。术前栓塞的改善可显著减少术中出血。尽管内窥镜技术取得了突破, 将复发风险降至最低, 但仍在寻找有助于治疗JNA的新设备, 以将手术并发症降至最低。

在过去的几十年里, 激光作为一种外科手术工具在鼻科得到了广泛的应用。鼻内激光手术的适应症由于深部鼻粘膜烧伤和粘膜纤毛清除率的变化而受到限制, 尽管这些干预措施实际上是不流血的, 并且通常不需要鼻腔填塞。蓝色激光最近被用于耳鼻喉科手术, 文献中没有关于其用于JNA切除的数据。

目标: 本研究的目的是描述我们使用新型蓝色激光去除JNA的经验。优点和缺点的评估, 适应症的确切及其使用限制。

材料和方法: 对7例患者进行了鼻内窥镜下JNA切除术。在手术过程中, 使用蓝色激光切割组织并凝固受伤的血管。

结果: 手术期间的平均失血量为150 (50; 350) ml; 没有手术并发症。鼻子的反应性变化很小。所有患者均于术后第2天或第3天出院。激光治疗的特殊特点包括即使在大出血的情况下也可以进行凝血和组织剥离, 激光治疗对周围组织的损伤也很小。

结论: 在内镜下JNA切除过程中使用蓝色激光显示出良好的效果, 手术创伤最小。即使在严重鼻出血的情况下, 激光也会凝固。应该进行进一步的研究, 以了解在鼻腔手术中使用新型蓝色激光的优势和局限性。

关键词: 青少年血管纤维瘤, 鼻咽肿瘤, 颅底肿瘤, 栓塞, 鼻内窥镜手术, 内窥镜下JNA切除术, 蓝色激光, 激光手术

利益冲突：作者没有利益冲突需要声明。

基金：这项研究没有资金。

引用：Nersesyan M.V., Polev G.A., Muntean V.V., Popadyuk V.I. Blue laser in endoscopic endonasal removal of juvenile angiofibroma of the skull base. Head and neck. Russian Journal. 2023;11(1):14–20

作者负责所提供数据的独创性，以及发布说明性材料的可能性——表格、图纸、患者照片。

Введение

Юношеская ангиофиброма основания черепа (ЮАОЧ) – это доброкачественное быстрорастущее сосудистое новообразование, которое поражает молодых мужчин в возрасте от 9 до 19 лет и составляет 0,05% от всех опухолей головы и шеи [1]. H. Glad и соавт. сообщают, что в Дании заболеваемость ЮАОЧ составляет 0,4 случая на млн жителей в год [2]. На Ближнем Востоке и в Индии заболеваемость, по-видимому, намного выше, чем в Европе [3].

Хирургическое удаление ЮАОЧ является «золотым стандартом» ее лечения [4, 5] и считается одной из самых сложных операций в оториноларингологии, поскольку очень часто операции сопровождаются обильным кровотечением. Кровопотеря в запущенных случаях может составлять 1 или 2 объема циркулирующей крови пациента, поэтому часто требует переливания донорской крови. Актуальным является разработка новых методов снижения операционной кровопотери. В последние годы в оториноларингологии активно используются лазерные методы хирургического лечения, в т.ч. в связи с появлением новых лазеров с улучшенными свойствами. Коротковолновый синий лазер с длиной волны 445 нм использовался в Европе в ото- и ларингохирургии, но не применялся в ринологии до недавнего времени [6]. База данных пока ограничена, но мы предполагаем, что этот лазер может иметь некоторые потенциальные преимущества в ринохирургии и особенно при удалении ЮАОЧ.

Целью данной работы был обзор литературы и описание нашего первого опыта использования синего лазера в хирургии ЮАОЧ.

Материал и методы

Мы провели хирургическое лечение 7 пациентов с ЮАОЧ 3–4-й стадий по классификации Snyderman с использованием синего лазера на некоторых этапах операции. Все пациенты были мужского пола, в возрасте 10–17 лет, средний возраст составил 13,8 года. Всем пациентам предоперационно была проведена суперселективная ангиография с эмболизацией сосудов опухоли с последующим эндоскопическим эндоназальным ее удалением. Двое из пациентов поступили с продолженным ростом ангиофибромы после хирургического лечения с эмболизацией в сторонней клинике, 5 пациентов были с первичными ЮАОЧ.

Во время операции были использован синий лазер WOLF-TruBlue (A.R.C. Laser GmbH, Германия) с глубиной проникновения в ткани 445 нм. Синий лазер является самой маленькой на сегодняшний день лазерной системой для коагуляции, vaporизации и бескровной хирургии, объединенной в гибком волокне. Это диодный лазер с глубиной проникновения 0,1 мм. Синий лазер сочетает в себе преимущества CO₂-лазера и KTP-лазера [7].

Результаты

Средняя кровопотеря во время операции составила 150 (50; 350) мл, хирургических осложнений не было. Реактивные изменения в носу были минимальными. Средняя продолжительность эндоскопической операции составила 136 (96; 188) минут. Операционных осложнений не было. Все пациенты были выписаны в удовлетворительном состоянии на 2-е или 3-е сутки после операции под амбулаторное наблюдение.

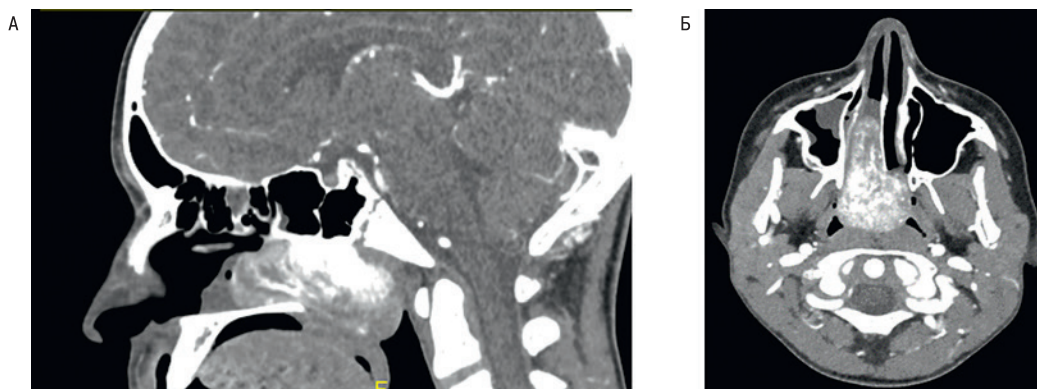


Рис. 1. Спиральная компьютерная томография с контрастным усилением пациента с ЮАОЧ 3-й стадии по классификации Snyderman. Ангиофиброма активно накапливает контрастное вещество, обтурирует всю носоглотку и правую половину носа.

Fig. 1. Contrast-enhanced spiral computed tomography of a patient with a Snyderman stage 3 juvenile angiofibroma of the skull base (JASB). Angiofibroma actively accumulates contrast agent, obstructs the entire nasopharynx and the right side of the nose.

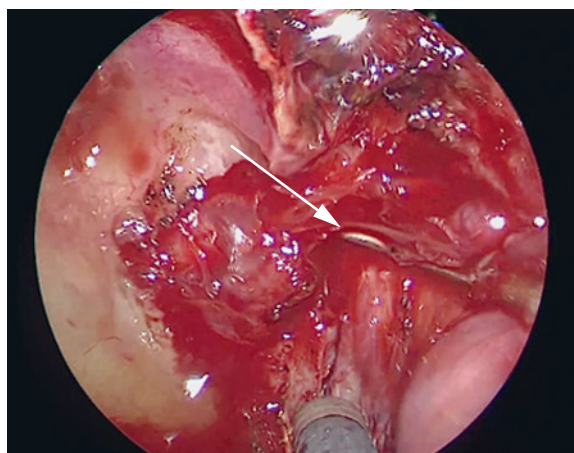


Рис. 2. Эндоскопический вид во время операции
Удалена задняя стенка верхнечелюстной пазухи, удаление ЮАОЧ из крылонебной ямки (показано белой стрелкой), место ее возникновения.

Fig. 2. Endoscopic view during surgery

The posterior wall of the maxillary sinus is removed, removal of the JASB from the pterygoid fossa (shown by the white arrow), the site of its origin.

Особенностью лазерного воздействия была возможность коагуляции и рассечения тканей даже в условиях сильного кровотечения (рис. 1) и минимальные ожоги окружающих тканей после лазерного воздействия (рис. 2–4).

Обсуждение

ЮАОЧ – редкое образование, которое встречается у юношей подростков и может регрессировать после полного развития вторичных половых признаков. Этот факт послужил доказательством гормонального влияния на рост ЮАОЧ [8]. Гормональный патогенез ЮАОЧ до сих пор является предметом дискуссий, несмотря на несколько исследований о наличии андрогенных и/или эстрогенных рецепторов и их роли в развитии или регрессии опухоли [9–11].

Хотя было предложено несколько нехирургических методов лечения, хирургическое вмешательство единодушно считается методом выбора при лечении ЮАОЧ. За последние 2 десятилетия хирургический подход к лечению этого заболевания значительно прогрессировал, главным образом, в связи с показаниями к применению эндоскопических методов. Ранее применялись следующие открытые доступы: транснебный, трансфарингеальный, латеральная ринотомия, трансфациальный дегловинг средней части лица и остеотомия по Le Fort I, инфратемпоральный и субтемпоральный при более латеральном расположении ангиофибром [12–14]. Это были традиционные открытые хирургические доступы, которые обычно выполнялись, после которых у пациентов оставались рубцы на лице или его деформация. Достижения в области радиологической визуализации и совершенствование методов эмболизации внесли значительный вклад в более раннюю диагностику ЮАОЧ и помощь в планировании операции. Более того, с ростом опыта в эндоскопической хирургии вместе с лучшим пониманием анатомии носа и околоносовых пазух появилась возможность создать трансназальный подход к орбите, крылонебной и подвисочной ямкам, параселлярной области, кроме того, использова-

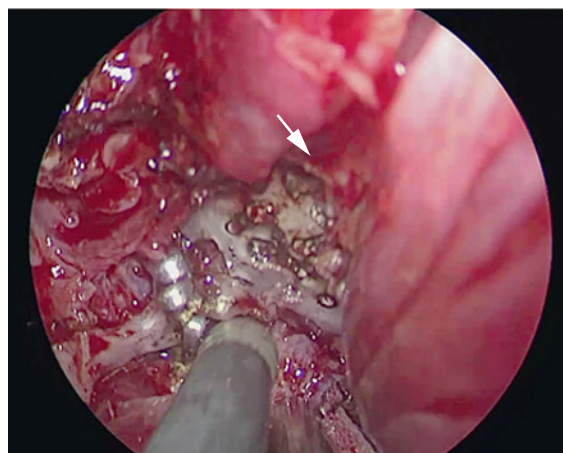


Рис. 3. Тот же эндоскопический вид после эндоскопического смещения ЮАОЧ в носоглотку Верхнечелюстная артерия была клипирована. Место воздействия синего лазера (показано белой стрелкой). Кровотечения нет, слизистая оболочка травмирована минимально.

Fig. 3. Same endoscopic view after endoscopic displacement of the JASB into the nasopharynx

The maxillary artery was clipped. The site of the blue laser treatment (shown by the white arrow). There was no bleeding, the mucosa was minimally traumatized.



Рис. 4. Этап трансорального удаления большой юношеской ангиофибром 3-й стадии по классификации Snyderman
Отсутствует кровотечение, минимальная травма без подслизистого некроза.

Fig. 4. The large Snyderman stage 3 juvenile angiofibroma transoral removal stage

No bleeding, minimal trauma without submucosal necrosis.

ние интраоперационной навигации. Известная травматичность, наружных доступов сделала эндоскопический эндоназальный доступ предпочтительным при хирургии ЮАОЧ. В связи с тем, что одним из наиболее сложных аспектов в хирургии ангиофибром является контроль операционного кровотечения, сотрудничество анестезиологов с эндоскопическими хирургами основания черепа, использование кровяесберегающих методик, в частности Cellsaver [15], и гемостатических материалов также помогают хирургам контролировать кровотечение [16].

Первым хирургическим шагом при эндоскопическом удалении является создание максимально широкого доступа к ЮАОЧ путем удаления носовых раковин, этмоидотомии, широкой антростомии и сфеноидотомии [17]. Резекция задней трети носовой перегородки также может улучшить обзор задних отделов полости носа. Задняя стенка верхнечелюстной пазухи должна быть резецирована как можно латеральнее, поскольку часто ангиофиброма распространяется в крылонебную и/или подвисочную ямки. Для ЮАОЧ, распространяющихся далеко в подвисочную ямку, может быть использован латеральный доступ посредством т.н. максиллэктомии по Sturmann-Canfield. Все это дает возможность выполнить резекцию опухоли из переднемедиального угла верхнечелюстной пазухи [18]. В качестве возможной альтернативы можно рассматривать эндоскопическую ассистенцию через переднюю стенку верхнечелюстной пазухи, предложенную E. Pasquini и соавт. [19]. Другим важным принципом при резекции объемных образований является техника фрагментации опухоли, которая помогает удалить трансназально даже большие опухоли [20]. Во время таких операций настоятельно рекомендуется использовать технику четырех рук, т.е. работать в паре двум опытным хирургам [21]. Процедура завершается точным субпериостальным иссечением места прикрепления опухоли и последующим обширным высверливанием губчатого вещества клиновидной кости (место исходного роста ангиофибромы) для удаления остаточной опухоли, которая может быть не сразу очевидной. Такой подход может предотвратить ее рецидив или продолженный рост [22].

Из-за высокой степени васкуляризации ангиофибромы кровотечение во время операции является важной темой. В некоторых исследованиях сравнивалась кровопотеря при эндоскопическом и наружном доступах, что показало меньшую кровопотерю при эндоскопической операции [23, 24]. Однако достоверность этих данных требует подтверждения, поскольку ЮАОЧ, оперированные открытым подходом, обычно имеют более позднюю стадию, и соответственно более массивное кровоснабжение, чем резецированные эндоскопически. Другой вопрос, широко обсуждаемый в литературе, – снижение интраоперационного кровотечения благодаря предоперационной эмболизации. Некоторые авторы соотносят объем кровопотери с качеством эмболизации и распространением опухоли [25, 26]. H. Glad и соавт. показали статистически значимое снижение операционной кровопотери в группе с эмболизацией (650 мл) по сравнению с группой без эмболизации (1200 мл) [27].

Для лучшего контроля кровотечения во время операции некоторые авторы предлагают использовать диодный лазер, КТР-лазер или ультразвуковой скальпель [21, 28]. Хотя хирургические лазеры появились более 30 лет назад, их применение и популярность в ринохирургии ограничены. Несмотря на это многие практикующие врачи считают лазер ценным хирургическим инструментом для лечения заболеваний носа и околоносовых пазух как самостоятельно, так и в сочетании с другими методами лечения. Диапазон хирургических вмешательств в ЛОР-практике охватывает как ткани с обильным кровоснабжением, где гемостатические свойства лазера могут быть полностью реализованы, так и области, требующие наиболее деликатного подхода, где любое чрезмерное термическое повреждение может привести к образованию рубцов (голосовые складки) [29]. Лазерная хирургия пазух ограничена неспособностью большинства лазеров провести абляцию кости [30]. К распространенным типам лазеров, используемых в ринологии, относятся аргонный (Ar), титанилфосфат калия (КТР), диодный, неодимовый (Nd:

YAG), гольмиевый (Ho: YAG) лазеры и наиболее популярный CO₂-лазер. Каждый тип лазера обладает различными свойствами для резанья, коагуляции и выпаривания тканей [31]. Идеальный лазер для ринологии должен иметь возможность эффективно аблатировать плотную кость, удалять мягкие ткани и коагулировать сосуды.

Был проведен обзор литературы с 2000 по 2022 г. с использованием базы данных PubMed. Использовались такие ключевые слова, как «лазерная хирургия», «синий лазер», «фотоангиолитический лазер», «лазер в ринохирургии». Были рассмотрены самые последние исследования, опубликованные по каждому ринологическому заболеванию, которое лечили с помощью лазерной хирургии. Найдены работы по ряду применений лазера при наследственной геморрагической телеангиэктазии (НТГ), хронических ринитах, турбинопластике, дакриоцисториностомии, септопластике, атрезии хоан.

Резюмируя публикации стоит отметить, что эндоназальная лазерная хирургия, несмотря на то что вмешательства проводятся практически бескровно и часто не требуют тампонады носа, не так распространены из-за его особенностей воздействия на слизистую оболочку. Показания к применению лазера ограничены из-за глубокого ожога слизистой оболочки носа, ее длительного заживления после операции и грубого нарушения мукоцилиарного клиренса из-за образования рубцовой ткани.

Лазер синего света сочетает в себе фотоангиолитические свойства КТР и режущие свойства CO₂-лазеров. Он оснащен более гибким, универсальным проводником энергии – стандартным волоконным световодом диаметром от 0,3 до 0,6 мм. Можно использовать импульсный и постоянный режимы воздействия [3]. Особенности его лазерного воздействия являются минимальный ожог окружающих тканей, возможность коагуляции и рассечения тканей даже в условиях сильного кровотечения. Эти особенности дают синему лазеру преимущества в лечении наследственной НТГ, которая сопровождается рецидивирующими носовыми кровотечениями. Очень точная коагуляция сосудов без воздействия на окружающие ткани и поверхностное проникновение в ткани имеет большие преимущества для пациентов с НТГ [32].

J. Reichelt и соавт. отмечают более короткий период восстановления слизистой оболочки после использования синего лазера [6]. В проведенном ими экспериментальном исследовании была создана модель культуры клеток *in vitro* для оценки воздействия лазера с длиной волны 445 нм по сравнению с инфракрасным (ИК) лазером. Синяя лазерная система показала более быстрое заживление раны по сравнению с ИК-лазером [6].

В литературе мы не нашли публикаций об использовании синего лазера при удалении ЮАОЧ. Это первый опыт использования синего лазера в ринохирургии и, в частности при удалении ангиофибромы. Во время операции мы использовали синий лазер на нескольких этапах во время доступа, это позволило хорошо контролировать кровотечение из ветвей клиновидно-небной, задней решетчатой и перегородочных артерий.

Средний объем кровопотери при операции поздних стадий ЮАОЧ обычно составляет 1500–2000 мл [1, 2, 4]. В описанных нами случаях средняя операционная кровопотеря составила около 150 мл. Безусловно, это связано с проведением качественной эмболизации ангиофибром, техникой операции, применением кровяясберегающих методик, а также с использованием на определенных этапах операции синего лазера.

Вообще, такие сложные операции с риском тяжелых операционных осложнений должны проводиться в крупных специа-

лизированных центрах со всем необходимым оборудованием и профессиональной командой. Тем не менее в литературе в настоящее время нет единого мнения о целесообразности использования лазеров из-за негативных последствий после операции и удлинения времени операции. При таких операциях во избежание тяжелых осложнений очень важно проведение тщательного гемостаза на этапе доступа, чтобы в сухом (по возможности) поле, в узком коридоре под эндоскопическим контролем удалять глубоко лежащую опухоль, стараясь минимально повреждать крупные сосуды, кровоснабжающие опухоль.

Выводы

Синий лазер является хорошим устройством в опытных руках, требует определенной техники хирургии. Несмотря на то что при его использовании удлиняется время операции и приходится на некоторых этапах использовать защитные очки, затемняющие экран монитора, достоинства его использования неоспоримы. Хирургия при помощи синего лазера менее травматична, с ее помощью можно хорошо контролировать интраоперационное кровотечение, после операции отмечаются минимальные реактивные явления в полости носа, мы наблюдали быстрое заживление операционной раны.

Наш опыт использования синего лазера в эндоскопической ринохирургии является первым в мире, так же как и использования синего лазера при эндоназальном эндоскопическом удалении ЮАОЧ.

Для определения лимитов и возможностей по использованию синего лазера в ринохирургии необходимо провести дальнейшие исследования.

Благодарность. Благодарность нашей команде Центра хирургии головы и шеи Ильинской больницы и Благотворительному фонду «Красивые дети в красивом мире» и Фонду «Ильинской больницы».

Acknowledgements. We would like to acknowledge our team at the Head and Neck Surgery Center of the Ilyinskaya Hospital, the “Beautiful Children in a Beautiful World” Charitable Foundation, and the Ilyinskaya Hospital Foundation.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Lund V.J., Stammberger H., Nicolai P., et al. European position paper on endoscopic management of tumours of the nose, paranasal sinuses and skull base. *Rhinology. Supplement.* 2010;(22):1–143.
2. Glad H., Vainer B., Buchwald C., et al. Juvenile nasopharyngeal angiofibromas in Denmark 1981–2003: diagnosis, incidence, and treatment. *Acta Oto-Laryngol.* 2007;127(3):292–9.
3. Maran A.G.D., Lund V.J. Nasal physiology. In: Maran AGD, Lund VJ, editors. *Clinical Rhinology.* Stuttgart, Germany: Georg Thieme; 1990. p. 5.
4. Bales C., Kotapka M., Loevner L.A., et al.: Craniofacial resection of advanced juvenile nasopharyngeal angiofibroma. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2002;128:1071–8.
5. Tyagi I., Syal R., Goyal A. Staging and surgical approaches in large juvenile angiofibroma — study of 95 cases. *Int. J. Ped. Otorhinolaryngol.* 2006;70:1619–27.
6. Reichelt J., et al. A novel blue light laser system for surgical applications in dentistry: evaluation of specific laser-tissue interactions in monolayer cultures. *Clin. Oral Investigat.* 2017;21(4):985–94. Doi: 10.1007/s00784-016-1864-6.
7. Hess M.M., et al. New 445 nm blue laser for laryngeal surgery combines photoangiolytic and cutting properties.” *European archives of oto-rhino-laryngology:*

Хирургический лазер TRUBLUE 445 нм



Отохирургия



Ринохирургия



Ларингология



Для демонстрации лазера
свяжитесь с нами:

Москва, 1-й Магистральный тупик, 5а
+7 [800] 350 58 07 / +7 [495] 320 28 27
info@arcadis-mg.com / arcadis-mg.com



РЕКЛАМА

- official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS): affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology. *Head and Neck Surgery*. 2018;275(6):1557–67. Doi: 10.1007/s00405-018-4974-8.
8. Schiff M., Gonzalez A.M., Ong M., Baird A. Juvenile nasopharyngeal angiofibroma contain an angiogenic growth factor: basic FGF. *Laryngoscope*. 1992;102(8):940–5.
 9. Johnsen S., Kloster J.H., Schiff M. The action of hormones on juvenile nasopharyngeal angiofibroma. A case report. *Acta Oto-Laryngol*. 1966;61(1):153–60.
 10. Farag M.M., Ghanimah S.E., Ragaie A., Saleem T.H. Hormonal receptors in juvenile nasopharyngeal angiofibroma. *Laryngoscope*. 1987;97(2):208–11.
 11. Hwang H.C., Mills S.E., Patterson K., Gown A.M. Expression of androgen receptors in nasopharyngeal angiofibroma: an immunohistochemical study of 24 cases. *Mod. Pathol*. 1998;11(11):1122–6.
 12. Enepekides D.J. Recent advances in the treatment of juvenile angiofibroma. *Curr. Opin. Otolaryngol. Head and Neck Surg*. 2004;12(6):495–9.
 13. Scholtz A.W., Appenroth E., Kammen-Jolly K., et al. Juvenile nasopharyngeal angiofibroma: management and therapy. *Laryngoscope*. 2001;111(4):681–7.
 14. Yiotakis I., Eleftheriadou A., Davilis D., et al. Juvenile nasopharyngeal angiofibroma stages I and II: a comparative study of surgical approaches. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol*. 2008;72(6):793–800.
 15. Nersesyan M.V., Lubnin A.Yu., Sazykina S.Yu., etc. The problem of bacterial contamination of blood reinfusion during operations to remove juvenile angiofibromas of the base of the skull. *Russian Journal of Hematology and Transfusiology*. 2018;63(1):71–77. [Нерсисян М.В., Лубнин А.Ю., Сазыкина С.Ю. и др. Проблема бактериальной контаминации реинфузата крови при операциях по удалению юношеских ангиофибром основания черепа. *Российский журнал гематологии и трансфузиологии*. 2018;63(1):71–77. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.25837/HAT.2018.96.1.007>.
 16. Nicolai P., Schreiber A., Bolzoni Villaret A. Juvenile angiofibroma: evolution of management. *Int. J. Pediatr*. 2012;2012:412545. Doi: 10.1155/2012/412545. [Epub 2011 Nov17. PMID: 22164185].
 17. Nersesyan M.V., Kapitanov D.N., Sinkevich D.N. A differentiated approach to the diagnosis and treatment of juvenile angiofibroma of the base of the skull. *Technique of endoscopic operations. Folia Otorhinolaryngol. Patol. Respir*. 2017;23(3):17–34. [Нерсисян М.В., Капитанов Д.Н., Зинкевич Д.Н. Дифференцированный подход к диагностике и лечению юношеских ангиофибром основания черепа. *Техника эндоскопических операций. Folia Otorhinolaryngol. Patol. Respir*. 2017;23(3):17–34. (In Russ.)].
 18. Nicolai P., Villaret A.B., Farina D., et al. Endoscopic surgery for juvenile angiofibroma: a critical review of indications after 46 cases. *Am. J. Rhinol. Allergy*. 2010;24(2):e67–72.
 19. Pasquini E., Sciarretta V., Frank G., et al. Endoscopic treatment of benign tumors of the nose and paranasal sinuses. *Otolaryngology – Head and Neck Surg*. 2004;131(3):180–86.
 20. Hofmann T., Bernal-Sprekelsen M., Koele W., et al. Endoscopic resection of juvenile angiofibromas – long term results. *Rhinol*. 2005;43(4):282–89.
 21. Nicolai P., Villaret A.B., Farina D., et al. Endoscopic surgery for juvenile angiofibroma: a critical review of indications after 46 cases. *Am. J. Rhinol. Allergy*. 2010;24(2):e67–72.
 22. Howard D.J., Lloyd G., Lund V. Recurrence and its avoidance in juvenile angiofibroma. *Laryngoscope*. 2001;111(9):1509–11.
 23. Borghesi P., Baradaranfar M.H., Borghesi S.H., Sokhondan F. Transnasal endoscopic resection of juvenile nasopharyngeal angiofibroma without preoperative embolization. *Ear Nose Throat J*. 2006;85(11):740–46.
 24. Nicolai P., Berlucchi M., Tomenzoli D., et al. Endoscopic surgery for juvenile angiofibroma: when and how. *Laryngoscope*. 2003;113(5):775–82.
 25. Önerci T.M., Yücel O.T., Öğretmenoğlu O. Endoscopic surgery in treatment of juvenile nasopharyngeal angiofibroma. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol*. 2003;67(11):1219–25.
 26. Glad H., Vainer B., Buchwald C., et al. Juvenile nasopharyngeal angiofibromas in Denmark 1981–2003: diagnosis, incidence, and treatment. *Acta Oto-Laryngol*. 2007;127(3):292–99.
 27. Mair E.A., Battista A., Casler J.D. Endoscopic laser-assisted excision of juvenile nasopharyngeal angiofibromas. *Arch. Otolaryngol. – Head and Neck Surg*. 2003;129(4):454–59.
 28. Hazarika P., Nayak D.R., Balakrishnan R., et al. Endoscopic and KTP laser-assisted surgery for juvenile nasopharyngeal angiofibroma. *Am. J. Otolaryngol*. 2002;23(5):282–86.
 29. Karpishchenko S.A., Riabova M.A., Ulupov M.Yu., et al. The choice of parameters for the laser application in ENT surgery. *Vestn. Oto-Rino-Laringol*. 2016;81(4):14–8 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/otorino201681414-18>.
 30. Van De Water T.R., Chapter 14. Basic principles and current applications of the lasers in head and neck surgery, *Otolaryngology*, Thieme, 2006.
 31. Lau Kimberley, et al. Lasers in Rhinology—An Update. *Ear Nose Throat J*. 2021;100, (Suppl. 1):77–82. Doi: 10.1177/0145561320940115.
 32. Bertlich M., et al. Safety and Efficacy of Blue Light Laser Treatment in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Lasers Surg. Med*. 2021;53(3):309–15. Doi:10.1002/lsm.23289.

Поступила 30.09.22

Получены положительные рецензии 06.12.22

Принята в печать 15.12.22

Received 30.09.22

Positive reviews received 06.12.22

Accepted 15.12.22

Информация об авторах:

Нерсисян Марина Владиславовна — д.м.н., доцент кафедры оториноларингологии Российского университета дружбы народов, научный руководитель Центра хирургии головы и шеи Ильинской больницы, Красногорск. Адрес: поселок Глухово, ул. Рублевское предместье, дом 2, корпус 2; e-mail: nermarina@yahoo.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2719-5031>.
 Полев Георгий Александрович — заведующий отделением Центра хирургии головы и шеи Ильинской больницы, Красногорск. Адрес: с. Глухово, ул. Рублевское предместье, д. 2, корп. 2; e-mail: drpolev@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7175-6417>.

Мунтян Валерия — ординатор кафедры оториноларингологии Российского университета дружбы народов. Адрес: Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8; e-mail: muntean.valeriaa@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5866-8324>

Попадюк Валентин Иванович — д.м.н., профессор, заслуженный врач Российской Федерации, заведующий кафедрой оториноларингологии Российского университета дружбы народов. Адрес: Москва, ул. Миклухо-Маклая, 8; e-mail: lorval04@mail.ru, popadyuk-vi@rudn.university. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3309-4683>, Author ID: 6505923243.

Information about the authors:

Marina Vladislavovna Nersesyan — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Otorhinolaryngology, Peoples' Friendship University of Russia, Scientific Director of the Head and Neck Surgery Center of the Ilyinskaya hospital. Address: Krasnogorsk, Glukhovo settlement, 2 Rublevskoe predmestie str.; e-mail: nermarina@yahoo.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2719-5031>.

Georgy Aleksandrovich Polev — Head of the Department, Head and Neck Surgery Center of the Ilyinskaya hospital. Address: Krasnogorsk, Glukhovo settlement, 2 Rublevskoe predmestie str.; e-mail: drpolev@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7175-6417>.

Valeria Muntean — Resident of the Department of Otorhinolaryngology, Peoples' Friendship University of Russia. Address: Moscow, 8 Miklukho-Maklaya str.; e-mail: muntean.valeriaa@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5866-8324>.

Valentin Ivanovich Popadyuk — Doctor of Medical Sciences, Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Head of the Department of Otorhinolaryngology of the Peoples' Friendship University of Russia. Address: Moscow, 8 Miklukho-Maklaya str.; e-mail: lorval04@mail.ru, popadyuk-vi@rudn.university. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3309-4683>. Author ID: 6505923243.

© Team of authors, 2022 / © Коллектив авторов, 2022

The Search for Optimal Cutting Instruments in Reconstructive Surgery of the Larynx and Trachea

A.V. Inkina¹, P.D. Pryanikov²

¹Moscow Regional Research and Clinical Institute n.a. M.F. Vladimirsky, Moscow, Russia

²Russian Children's Clinical Hospital, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

Contacts: Anna V. Inkina – e-mail: larynx07@rambler.ru

Поиск оптимального режущего инструмента в реконструктивной хирургии гортани и трахеи

А.В. Инкина¹, П.Д. Пряников²

¹ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия

²ОСП РДКБ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, Москва, Россия

Контакты: Инкина Анна Васильевна – e-mail: larynx07@rambler.ru

喉气管重建手术中最佳切割器械的探索

A.V. Inkina¹, P.D. Pryanikov²

¹Moscow Regional Research and Clinical Institute n.a. M.F. Vladimirsky, Moscow, Russia

²Russian Children's Clinical Hospital, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

通讯作者: Anna V. Inkina – e-mail: larynx07@rambler.ru

Doi: 10.25792/HN.2023.11.1.21-27

The aim of the study was a comparative analysis of wound healing after tissue exposure to a conventional scalpel, an ultrasound scalpel, and a radiowave surgery device during reconstructive plastic surgery on hollow neck organs.

Material and methods. A total of 55 patients with chronic cicatricial stenosis of the larynx and trachea were treated, who underwent laryngotracheoplasty and laryngotracheal defect suturing. We compared wound healing after staged reconstructive plastic surgery on the hollow neck organs with different methods of tissue treatment. The following types of surgical exposure on tissues were used: conventional scalpel; ultrasonic scalpel (ultrasound surgical device "LORA-DON", Russia), and radiowave surgery device «Curis» (Sutter, Germany). Two groups of patients were identified: 1 – after laryngotracheoplasty (n=26), 2 – after the laryngotracheal defect suturing (n=37). Postoperative wound healing was assessed with dynamic visual observation of the postoperative area, and several healing outcomes were identified: primary healing, partial surgical wound dehiscence, and complete wound dehiscence followed by secondary healing.

Results. Primary wound healing after laryngotracheoplasty was significantly more frequent with a radio knife ($p<0.001$) than with a scalpel (75.0% and 43.3%, respectively). At the same time, in the case of using a scalpel, partial wound dehiscence occurred after almost half of the operations (43.3%). Of all the methods used for cutting tissues, partial wound dehiscence occurred least often when using a radio knife (25.0%). After using a scalpel, partial wound dehiscence (43.3%) was noted significantly more often ($p<0.001$) than with a radio knife.

Conclusion. Complete wound dehiscence, the most unfavorable outcome of healing, was rarely observed in all cases. Primary wound healing after plasty of a defect of the larynx and/or trachea most often occurred when using a radio knife and an ultrasonic scalpel (77.2% and 66.6%). When using a conventional scalpel, the skin wound healed primarily in 60% of cases. Partial wound dehiscence and the formation of fistula was observed in 22.8% when using a radio knife. Complete wound dehiscence (11.1%) most often occurred when using USS, which was significantly more common ($p<0.05$) than in the conventional scalpel group. The best results in wound healing were obtained with a radio knife. Primary healing occurs significantly more often in the radio knife group compared with scalpel and USS, ($p<0.001$ and $p<0.010$, respectively).

Key words: laryngeal stenosis, tracheal stenosis, staged reconstructive plastic surgery, ultrasonic scalpel, radiowave surgery

Conflicts of interest. The authors have no conflicts of interest to declare.

Funding. There was no funding for this study

For citation: Inkina A.V., Pryanikov P.D. The Search for Optimal Cutting Instruments in Reconstructive Surgery of the Larynx and Trachea. Head and neck. Russian Journal. 2023;11(1):21–27

The authors are responsible for the originality of the data presented and the possibility of publishing illustrative material – tables, drawings, photographs of patients.

Целью исследования был сравнительный анализ заживления ран после воздействия на ткани обычным скальпелем, ультразвуковым скальпелем (УЗС) и радионожом при проведении реконструктивно-пластических операций на полых органах шеи.

Материал и методы. Всего пролечены 55 пациентов с хроническими рубцовыми стенозами гортани и трахеи, которым выполнены операции ларинготрахеопластики и ушивание ларинготрахеального дефекта. Проведено сравнение заживления ран после этапных реконструктивно-пластических операций на полых органах шеи в зависимости от способа воздействия на ткани. Применялись следующие виды хирургического воздействия на ткани: обычный скальпель, УЗС (ультразвуковой хирургический аппарат «ЛОРА-ДОН», Россия) и радионож «Curis» (Sutter, Германия). Выделены 2 группы пациентов: 1-я (n=26) – после ларинготрахеопластики, 2-я (n=37) – после ушивания ларинготрахеального дефекта. Характер заживления послеоперационной раны оценивали на основании динамического визуального наблюдения за послеоперационной областью, при этом выделено несколько исходов заживления: первичное заживление, частичное расхождение швов и полное расхождение швов с последующим вторичным заживлением.

Результаты. Первичное заживление раны после ларинготрахеопластики с использованием радиножа происходило достоверно чаще ($p<0,001$), чем при использовании скальпеля (75,0 и 43,3% соответственно). При этом в случае применения скальпеля частичное расхождение швов происходило практически в половине операций (43,3%). Из всех использованных способов разрезания тканей частичное расхождение швов происходило реже всего при применении радиножа (25,0%). При этом в случае использования скальпеля частичное расхождение швов (43,3%) отмечалось достоверно чаще ($p<0,001$), чем при использовании радиножа. Полное расхождение швов, как наиболее тяжелый исход заживления, во всех случаях наблюдалось редко.

Заключение. Заживление раны после пластики дефекта гортани и/или трахеи первичным натяжением наиболее часто происходит при использовании радиножа и УЗС (77,2 и 66,6%). При использовании обычного скальпеля кожная рана заживает первичным натяжением в 60% случаев. Частичное расхождение швов и образование свищей при использовании радиножа наблюдается в 22,8%. Полное расхождение швов (11,1%) чаще всего происходит при использовании УЗС, что достоверно чаще ($p<0,05$), чем при рассечении тканей обычным скальпелем. Наилучшие результаты по заживлению раны получены в случае использования радиножа. При сравнении радиножа со скальпелем и УЗС первичное заживление происходит достоверно чаще ($p<0,001$ и $p<0,01$ соответственно).

Ключевые слова: стеноз гортани, стеноз трахеи, этапные реконструктивно-пластические операции, ультразвуковой скальпель, радиоволновая хирургия

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки

Для цитирования: Инкина А.В., Пряников П.Д. Поиск оптимального режущего инструмента в реконструктивной хирургии гортани и трахеи. Head and neck. Голова и шея. Российский журнал. 2023;11(1):21–27.

Авторы несут ответственность за оригинальность представленных данных и возможность публикации иллюстративного материала – таблиц, рисунков, фотографий пациентов

本研究的目的是：对空心颈部器官重建整形手术中，组织暴露于传统手术刀、超声手术刀和无线电波手术装置后的伤口愈合进行比较分析。

材料和方法：对55例喉气管慢性瘢痕性狭窄患者进行了喉气管成形术和喉气管缺损缝合治疗。我们比较了不同组织治疗方法对空心颈部器官进行分期重建整形手术后的伤口愈合情况。使用了以下类型的组织手术暴露：常规手术刀；

超声手术刀（超声手术装置“LORA-DON”，俄罗斯）和无线电波手术装置

«Curis»（德国萨特）。确定了两组患者：1-喉气管成形术后（n=26），2-喉气管缺损缝合后（n=37）。通过对术后区域的动态视觉观察来评估术后伤口的愈合情况，并确定了几种愈合结果：初次愈合、部分手术伤口裂开和完全伤口裂开，然后是二次愈合。

结果：喉气管成形术后的原发性伤口愈合使用放射刀（ $p<0.001$ ）明显高于使用手术刀（分别为75.0%和43.3%）。同时，在使用手术刀的情况下，几乎一半的手术后（43.3%）会出现部分伤口裂开。在所有用于切割组织的方法中，使用放射刀时发生部分伤口裂开的频率最低（25.0%）。在使用手术刀后，与使用放射刀相比，部分伤口裂开（43.3%）明显更频繁（ $p<0.001$ ）。

结论伤口完全裂开是最不利的愈合结果，在所有病例中很少观察到。喉和/或气管缺损成形后的原发性伤口愈合最

常发生在使用放射刀和超声刀时 (77.2% и 66.6%), 60% случаев поражения кожи и мягких тканей. Использование радиоволнового скальпеля при лечении хронических рубцовых стенозов гортани и трахеи позволяет избежать осложнений, связанных с использованием традиционных методов. Использование радиоволнового скальпеля при лечении хронических рубцовых стенозов гортани и трахеи позволяет избежать осложнений, связанных с использованием традиционных методов.

Ключевые слова: ларингит, стеноз гортани, рубцовый стеноз гортани, радиоволновой скальпель, ультразвуковой скальпель, радиочастотная абляция.

Конфликт интересов: автор не имеет конфликта интересов.

Финансирование: исследование не финансировалось.

Цитирование: Inkina A.V., Pryanikov P.D. The Search for Optimal Cutting Instruments in Reconstructive Surgery of the Larynx and Trachea. Head and neck. Russian Journal. 2023;11(1):21–27

Авторы несут ответственность за достоверность данных, а также за предоставление материалов — таблиц, рисунков, фотографий.

Введение

Лечение хронических рубцовых стенозов гортани и трахеи представляет собой одну из сложнейших задач современной оториноларингологии. Число таких больных достаточно велико, а лечение подобных поражений сложно, длительно и не всегда достаточно успешно [1, 2]. По данным отечественных и зарубежных авторов, в 75–95% случаев причиной стенозирования гортани и трахеи являются ятрогенные причины, такие как интубация, искусственная вентиляция легких и трахеостомия [3–9].

Основными факторами, влияющими на частоту возникновения постинтубационных стенозов гортани и трахеи, являются длительность интубации, тяжелая сопутствующая патология, излишние манипуляции с эндотрахеальной трубкой, плохой уход, а также высокое давление манжетки интубационной трубки [10, 11].

Несмотря на достаточно хорошо изученные патогенетические механизмы развития рубцовых стенозов гортани и трахеи, их профилактика, ранняя диагностика и лечение до сих пор вызывают трудности [12].

Можно выделить основные виды хирургического лечения хронических рубцовых стенозов гортани и трахеи:

- Эндоларингеальные вмешательства.
- Этапные реконструктивно-пластические операции (ЭРПО).
- Циркулярная резекция трахеи, гортани с формированием анастомоза «конец в конец».

За последние годы проведено множество исследований с целью поиска оптимального режущего инструмента в хирургии. В попытке решить эту проблему мы провели сравнительный анализ заживления ран после воздействия на ткани обычным скальпелем, ультразвуковым скальпелем (УЗС) и радионожом при проведении реконструктивно-пластических операций на полых органах шеи.

Кроме обычного скальпеля для рассечения тканей можно использовать различные источники энергии, в частности — ультразвук. Принцип действия УЗС основан на генерировании механических колебаний, которые передаются на рабочую часть инструмента. Коагуляция и рассечение достигается при непосредственном соприкосновении колеблющегося лезвия с тканью. При этом происходит изменение естественных свойств коллагена тканей с образованием коагулянта. УЗС обладает небольшим повреждающим воздействием на ткани и достаточно выраженным гемостатическим эффектом [13, 14]. При воздействии ультразвука в биологических тканях происходит несколько физических явлений: поглощение, отражение колебаний, выделение тепла, возбуждение колебаний и возникнове-

ние потоков биологических жидкостей. Тепловое повреждение тканей незначительно [15, 16]. Кроме того, УЗС не предполагает прохождения электрического тока через тело пациента, что особенно важно при наличии имплантированных водителей ритма, протезов крупных суставов и т.д. [17]. В связи с этим представляет большой практический интерес оценка эффективности их применения при оперативных вмешательствах на гортани и трахее.

Современный рынок медицинского оборудования также позволяет выполнять хирургические вмешательства с использованием радиоволн высокой частоты. С помощью этого метода можно выполнить бесконтактный разрез тканей. Рассекающий эффект достигается не за счет механического давления, а за счет тепла при сопротивлении тканей в момент проникновения в них высокочастотных волн. Благодаря этому клетки, встречающиеся на пути волн, подвергаются испарению. Рассекаемая ткань раздвигается в стороны и не подвергается термическому воздействию. В зависимости от сочетания ряда факторов: мощности воздействия, вида тока, размера рабочей части активного электрода, возможны разрезание, коагуляция, фульгурация [18, 19].

Материал и методы

В ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского традиционно применяются этапные реконструктивно-пластические операции. Данная методика включает в себя определенную последовательность действий: 1) операция ларинготрахеопластика; 2) формирование просвета дыхательных путей на Т-образной трубке; 3) «контрольный период» без Т-образной трубки с формированием стойкого широкого просвета дыхательных путей; 4) пластическое закрытие ларинготрахеального дефекта. Важно помнить, что переход к следующему этапу возможен только после благоприятного завершения предыдущего.

Всего за 2009–2011 гг. в ЛОР-отделении ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского пролечены 55 больных, из них 33 (60%) мужчин, 22 (40%) женщин в возрасте от 22 до 71 года, средний возраст составил 46 лет. Среди обследованных пациентов преобладали лица в возрасте 18–30 и 51–60 лет. Из 55 пациентов 41 (75%) человек был в активном трудоспособном возрасте до 60 лет. По основному и сопутствующим заболеваниям большинство пациентов являлись инвалидами 1–2-й групп.

Причины рубцовых стенозов были следующие:

- постинтубационный — 26 (48%) человек;
- посттравматический стеноз (в т.ч. ожоговые) — 9 (26%) человек;

- посттрахеостомический – 9 (16%) человек;
- врожденный стеноз – 1 (2%) человек;
- смешанная этиология – 5 (9%) человек;
- прочие (ботулизм, миастения) – 5 (9%) человек.

По уровню поражения изменения локализовались на уровне вестибулярного, складкового, подскладкового отделов гортани, гортаннотрахеальном, шейном (выше и ниже трахеостомы), встречались грануляции, деформации и общеравномерное сужение просвета, ограниченные рубцы.

Из 55 обследованных больных у 28 (50,9%) человек был выявлен 1 уровень поражения, у 25 (45,5%) человек – 2 уровня стеноза, и у 2 (3,6%) больных – 3 уровня стеноза. При 1-м уровне поражения преобладали изменения в гортани (47,6%) и гортаннотрахеальном отделе (33,2%), у троих пациентов этой группы наблюдалась полная атрезия гортаннотрахеального отдела. При двухуровневом поражении чаще всего встречалось сочетанное поражение гортаннотрахеального и шейного отделов трахеи (ниже стомы) – 35,6%, и локализация изменений в гортани и шейном отделе трахеи (выше стомы) – 23,1%.

Всем пациентам проводили общепринятое клиническое обследование: сбор жалоб, анамнеза, данные объективного и ЛОР-статуса, а также проводили эндоскопический осмотр при помощи аппаратов «Karl Storz» (Германия) диаметром 4,0 мм, рентгенологическое обследование гортани и трахеи, исследование функции внешнего дыхания, а также компьютерная томография с 3D-реконструкцией, что позволяло наиболее точно определить уровень поражения и определить хирургическую тактику.

У 27 человек в хирургическом лечении стенозов гортани и трахеи мы использовали традиционные ЭРПО. Операцию по расширению просвета гортани и трахеи (ларинготрахеопластику) выполняли под общей анестезией. Сначала проводили срединный разрез кожи выше или ниже трахеостомы, или их сочетание. Основной разрез заканчивали дополнительными расходящимися под углом от 60–120° разрезами с выкраиванием треугольных лоскутов: верхнего с основанием на середине щитовидного хряща и нижнего на уровне нижнего края сужения трахеи. Затем тупым или острым путем отсепаровывали переднюю стенку гортани и трахеи и пересекали ее по средней линии. Щитовидный хрящ пересекали полностью, а стенку трахеи ниже края трахеостомы не менее чем на 2 полукольца. Образованные треугольные лоскуты вшивали эпидермальной поверхностью внутрь просвета к расщепленным стенкам гортани и трахеи. При этом во время фиксации нижнего лоскута выполняли дополнительную пексию стенок трахеи с одномоментной их тракцией наружу. Этим приемом достигали определенной разгрузки и укорочения имеющегося диастаза стенок. Сохранившиеся деформированные трахеальные хрящи, дугу и печатку перстневидного хряща реддрессировали вертикальными разрезами. При этом происходит разведение в стороны черпаловидных хрящей и крепящихся к ним голосовых складок. Особенно это важно при наличии их паралича.

После ларинготрахеопластики необходимо рациональное протезирование, направленное на сохранение созданного просвета. Мы использовали силиконовую Т-образную трубку, диаметр и длина концов которой подбирали индивидуально для каждого пациента. Проводили системную антибактериальную терапию, магнитотерапию, сеансы гипербарической оксигенации, терапию оксидом азота на аппарате «Плазон».

В послеоперационном периоде эндоскопический контроль проводили не менее 1 раза в день на протяжении 7–10 дней

и в дальнейшем еженедельно. В случае выявления реактивных проявлений, связанных с канюленосительством, изменяли взаимоотношение концов трубки, укорачивая или удлиняя их. Формирование ларинготрахеального просвета проводили не менее 4-х месяцев с введенной Т-образной трубкой.

Пластическое закрытие дефекта гортани и трахеи являлось заключительным этапом лечения при ЭРПО. Ушивание ларинготрахеального дефекта было выполнено 31 больному. Операцию часто проводили в 2 этапа (частичное, затем полное ушивание), при расхождении швов требовалось повторное вмешательство. В общей сложности выполнено 37 операций по устранению дефектов гортани и трахеи, из них полных – 22, частичных – 15.

Первоначально выполняли разрез кожи, окаймляющий стому, после чего образовавшиеся внутренние кожные лоскуты отсепаровывали, поворачивали эпидермисом внутрь просвета гортани и ушивали. Возникший дефект кожи закрывали сопоставлением краев раневой поверхности (72,3%) или перемещенными кожными лоскутами на ножке (27,7%). Дополнительно дефект мягких и опорных тканей восполнялся в основном аутоотканями, всего из 37 операций передняя стенка гортани и трахеи укреплена аллохрящом 13 (35,2%) пациентам, хрящом перегородки носа 2,7% пациентов, аутореберный трансплантат использован в 1 случае.

Из 27 пациентов после выполнения ларинготрахеопластики 4 (15,4%) больным потребовались повторные ЭРПО. В основном это была трахеопластика, заключающаяся в расширении просвета трахеи ниже сформированной ларинготрахеостомы. Пятерым пациентам после проведения ларинготрахеопластики было выполнено формирование боковых стенок трахеи путем имплантации аллогенного хряща, после чего вновь устанавливали Т-образную трубку с ношением ее не менее 3 месяцев и последующим прохождением «контрольного» периода.

На основе архивного материала и собственных данных мы сравнили заживление ран после этапных реконструктивно-пластических операций на полых органах шеи в зависимости от способа воздействия на ткани. При выполнении вышеперечисленных оперативных вмешательств применялись следующие виды хирургического воздействия на ткани:

- обычный скальпель;
- УЗС («ЛОРА-ДОН», Россия), который предназначен для проведения контактного резания и дезинтеграции биологических тканей. Действие аппарата основано на принципе использования низкочастотных колебаний рабочей части различных инструментов-волноводов, позволяющих проводить контактное разрезание биологических тканей со значительно меньшим усилием;
- радионож «Curis» (Sutter, Германия), который позволяет выполнять разрез и коагуляцию мягких тканей с помощью радиоволн высокой частоты (3,8–4,0 МГц). Рассекающий эффект достигается за счет тепла, которое возникает при проникновении в ткани высокочастотных волн, что вызывает всплеск внутриклеточной молекулярной энергии, которая мгновенно нагревает ткани и фактически испаряет клетки. При этом сам электрод не нагревается. На операциях мы использовали биполярный непригораемый пинцет SuperGliss (длина 18,5 см, прямой, кончик 0,4х8,0 мм микро), а также электрод-лезвие (рабочая длина 32 мм). Наиболее удобный режим резания для работы – Cut2, поскольку он обладает возможностью коагулировать ткани при резании. Оптимальный режим коагуляции – Precise. Диапазон мощности от 10 до 30 Ватт.

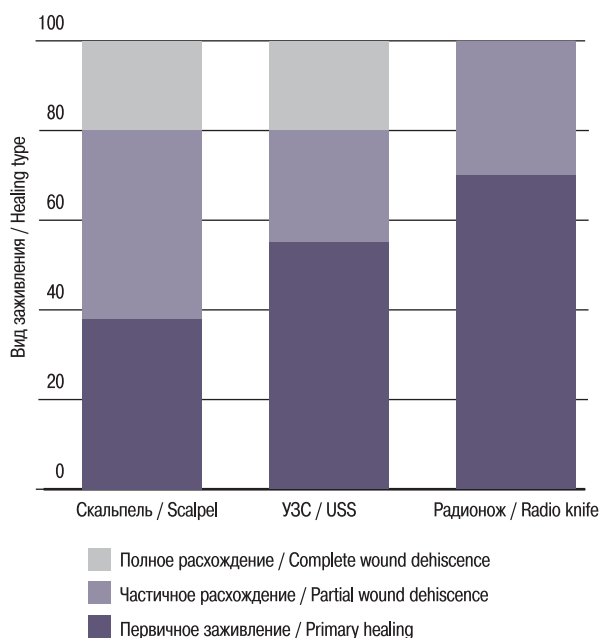


Рис. 1. Заживление раны после ларинготрахеопластики (%) в зависимости от вида хирургического воздействия на ткани

Fig. 1. Wound healing after laryngotracheoplasty (%) depending on the type of surgical tissue exposure

Было выделено 2 группы пациентов: 1-я (n=26) – после ларинготрахеопластики, 2-я (n=37) – после ушивания ларинготрахеального дефекта.

По способу воздействия на ткани больные разделились следующим образом (см. табл. 1).

Характер заживления послеоперационной раны в случае выполнения ларинготрахеопластики оценивали на основании динамического визуального наблюдения за послеоперационной областью, при этом выделено несколько исходов заживления: первичное заживление, частичное расхождение швов и полное расхождение швов с последующим вторичным заживлением. Характер заживления послеоперационной раны представлен на рис. 1.

Пластика ларинготрахеального дефекта выполнена 37 раз. Разделение по характеру использованного хирургического инструмента представлено в табл. 2.

Частичное ушивание ларинготрахеального дефекта выполнено в 15 случаях, полное – в 22. Характер заживления послеоперационной раны после ушивания ларинготрахеального дефекта

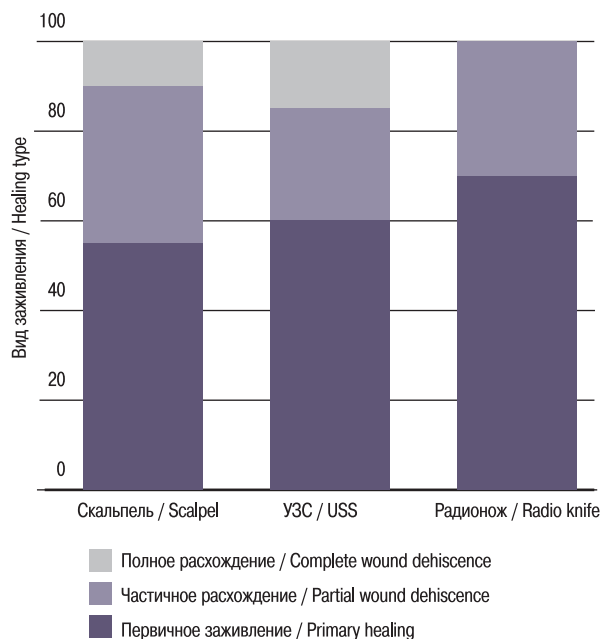


Рис. 2. Заживление раны после пластики дефекта гортани и/или трахеи в зависимости от способа хирургического воздействия на ткани (n=37)

Fig. 2. Wound healing after laryngeal and/or tracheal defect plasty depending on the type of surgical tissue exposure (n=37)

также оценивали на основании динамического визуального наблюдения за раной, при этом выделено несколько исходов заживления: первичное заживление, частичное расхождение швов, образование свища и полное расхождение швов с последующим вторичным заживлением (рис. 2).

Результаты и обсуждение

Первичное заживление раны после ларинготрахеопластики с использованием радиножа наблюдалось достоверно чаще ($p<0,001$), чем при использовании скальпеля (75,0 и 43,3% соответственно). Из всех использованных способов разрезания тканей частичное расхождение швов происходило реже всего при применении радиножа (25,0%). При этом в случае использования скальпеля частичное расхождение швов (43,3%) отмечалось достоверно чаще ($p<0,001$), чем при использовании радиножа. Полное расхождение швов, как наиболее тяжелый исход заживления, во всех случаях наблюдалось редко.

Таблица 1. Вид воздействия на ткани при ларинготрахеопластике (n=26)
Table 1. Types of tissue treatment in laryngotracheoplasty (n=26)

№ / No.	Инструменты / Instruments	n (%)
1.	Скальпель / Scalpel	7 (26,95)
2.	УЗС / USS	7 (26,95)
3.	Радионож / Radio knife	12 (46,1)

Таблица 2. Использованные хирургические инструменты при пластике ларинготрахеального дефекта (n=37)
Table 2. Surgical instruments used in laryngotracheal defect plasty (n=37)

№ / No.	Инструменты / Instruments	n (%)
1.	Скальпель / Scalpel	10 (27,0)
2.	УЗС / USS	9 (24,3)
3.	Радионож / Radio knife	18 (48,6)

Таким образом, анализ данных показывает, что оптимальным хирургическим инструментом при выполнении ларинготрахеопластики является радиноож т.к. в случае его использования отмечается самый высокий процент первичного заживления раны (75,0%).

На рис. 2 видно, что заживление раны после пластики дефекта гортани и/или трахеи первичным натяжением наиболее часто происходит при использовании радиноожа и УЗС (77,2 и 66,6%). При использовании обычного скальпеля кожная рана заживает первичным натяжением в 60% случаев.

Частичное расхождение швов и образование свищей при использовании радиноожа наблюдается в 22,8%. Полное расхождение швов чаще всего происходит при использовании УЗС (11,1%), что достоверно чаще ($p < 0,05$), чем при рассечении тканей обычным скальпелем.

Заключение

Наилучшие результаты по заживлению раны получены в случае использования радиноожа. При сравнении радиноожа со скальпелем и УЗС первичное заживление происходит достоверно чаще ($p < 0,001$ и $p < 0,01$ соответственно).

Проведенный анализ данных по заживлению ран после операций по восстановлению просвета гортани и трахеи позволил найти оптимальный хирургический инструмент для каждого вида вмешательства. При выполнении реконструктивно-восстановительных вмешательств на гортани и трахее оптимальным режущим инструментом является радиноож, для уменьшения кровоточивости тканей при выкраивании больших и сложных лоскутов также целесообразно использовать радиноож.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Zenger V.G., Nasedkin A.N. *Injuries of larynx and trachea*. М., 1991. 240 pp. [Зенгер В.Г., Наседкин А.Н. *Повреждения гортани и трахеи*. М., 1991. 240 с. (In Russ.).]
2. Biryukov Yu.V., Koroleva N.S., Zenger V.G., Samokhin A.Ya. *The use of a T-shaped silicone tube in tracheal surgery. Practical recommendations*. М., 1986. 15 p. [Бирюков Ю.В., Королева Н.С., Зенгер В.Г., Самохин А.Я. *Применение Т-образной силиконовой трубки в хирургии трахеи. Методические рекомендации*. М., 1986. 15 с. (In Russ.).]
3. Zenger V.G., Nasedkin A.N., Parshin V.D. *Surgery of laryngeal and tracheal injuries*. М., 2007. 368 p. [Зенгер В.Г., Наседкин А.Н., Паршин В.Д. *Хирургия повреждений гортани и трахеи*. М., 2007. 368 с.
4. Bokshstein Ya.S. *Surgical treatment of persistent constrictions of the larynx and trachea. Dissertation for the degree of Doctor of Medical Sciences*. М., 1947. [Бокштейн Я.С. *Хирургическое лечение стойких сужений гортани и трахеи*. Дисс. докт. мед. наук. М., 1947. (In Russ.).]
5. A Imanzar A., Danckers M. *Laryngotracheal Stenosis*. 2022 May 10. In: *Stat Pearls [Internet]. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; 2022 Jan. PMID: 32119448*.
6. Woliansky J., Paddle P., Phyland D. *Laryngotracheal Stenosis Management: A 16-Year Experience*. *Ear. Nose Throat J.* 2021;100(5):360–7. Doi: 10.1177/0145561319873593.
7. Montgomery W.W. *T-tube tracheal stent*. *Arch. Otolaryngol.* 1965;82:320–1. Doi: 10.1001/archotol.1965.00760010322023.
8. Grillo H.C., Donahue D.M., Mathisen D.J., et al. *Postintubation tracheal stenosis. Treatment and results*. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1995;109(3):486–92. Doi: 10.1016/S0022-5223(95)70279-2.
9. Rosow D.E., Barbarite E. *Review of adult laryngotracheal stenosis: pathogenesis, management, and outcomes*. *Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2016;24(6):489–93. Doi: 10.1097/MOO.0000000000000305.
10. Kharchenko V.P., Gvarishvili A.A., Petrova M.V., et al. *Analysis of tracheal complications during tracheostomy and ventilator. Prevention, diagnosis and treatment of cicatricial stenosis of the trachea. Abstract, scientific and practical conference*. М., 1999. pp. 64–65. [Харченко В.П., Гваришвили А.А., Петрова М.В. и др. *Анализ трахеальных осложнений при трахеостомии и ИВЛ. Профилактика, диагностика и лечение рубцовых стенозов трахеи*. Тез. науч.-практич. конфер. М., 1999. С. 64–65. (In Russ.).]
11. Sinha R., Correia R., Gardner D., et al. *Mucosal injury following short-term tracheal intubation: a novel animal model and composite tracheal injury score*. *Laryngoscope Investig. Otolaryngol.* 2018;3(4):257–62.
12. Starostin A.V., Berikhanov Z.G., Parshin A.V., Amangeldiev D.M. *Etiology, diagnosis and treatment of cicatricial tracheal stenosis*. *Hirurgia (Surgery). Journal named after N.I. Pirogov*. 2020;(4):53–60. <https://doi.org/10.17116/hirurgia202004153>. [Старостин А.В., Берикханов З.Г., Паршин А.В., Амангельдиев Д.М. *Этиология, диагностика и лечение рубцового стеноза трахеи*. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2020;(4):53–60. <https://doi.org/10.17116/hirurgia202004153>. (In Russ.).]
13. Pavlov Yu. V., Ablitov Yu. A., Chistov L. V., et al. *Ultrasound technologies in the diagnosis and treatment of patients with surgical diseases of the lungs and pleura*. *Surgery*. 2003;8:30–34. [Павлов Ю. В., Аблицов Ю. А., Чистов Л. В. и др. *Ультразвуковые технологии в диагностике и лечении больных с хирургическими заболеваниями легких и плевры*. *Хирургия*. 2003;8:30–34. (In Russ.).]
14. Gozen A.S., Teber D., Rassweiler J.J. *Principles and initial experience of a new device for dissection and hemostasis*. *Minim. Invasive Ther. Allied Technol.* 2007;16(1):58–65. Doi: 10.1080/13645700701191537.
15. Chen Y., Luo X., Shi W., et al. *Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi*. 2005;22(2):377–80.
16. Koch C., Friedrich T., Mettermich F., et al. *Determination of temperature elevation in tissue during the application of the harmonic scalpel*. *Ultrasound Med. Biol.* 2003;29(2):301–9. Doi: 10.1016/S0301-5629(02)00727-5.
17. Diamantis T., Kontos M., Arvelakis A., et al. *Comparison of monopolar electrocoagulation, bipolar electrocoagulation, Ultracision, and Ligasure*. *Surg. Today*. 2006;36(10):908–13. Doi: 10.1007/s00595-006-3254-1.
18. Gunchikov M.V., Leizerman M.G., Apostolidi K.G., et al. *On the use of radio wave technology in otorhinolaryngology*. *Vestn. Nacional'nogo mediko-hirurgicheskogo Centra im. N.I. Pirogova*. 2008;2(3):93–94. [Гунчиков М.В., Лейзерман М.Г., Апостолиди К.Г. и др. *Об использовании радиоволновой техники в оториноларингологии*. *Вестн. Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова*. 2008;2(3):93–94. (In Russ.).]
19. Smith T.L., Smith J.M. *Electrosurgery in otolaryngology-head and neck surgery: principles, advances, and complications*. *Laryngoscope*. 2001;111(5):769–80. Doi: 10.1097/00005537-200105000-00004.

Поступила 01.07.22

Получены положительные рецензии 20.08.22

Принята в печать 25.08.22

Received 01.07.22

Positive reviews received 20.08.22

Accepted 25.08.22

Вклад авторов: Инкина А.В., Пряников П.Д. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала. А.В. Инкина — написание текста. П.Д. Пряников — редактирование.

Research concept and design: A.V. Inkina, P.D. Pryanikov — research concept and design, collection and processing of the material. A.V. Inkina — text writing. P.D. Pryanikov — editing.

Информация об авторах:

Инкина Анна Васильевна — к.м.н., научный сотрудник отделения оториноларингологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. Адрес: 129110 Москва, ул. Щепкина 61/2; e-mail: larynx07@rambler.ru. ORCID: 0000-0002-1093-6764.

Пряников Павел Дмитриевич — к.м.н., врач-оториноларинголог, заведующий отделением оториноларингологии ОСП РДКБ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ. Адрес: 119571 Москва, ул. Ленинский пр-т, д.117; e-mail: Pryanikovpd@yandex.ru.

Information about the authors:

Anna Vasilyevna Inkina — Candidate of Medical Sciences, Researcher at the Department of Otorhinolaryngology, Moscow Regional Research and Clinical Institute n.a. M.F. Vladimirovsky. Address: 61/2 Schepkina St., Moscow 129110; e-mail: larynx07@rambler.ru. ORCID: 0000-0002-1093-6764.

Pavel Dmitrievich Pryanikov — Candidate of Medical Sciences, Otorhinolaryngologist, Head of the Department of Otorhinolaryngology of the Department of Otorhinolaryngology of the Russian Children's Clinical Hospital, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Address: 117 Leninsky Prospect, Moscow, 119571; e-mail: Pryanikovpd@yandex.ru.

© Team of authors, 2023 / © Коллектив авторов, 2023

Modern concept of generalized neurofibromatosis type I: diagnosis, treatment

V.A. Zarichansky, T.Z. Chkadua, A.K. Egiazaryan, G.V. Sogachev

Central Research Institute of Dentistry and Maxillofacial Surgery, Moscow, Russia

Contacts: Gordey Viktorovich Sogachev – sogachev98@icloud.com

Современная концепция генерализованного нейрофиброматоза I типа: диагностика, лечение

В.А. Заричанский, Т.З. Чкадуа, А.К. Егиязарян, Г.В. Согачев

ФГБУ НМИЦ «ЦНИИС и ЧЛХ» Минздрава РФ, Москва, Россия

Контакты: Согачев Гордей Викторович – sogachev98@icloud.com

I型全身性神经纤维瘤病的现代概念：诊断、治疗

V.A. Zarichansky, T.Z. Chkadua, A.K. Egiazaryan, G.V. Sogachev

Central Research Institute of Dentistry and Maxillofacial Surgery, Moscow, Russia

通讯作者: Gordey Viktorovich Sogachev – sogachev98@icloud.com

Doi: 10.25792/HN.2023.11.1.28-36

The article is devoted to the most common hereditary disease predisposing to the occurrence of tumors in humans – neurofibromatosis type 1, belonging to the group of phacomatosis. Patient observations were carried out at the hospital bases of three centers in the departments of maxillofacial surgery and neurosurgery. Neurofibromatosis is a group of systemic hereditary diseases characterized by developmental defects of ecto-mesodermal structures, mainly of the skin, nervous and bone systems. The disease has many concomitant factors that often make diagnosis more difficult.

Key words: neurofibromatosis, neurofibroma, neurofibromatosis type I, Recklinghausen's disease, nervous system, cutaneous neurofibroma, Lisch nodules, NF-1 gene, inherited diseases

Conflicts of interest. The authors have no conflicts of interest to declare.

Funding. There was no funding for this study

For citation: Zarichanskij V.A., Chkadua T.Z., Egiazaryan A.K., Sogachev G.V. Modern concept of generalized neurofibromatosis type I: diagnosis, treatment. Head and neck. Russian Journal. 2023;11(1):28–36

The authors are responsible for the originality of the data presented and the possibility of publishing illustrative material – tables, drawings, photographs of patients.

Статья посвящена самому распространенному наследственному заболеванию, предрасполагающему к возникновению опухолей у человека – нейрофиброматозу I типа, относящемуся к группе факоматозов. Наблюдения за больными проводились на базах стационаров трех центров в отделениях челюстно-лицевой хирургии и нейрохирургии. Нейрофиброматоз – это группа системных наследственных заболеваний, характеризующихся пороками развития эктомезодермальных структур, преимущественно кожи, нервной и костной систем. Заболевание имеет множество сопутствующих факторов, которые часто затрудняют диагностику. До сегодняшнего дня нет четкого алгоритма лечения данных больных.

Ключевые слова: нейрофиброматоз, нейрофиброма, генерализованный нейрофиброматоз I типа, болезнь Реклингхаузена, нервная система, кожная нейрофиброма, узелки Лиша, ген НФ-1, наследственные заболевания

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Заричанский В.А., Чкадуа Т.З., Егиязарян А.К., Согачев Г.В. Современная концепция генерализованного нейрофиброматоза I типа: диагностика, лечение. Head and neck. Голова и шея. Российский журнал. 2023;11(1):28–36

Авторы несут ответственность за оригинальность представленных данных и возможность публикации иллюстративного материала – таблиц, рисунков, фотографий пациентов

Эта статья специально рассматривает наиболее частую наследственную опухоль — 1-типа нейрофиброматоз, относящуюся к порокам развития. В челюстно-лицевой и неврологической областях были проведены наблюдения за пациентами. Нейрофиброматоз — это системная наследственная патология, характеризующаяся нарушением развития тканей, главным образом кожи, нервной и костной систем. Эта патология имеет много факторов, что делает ее диагностику сложной.

Ключевые слова: нейрофиброматоз, нейрофиброма, 1-типа нейрофиброматоз, Recklinghausen-синдром, синдром, нервная система, кожные нейрофибромы, Лисха-узлы, NF-1-ген, наследственная патология

Конфликт интересов: Авторы не имеют конфликта интересов.

Финансирование: Эта работа не финансировалась.

Цитирование: Zarichanskij V.A., Chkadua T.Z., Egiazaryan A.K., Sogachev G.V. Modern concept of generalized neurofibromatosis type I: diagnosis, treatment. Head and neck. Russian Journal. 2023;11(1):28–36

Авторы несут ответственность за оригинальность данных, а также за возможность использования таблиц, рисунков, фотографий.

Актуальность

Ранняя диагностика нейрофиброматоза I типа (НФ I) затруднительна, т.к. в возрасте до 1 года единственным проявлением заболевания являются пигментные пятна «кофе с молоком». Манифестация заболевания приходится на возраст 3–4 лет. Основным методом лечения нейрофиброматоза является хирургическое удаление — выщипывание (энукеция) нейрофиброматозной ткани. В литературе нет единого мнения о сроках оперативного вмешательства и подходах к ним, особенно в детском возрасте.

НФ I наследуется по аутосомно-доминантному типу, составляет 40% от всех аутосомно-доминантных заболеваний с полной пенетрацией, степень мутаций высокая (50% новых мутаций) [1]. Риск рождения ребенка с НФ I от больного человека составляет 50% в случае гетерозиготы и 100% в случае гомозиготы. В половине случаев заболевание является наследственным, в половине — результатом спонтанной мутации [2, 3]. Поломка генов, приводящих к развитию НФ I, является самой высокой из известных для генов человека. Заболевание одинаково часто встречается у мужчин и у женщин, у 1 из 3500 новорожденных. Частота заболеваемости не отличается в разных географических регионах и среди этнических групп [4].

Ген НФ-1 является одним из основных генов-супрессоров опухолевого роста для половины тканей организма в первую очередь нейроэктодермального происхождения, пролиферация которых определяется системой белков Ras. Ген, ответственный за развитие НФ I, расположен в периферической области проксимальной части длинного плеча 17-й хромосомы в локусе 17q 11.2 и определен в 1987 г. [5, 2]. Его клонировали и расшифровали как первичный продукт гена в 1990–91 гг. [6]. Далее проводились работы по экспериментальному моделированию [7] и генной диагностике [8].

Ген НФ-1 состоит из 400 тыс. нуклеотидных пар и из 61 экзона. В нем содержится информация, ответственная за синтез нейрофибрина (280 kD), который подавляет деятельность онкобелка p21. Центральная часть нейрофибрина имеет сходство с семейством ГТФ (гуанозинтрифосфат)-активируемых белков и выполняет в норме негативную регуляцию пептидов Ras путем катализации реакции гидролиза активного ГТФ-связанного Ras в неактивную ГДФ (гуанидиндифосфат)-связанную форму Ras [2, 9]. В случае развития мутации в гене происходит потеря функциональной активности нейрофибрина, что ведет к онкогенной активности Ras и клеточной пролиферации [10], причем не только шванновских клеток, окутывающих отростки нейронов,

но и фибробластов, тучных клеток, лимфоцитов. Одновременно меняется и состав межклеточного вещества, которое в опухоли представлено кислыми мукополисахаридами. Ras — домен нейрофибрина действует как часть сигнальных проводящих путей, активируемых ростовыми факторами и их рецепторами. Повышение уровня Ras-ГДФ активирует сигналы через Raf-киназу и затем киназный каскад, включающий MEK-киназу и Erk1-Erk2 изоформы MAPK, что приводит к клеточной пролиферации [11]. При повышении уровня Ras-ГДФ происходит защита клеток от апоптоза путем активации mTOR (mammalian target of rapamycin) [12]. Ранее считалось, что при повреждении гена НФ-1 в одной из хромосом 17 пары половина синтезируемого нейрофибрина становится дефектной и отмечается смещение равновесия роста клеток в сторону пролиферации. Оставшийся неповрежденным аллельный ген НФ-1 обеспечивает синтез нормального нейрофибрина [13]. Современная наука считает, что к опухолевой пролиферации приводит инактивация обоих аллелей вследствие герминальной и последующей соматической мутации [14, 12]. Двойная делеция гена НФ-1 в определенных локусах является предварительным доказательством того, что он ведет себя как опухолевый супрессорный ген [15].

Выраженность клинических проявлений НФ определяется состоянием противоопухолевого иммунитета. Развитие иммунного ответа может также наблюдаться при увеличении числа клеток, в которых произошла мутация, или же в результате отсутствия или недостаточного количества субстанций, маскирующих антигены или нейтрализующих иммунные реакции [4, 16].

Несмотря на то что НФ I характеризуется рядом патогномических симптомов, на догоспитальном этапе он диагностируется относительно редко. Несвоевременная верификация диагноза приводит к генерализации процесса, обширным анатомо-функциональным и эстетическим нарушениям.

Основным методом лечения НФ I является, хирургический. Первая операция при НФ была произведена в России в 1907 г. В.Ф. Войно-Ясенецким через 25 лет после выхода в свет монографии Реклингхаузена. В 4 этапа удалив громадную опухоль на лице, В.Ф. Войно-Ясенецкий впервые не только указал на возможность оперативных вмешательств при болезни Реклингхаузена, но и описал трудности и осложнения, связанные с операцией. Однако прошло 30 лет после операции, произведенной В.Ф. Войно-Ясенецким, прежде чем в литературе появились работы, указывающие на возможность хирургического лечения.

Если одиночные образования спинальных нейрофибром успешно удаляются без осложнений (рис. 1), то при наличии

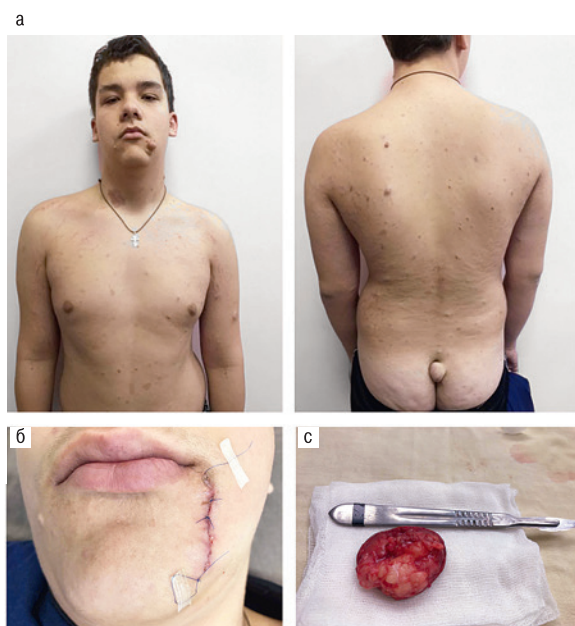


Рис. 1. а) пациент с 7 положительными критериями для постановки диагноза НФ-1, б) после удаленного нейрофиброматозного узла, с) удаленный материал.

Fig. 1. (a) Patient with 7 positive criteria for a diagnosis of NF-1, (b) after the neurofibromatous node removal, (c) the excised material.



Рис. 3. а) нейрофибромы языка, ротоглотки, шеи и средостения (удалены), б) устранение сочетанной деформации челюстей. Пациент реабилитирован и социально адаптирован.

Fig. 3. a) neurofibromas of the tongue, oropharynx, neck, and mediastinum (removed), b) repair of a combined jaw deformity. The patient was rehabilitated and socially adapted.

множественных нейрофибром пациенты оперируются неоднократно (рис. 2). При плексиформных нейрофибромах эффективность удаления ограничивается их глубоким прорастанием в нервные сплетения, окружающие ткани и имеет риск послеоперационного рецидива и озлокачествления [11, 17]. При больших нейрофибромах, даже после полного их удаления, приходится производить ряд корригирующих операций, направленных на воссоздание приемлемых эстетических форм лица (рис. 3).

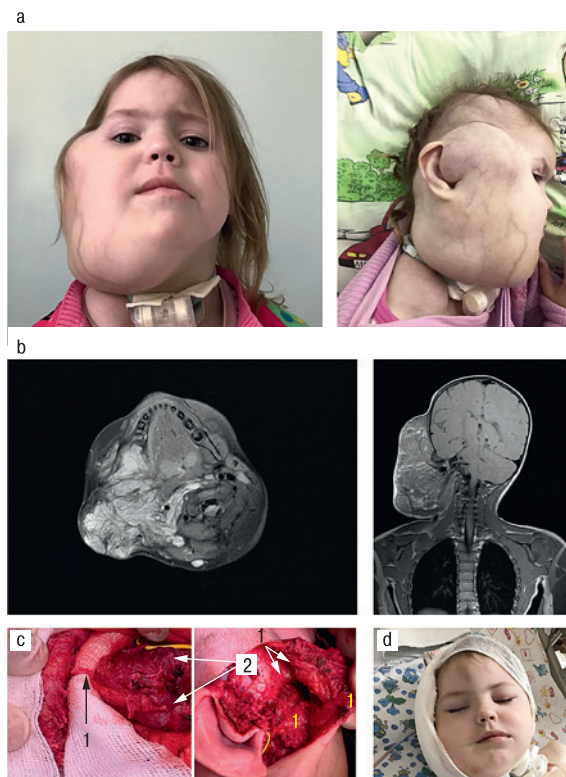


Рис. 2. а) ребенок в возрасте 3 лет с диагнозом НФ I и гигантской лимфангиомой, б) МРТ: определяется объемное образование значительных размеров, неоднородное по структуре, с жировыми включениями, распространяющееся от уровня правой теменной и височной области с прорастанием в наружный слуховой проход, деформирует ушную раковину, далее распространяется по правой боковой поверхности шеи, правой половине лица, далее мягкие ткани шеи справа вызывают компрессию гортани, трахеи вплоть до полного исчезновения просвета (ниже зоны стеноза находится трахеостома), с) интраоперационно: 1 — нейрофиброматозная ткань, 2 — лимфоцисты, d) сутки после операции.

Fig. 2. (a) A 3-year-old child diagnosed with NF I and giant lymphangioma, (b) MRI: a large volumetric mass is determined, heterogeneous in structure, with fat inclusions, spreading from the level of the right parietal and temporal region into the external auditory canal, deforming the auricle, further spreading along the right lateral surface of the neck, the right half of the face, the neck soft tissues cause compression of the larynx and trachea on the right up to complete obstruction (below the stenosis zone, there is a tracheostomy), c) intraoperatively: 1 — neurofibromatous tissue, 2 — lymphocysts, (d) day after the operation.

Цель исследования: усовершенствование методов диагностики и лечения больных НФ I и выявление приоритетного возрастного периода для хирургического вмешательства в детском возрасте.

Материал и методы

Под нашим наблюдением находились 142 больных в возрасте от 3 месяцев до 75 лет, из них диагноз НФ I был подтвержден молекулярно-генетическим исследованием у 117 (68%) больных, из них 108 детей в возрасте от 3 месяцев до 18 лет. У остальных больных диагноз НФ I был исключен. При дифференциации медико-генетического обследования были верифицированы

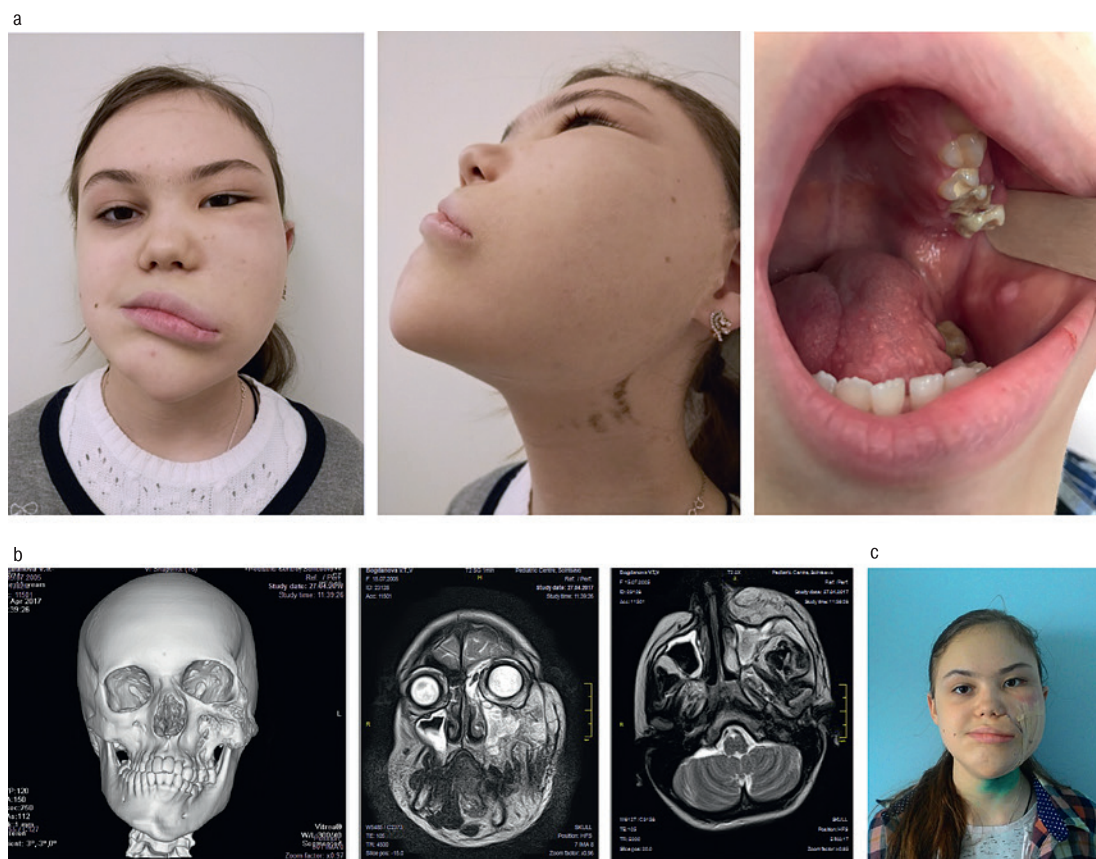


Рис. 4. Синдром Протея. Ранее ребенок неоднократно оперирован

а) до операции, б) 3D КТ и МРТ. При проведении КТ выявлена асимметрия и увеличение в объеме мягких тканей левой половины лица за счет гипертрофии жировой клетчатки. Левая скуловая кость, большое крыло клиновидной кости, альвеолярный отросток верхней челюсти вздуты, с участками диффузного снижения плотности и неравномерным истончением кортикальных пластинок. Заключение: КТ-признаки гемигипертрофии мягких тканей левой половины лица с вздутием и липидной перестройкой костных структур. При проведении МРТ выявлено увеличение объема мягких тканей левой половины лица за счет гипертрофии жировой клетчатки, инфильтрирующей мышцы и околоушную слюнную железу слева, с) после операции.

Fig. 4. Proteus syndrome. Previously, the child underwent repeated surgeries

(a) Before surgery, (b) 3D CT and MRI. CT scan revealed asymmetry and increased soft tissue volume in the left side of the face due to adipose tissue hypertrophy. The left zygomatic bone, ala major of the sphenoid bone, and the maxillary alveolar process were bulging, with areas of diffuse density reduction and irregular thinning of the cortical plates. Conclusions: CT-signs of hemihypertrophy of the left-sided soft tissues of the face with bulging and lipid rearrangement of bone structures. MRI revealed increased soft tissue volume of the left side of the face due to the hypertrophy of the adipose tissue infiltrating the muscles and parotid salivary gland on the left side, c) after surgery.

следующие диагнозы: туберозный склероз – 5 (3,5%), синдром Протея – 3 (2%) (рис. 4), синдром Клиппеля–Триноне–Вебера – 1 (0,7%), синдром Легиуса – 1 (0,7%), липоматоз – 2 (1,8%), гемигипертрофия лица – 3 (2,7%), сосудистые мальформации – 7 (4,9%) и НФ II – 3 (2%).

Распределение больных по анатомическим поражениям: лицо – 23 больных, шея – 30, голова и шея – 43, другие области тела – 21 пациент.

Данным больным было проведено следующее лечение: в группу А входили 70 пациентов, которым было проведено только хирургическое удаление нейрофибром, в группу В входили пациенты с комбинированным лечением – терапия сиралимусом/ботулинотерапия с последующим хирургическим удалением (35 человек), а в группу С – больные, которым была проведена только ботулинотерапия (12 человек). Следует отметить, что данная группа находится под наблюдением до настоящего времени (табл. 1).

Диагноз устанавливали на основании постоянных признаков НФ – триады Дарие (Darae) [2, 6] (рис. 5):

- типичные пигментные пятна на коже («кофе с молоком»);
- своеобразные опухоли кожи и подкожной клетчатки;
- опухоли нервных стволов.

В 1987 г. Международным комитетом экспертов по НФ было рекомендовано определять диагноз НФ I, если у пациента обнаруживалось не менее двух из семи перечисленных ниже критериев (рис. 1):

- наличие у родственников первой степени родства НФ I (рис. 6 а, б);
- пигментные пятна на коже цвета «кофе с молоком», обнаружение не менее 5 пятен диаметром более 5 мм у детей допубертатного периода и не менее 6 таких пятен диаметром более 15 мм в постпубертатном периоде;
- симптом Кроува (Crowe) – диффузная пигментация (по типу веснушек) подмышечных областей или крупных складок;

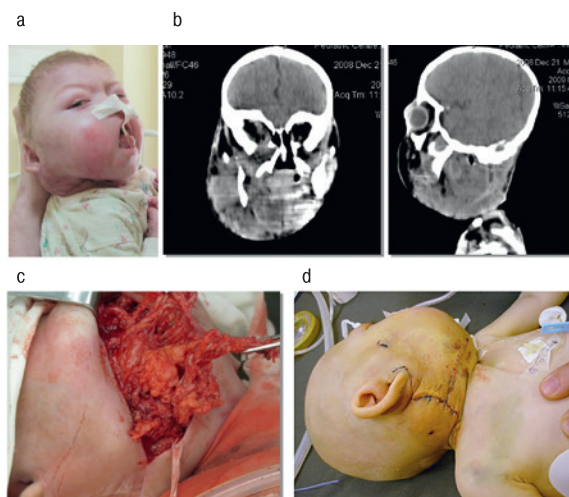


Рис. 5. Ребенок в возрасте 3 месяцев с триадой Дарье

а) типичные пигментные пятна на коже («кофе с молоком»), б) в правой половине лица и шеи определяется мягкотканое образование, верхняя граница на уровне правого наружного прохода, нижняя граница на уровне С 6–7 позвонков. Образование располагается паравертебрально, позвонки без деструктивных изменений. Структура образования довольно однородная, плотностные показатели в нативную фазу в пределах 33–38 ед.НУ., после в/в контрастного усиления плотность повысилась до 68–74 ед.НУ. В толще образования в артериальную фазу визуализируются мелкие ветви внутренней сонной артерии. Отмечается выбухание правого глазного яблока кнаружи. При КТ-ангиографии сосуды шеи имеют нормальный ход и диаметр, не сдавлены, прорастания в сосуды не отмечается. Заключение: объемное правого зрительного нерва, ретробульбарного пространства и правого кавернозного синуса, объемное образование правой половины лица и шеи, с) опухоли нервных стволов, д) ребенок сразу после проведенного хирургического лечения.

Fig. 5. Child at 3 months of age with Darae triad

(a) Typical pigmented spots on the skin ("Café-au-lait"), (b) a soft tissue mass is defined in the right half of the face and neck, with the upper border at the level of the right external auditory canal, the lower border at the level of C6-7 vertebrae. The mass is located paravertebrally, the vertebrae have no destructive changes. The structure of the mass is relatively homogeneous, in the native phase, the density values were 33–38 units HU, after IV contrast enhancement, the density increased to 68–74 units HU. Small branches of the internal carotid artery were visualized throughout the mass in the arterial phase. The right eyeball is bulging outward. CT-angiography showed normal course and diameter of the neck vessels, no compression, no vascular invasion is noted. Conclusions: a mass involving the right optic nerve, retrobulbar space, and right cavernous sinus, a mass of the right side of the face and neck, c) tumors of the nerve trunks, d) the child immediately after the surgical treatment.



Рис. 6. НФ I у матери (а, б) и ребенка (с, д)

Состояние после первого этапа лечения – удаления нейрофиброматозной ткани задней поверхности шеи и спинномозгового канала (е).
Fig. 6. NF I in the mother (a, b) and the child (c, d)

Condition after the first stage of treatment – removal of neurofibromatous tissue of the posterior surface of the neck and spinal canal (e).

- новообразования центральной нервной системы;
- узелки Лиша (Lisch) на радужке;
- множественные периферические нейрофибромы кожные, подкожные и плексиформные (рис. 7);
- аномалии костей (череп, позвоночника – сколиоз, кифосколиоз, аномалии трубчатых костей.

В дальнейшем рекомендовано проводить молекулярно-генетические исследования.

Дополнительные методы диагностики:

- Магнитно-резонансная томография (МРТ) является основным методом.
- МР-ангиография является ценным методом в оценке васкулопатии.
- Компьютерная томография (КТ) и позитронно-эмиссионная томография.
- Гистологическое исследование и иммуногистохимия.
- Проведение молекулярно-генетической диагностики.
- Проведение перинатальной ДНК-диагностики или пресимптоматическое тестирование технически возможны в случае семейного поражения.

Результаты и их обсуждение

У обследованных 117 пациентов, из них 108 детей в возрасте от 3 месяцев до 18 лет, процент наследования НФ 1 и спонтанной мутации гена 17 пары хромосомы длинного плеча состав-

Таблица 1. Распределения больных по видам оказанного лечения
Table 1. Distribution of the patients according to the type of treatment provided

Пол Sex	Группа А n=70/дети 57 Group A n=70/children 57	Группа В n=35/дети 17 Group B n=35/children 17	Группа С n=12/дети 5 Group C n=12/children 5
Женский Female	37/28	17/8	7/3
Мужской Male	33/29	18/9	5/2



Рис. 7. а) ребенок с плексиморфной нейрофибромой, диагноз верифицирован в возрасте 3 лет, б) удаление нейрофибромы, с) после удаления нейрофибром, д) отсутствие рецидива спустя 7 лет после удаления нейрофиброматозной ткани, планируется коррекция крыла носа.
Fig. 7. (a) A child with plexiform neurofibroma, diagnosis verified at the age of 3 years, (b) removal of the neurofibroma, (c) after the neurofibroma excision, (d) no recurrence 7 years after removal of the neurofibromatous tissue, nasal alarplasty planned.

лял 50 на 50%. Гендерных отличий у исследуемых пациентов, имеющих сопутствующие НФ I заболевания, не наблюдалось (табл. 2, 3).

У 40 (34,2%) пациентов наблюдался гипертензионно-гидроцефальный синдром, проявляющийся пароксизмами головной боли, тошнотой и рвотой, данный симптомокомплекс подтверждался данными эхоэнцефалоскопии и КТ черепа.

Анализ показал преобладание у больных НФ I младшей возрастной группы плексиморфных нейрофибром, тогда как у

старшей возрастной группы больных – кожных нейрофибром (табл. 4).

По данным наших исследований, при аномалии черепа за счет внутрикостного поражения наблюдалось истончение кортикального слоя, вздутие кости, в частности в нижней челюсти, увеличение объема альвеолярных отростков челюстей и размера зубов на стороне поражения, частичная адентия с беспорядочным расположением непрорезавшихся зубов в теле челюсти, что диагностировали при 3D КТ костей лицевого черепа. Нередко

Таблица 2. Характеристика неврологических нарушений у детей при НФ-I (n=108)
Table 2. Characteristics of neurological disorders in children with NF-I (n=108)

Патологические состояния и нозологические формы <i>Pathological conditions and nosological forms</i>	Число больных <i>Number of patients</i>
Гипертензионно-гидроцефальный синдром <i>Hypertension-hydrocephalus syndrome</i>	40 (34,2)
Эпилепсия <i>Epilepsy</i>	12 (10,3)
Фебрильные судороги <i>Febrile seizures</i>	11(9,4)
Олигофрения <i>Oligophrenia</i>	9 (7,7)
Энурез <i>Enuresis</i>	2 (1,7)
Логоневроз <i>Logoneurosis</i>	1 (0,8)
Энурез <i>Enuresis</i>	1 (0,8)
Синдром дефицита внимания <i>Attention deficit disorder</i>	1 (0,8)

Таблица 3. Сопутствующие заболевания у детей с НФ-I
Table 3. Concomitant diseases in children with NF-I

Сопутствующие заболевания <i>Concomitant diseases</i>	Число больных <i>Number of patients</i>	Женщины <i>Females</i>	Мужчины <i>Males</i>
Сколиоз, n (%) <i>Scoliosis, n (%)</i>	27 (23,1)	8 (6,8)	19 (16,2)
Костная деформация, n (%): -лицевой и мозговой отделы черепа; -сочетанная с деформацией грудной клетки и позвоночника <i>Bone deformity, n (%):</i> -facial and cerebral parts of the skull; -combined with deformities of the thorax and spine	117 (100) 60 (51,3)	58 (49,6) 28 (23,9)	59 (50,4) 32 (27,4)
Астигматизм, n (%) <i>Astigmatism, n (%)</i>	2 (1,7)	1 (0,8)	1 (0,8)
Атрофия дисков зрительного нерва, n (%) <i>Optic disc atrophy, n (%)</i>	2 (1,7)	2 (1,7)	0
Отслойка сетчатки, n (%) <i>Retinal detachment, n (%)</i>	1 (0,8)	0	1 (0,8)
Ангиопатия сетчатки, n (%) <i>Retinal angiopathy, n (%)</i>	1 (0,8)	1 (0,8)	0
Косоглазие на оба глаза, n (%) <i>Bilateral strabismus, n (%)</i>	1 (0,8)	1 (0,8)	0
Косоглазие на один глаз, n (%) <i>Unilateral strabismus, n (%)</i>	2 (1,7)	1 (0,8)	1 (0,8)
Односторонний птоз, n (%) <i>Unilateral ptosis, n (%)</i>	3 (2,6%)	1 (0,8)	2 (1,7)
Двусторонний птоз с гипертелоризмом, n (%) <i>Bilateral ptosis with hypertelorism, n (%)</i>	2 (1,7)	2 (1,7)	0
Миопатия, n (%) <i>Myopathy, n (%)</i>	8 (6,8)	5 (4,3)	3 (2,6)
Нейродермит, n (%) <i>Neurodermitis, n (%)</i>	4 (3,4)	1 (0,8)	3 (2,6)
Ихтиоз, n (%) <i>Ichthyosis, n (%)</i>	1 (0,8)	0	1 (0,8)
Порок сердца, n (%) <i>Cardiac defect, n (%)</i>	3 (2,6)	1 (0,8)	2 (1,7)
Тетрапарез, n (%) <i>Tetraparesis, n (%)</i>	1 (0,8)	0	1 (0,8)
Односторонняя тугоухость, n (%) <i>Unilateral hearing loss, n (%)</i>	7 (5,9)	4 (3,4)	3 (2,6)
Двусторонняя тугоухость, n (%) <i>Bilateral hearing loss, n (%)</i>	4 (3,4)	1 (0,8)	2 (1,7)
Внутричерепная гипертензия, n (%) <i>Intracranial hypertension, n (%)</i>	15 (12,8)	7 (5,9)	8 (6,8)

наблюдалось недоразвитие мышечного и венозного отделов нижней челюсти, уменьшение размеров ветви и тела челюсти. Также выявлялась асимметрия черепа, особенно костей лица:

уменьшение размеров лицевых костей всей половины черепа на стороне поражения и перестройка костной структуры по типу гипертрофического остеопороза, недоразвитие скуловой кости

Таблица 4. Возрастные особенности локализации нейрофибром (n=117)
Table 4. Age-specific localization of neurofibromas (n=117)

Возраст, лет/число больных, n (%) <i>Age, years/number of patients, n (%)</i>	Кожные нейрофибромы, n (%) <i>Cutaneous neurofibromas, n (%)</i>	Подкожные нейрофибромы, n (%) <i>Subcutaneous neurofibromas, n (%)</i>	Плексиформные, n (%) <i>Plexiform, n (%)</i>
0–3/20 (17,1)	1 (0,8)	8 (6,8)	11 (9,4)
4–7/35 (29,9)	3 (2,6)	12 (10,3)	20 (17,1)
8–11/20 (17,1)	5 (4,3)	7 (5,9)	8 (6,8)
12–15/22(18,8)	10 (8,5)	7 (5,9)	5 (4,3)
16–18/11 (9,4)	10 (8,5)	1 (0,8)	0
Старше 18–75 лет/(7,7) <i>Older than 18 to 75 years/(7.7)</i>	8 (6,8)	1 (0,8)	0
Итого: 0–75/117 (100) <i>Total: 0-75/117 (100)</i>	37 (31,6)	36 (30,8)	44 (37,6)



Рис. 8. а) ребенок в возрасте 3 месяца с неустановленным диагнозом при обращении в поликлинику, б) ребенок в НПЦ специализированного медицинского помощи детям им. Ф.В. Войно-Ясенецкого в возрасте 2,5 года с установленным диагнозом, в) ребенок на операционном столе, схематически показаны линии разрезов, д) ребенок сразу после операции, е) период наблюдения за ребенком составлял 7 лет, в течение указанного срока рецидив не выявлен.

и истончение скуловой дуги на стороне поражения, асимметрия и дисплазия крыла клиновидной кости.

Генерализация процесса, которая приводила к обширным анатомо-функциональным (нарушение дыхания, глотания, потеря зрения) и эстетическим нарушениям, была обусловлена несвоевременно установленным либо неправильным диагнозом в первичном звене медицинской помощи (рис. 8).

При ранней диагностике НФ I и максимально возможном радикальном удалении нейрофиброматозных тканей в области головы и шеи мы не отмечаем рецидива опухоли. Наблюдения за больными составляет 10 лет. Лечение проводили у всех больных сразу после верификации диагноза. В период гормональной активности мы рекомендуем воздержаться от хирургического лечения и проводить ботулинотерапию.

До настоящего времени «золотым» стандартом лечения является хирургическое удаление нейрофибром – энуклеация (вылушивание, удаление терапии по) нейрофиброматозной ткани. При плексиморфных нейрофибромах лица и шеи мы удаляем нейрофибромы с сохранением неповрежденных тканей. Применение медикаментозной терапии позволяет контролировать агрессивный рост нейрофиброматозной ткани в период активного гормонального фона, а ботулинотерапия уменьшает болевой синдром в области невробром. Более развернутые результаты мы опубликуем после окончания исследований. При ранней верификации диагноза, хирургическом лечении прогноз для жизни благоприятный.

Заключение

НФ I является тяжелым наследственным заболеванием, приводящим к тяжелым анатомо-физиологическим и эстетическим нарушениям. Мы считаем, что хирургическое лечение необходимо проводить после установления диагноза, а в период активной гормональной перестройки применять консервативную терапию. На данный момент идет разработка новых препаратов для лечения НФ I, большие перспективы дает экспериментальный препарат компании AstraZeneca селуметиниб, который получил статус орфанного лекарственного средства от американского регулятора в области здравоохранения.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Dombi E., Baldwin A., Marcus L.J., et al. Activity of Selumetinib in Neurofibromatosis Type 1-Related Plexiform Neurofibromas. *New Engl. J. Med.* 2017;375(26):2550–60.
2. Shen M.H., Harper P.S., Upadhyaya M. Molecular genetics of neurofibromatosis type 1 (NF 1). *J. Med. Genet.* 1996;33:2–17.
3. Riccardi V.M., Eichner J.E. *Neurofibromatosis: Phenotype, Natural History and Pathogenesis.* Baltimore. Johns Hopkins University Press, 1986.
4. Scheithauer W., Temsch E. M., Stefenelli N., Lathan B. In vitro evaluation of the anticancer drug modulatory effect of hyaluronidase in human gastrointestinal cell lines. *Anticancer Res.* 1988;8(3):391–5.
5. Filipova M.G., Mozolevsky Yu.V., Parenkova T.V. Varying expression of the neurofibromatosis gene. *Genetika.* 1994;30:166. [Филипова М.Г., Мазолевский Ю.В., Паренькова Т.В. Варьирующая экспрессия гена нейрофиброматоза. *Генетика.* 1994;30:166 (In Russ.).]
6. Russell J., Cohn R. *Нейрофиброматоз I типа.* USA, 2012. С. 5–8.
7. Riccardi V.M. A controlled multiphase trial of ketotifen to minimize neurofibroma associated pain and itching. *Arch. Dermatol.* 1993;129(5):577–81.
8. Mashour G.A., Driever P.H., Hartmann M., et al. Circulating Growth Levels Are Associated with Tumorigenesis in Neurofibromatosis Type 1. *Clin. Cancer Res.* 2004;10:5677–83.
9. Camisa Ch., Eisenstat B., Ragaz A. Functions of some vitamins. *J. Amer. Dermatol.* 1982;6:620.
10. Gozuacik D., Akkoc Y., Ozturk D.G., Kocak M. Autophagy – regulating microRNAs and cancer. *Front. Oncol.* 2017;7:65.
11. Cataloge. Novocastra Laboratories Ltd. 2002. 184 p.
12. Ducatman B.S., Scheithauer B.W., Piepgras D.S., et al. Malignant peripheral nerve sheath tumors. A clinicopathologic study of 120 cases. *Cancer.* 1986;57(10):2006–21.
13. Kranenburg O., Gebbink M.F., Voest E.E. Stimulation of angiogenesis by Ras proteins. *Biochim. Biophys. Acta.* 2004;1654(1):23–37.
14. Korf B.R. Plexiform neurofibromas. *Am. J. Med. Genet.* 1999;89:31–37.
15. Ayarpadikannan S., Lee H.E., Han K., Kim H.S. Transposable element – driven transcript diversification and its relevance to genetic disorders. *Gen.* 2015;558(2):187–94.
16. Stark M.S., Bonazzi V.F., Boyle G.M., et al. MiR – 514f regulates the tumor suppressor NF1 and modulates BRAFi sensitivity in melanoma. *Oncotarget.* 2015;6(19):17753–63.
17. Ferner R.E. Neurofibromatosis type 1. *Eur. J. Hum. Genet.* 2007;15(2):131–38.
18. Gaidar B.V., Khilko V.A. *Practical neurosurgery.* St. Petersburg, 2002. pp. 424–25. [Гайдар Б.В., Хилько В.А. *Практическая нейрохирургия.* СПб., 2002. С. 424–25 (In Russ.).]
19. Gutmann D.H., McLellan M.D., Hussain I., et al. Somatic neurofibromatosis type 1 (NF1) inactivation characterizes NF 1 – associated pilocytic astrocytoma. *Genome Res.* 2013;23(3):431–9.
20. Korf B.R. Malignancy in neurofibromatosis type I. *Oncologist.* 2000;5:477–85.

21. Lee M.J., Stephenson D.A. Recent developments in neurofibromatosis type I. *Curr. Opin. Neurol.* 2007;20(2):135–41.
22. North K. Neurofibromatosis type I: review of the first 200 patients in an Australian clinic. *J. Child Neurol.* 1993;8(4):395–402.
23. Ratner N., Miller S.J. A RASopathy gene commonly mutated in cancer: the neurofibromatosis type 1 tumour suppressor. *Nat. Rev. Cancer.* 2015;15(5):290–301.
24. Russell J., Cohn R. Neurofibromatosis type I. USA, 2012. Pp. 5–8.
25. Rasmussen L., Friedman J.M. NF1 gene and neurofibromatosis I. *Am. J. Epidemiol.* 2000;151:33–40.
26. Widemann B.C., Dombi E., Gillespie A. Phase 2 randomized, flexible crossover, double-blinded, placebo-controlled trial of the farnesyltransferase inhibitor tipifarnib in children and young adults with neurofibromatosis type I and progressive plexiform neurofibromas. *Neuro. Oncol.* 2014;16(5):708–18.
27. Yap Y.S., McPherson J.R., Ong C., et al. The NF1 gene revisited – from bench to bedside. *Oncotarget.* 2014;5(15):5873–92.
28. Badalyan L.O. *Neuropathology.* М., 1987. pp. 227–28. [Бадалян Л.О. *Невропатология.* М., 1987. С. 227–28 (In Russ.)].
29. Belogurova M.B. *Pediatric oncology.* St. Petersburg, 2002. pp. 222–26. [Белогурова М.Б. *Детская онкология.* СПб., 2002. С. 222–26 (In Russ.)].
30. Kozlov A.V. *Surgery of tumors of the base of the skull.* Mzhaysk, 2004. pp. 166–69. [Козлов А.В. *Хирургия опухолей основания черепа.* Можайск, 2004. С. 166–69 (In Russ.)].
31. Lyubchenko L.N., M.G. Filippova. Neurofibromatosis type I: diagnosis, molecular mechanisms and new approaches to treatment. *Detskaya Onkologiya.* 2012;1. [Любченко Л.Н., М.Г. Филиппова. Нейрофиброматоз I типа: диагностика, молекулярные механизмы и новые подходы к лечению. *Детская онкология.* 2012;1 (In Russ.)].
32. Makurdunyan L.A. The effectiveness of complex methods of treatment of patients with neurofibromatosis type I. Thesis. 14.00.11 – skin and venereal diseases. М., 2003. pp. 18, 29, 87. [Макурдунян Л.А. Эффективность комплексной методики лечения больных нейрофиброматозом I типа. Д. 14.00.11 – кожные и венерические болезни. М., 2003. С. 18, 29, 87 (In Russ.)].
33. Melnikov R.A., Kitaev V.V. Neurofibromatosis. М., 1981. pp. 310–11. [Мельников Р.А. Кутаев В.В. Нейрофиброматоз. М., 1981. С. 310–11 (In Russ.)].
34. Mordovets V.N., Mordovtseva V.V. Hereditary diseases and malformations of the skin. М., 2004. pp. 35–40. [Мордовец В.Н., Мордовцева В.В. Наследственные болезни и пороки развития кожи. М., 2004. с. 35–40 (In Russ.)].
35. Mustafin R.N., Khusnutdinova E.K. The role of epigenetic factors in the pathogenesis of neurofibromatosis type I. *Uspehi Molekularnoj Onkologii (Advances in Molecular Oncology).* 2017;3:37–47. [Мустафин Р.Н., Хуснутдинова Э.К. Роль эпигенетических факторов в патогенезе нейрофиброматоза I-го типа. *Успехи молекулярной онкологии.* 2017;3:37–47 (In Russ.)].
36. Pechatnikov L.M., Zhilyaev E.V., Zolotova L.V., Kalacheva I.M. About autoimmune pathology in Recklinghausen neurofibromatosis. *Klinicheskaya Medicina (Clinical Medicine).* 1989;8:97–99. [Печатников Л.М., Жильев Е.В., Золотова Л.В., Калачева И.М. Об аутоиммунной патологии при нейрофиброматозе Реклингхаузена. *Клиническая медицина.* 1989;8:97–99 (In Russ.)].
37. Sakhanova A.Sh., Kenzhebaeva K.A., Babiy D.V., etc. Neurofibromatosis in children. *Medicina i Ekologiya (Medicine and Ecology).* 2017;1:47–50. [Саханова А.Ш., Кенжебаева К.А., Бабий Д.В. и др. Нейрофиброматоз у детей. *Медицина и экология.* 2017;1:47–50 (In Russ.)].
38. Stepanova E.V., Lichinitser M.R. Molecular biological markers of neurofibromatosis type I. *Sarkomi Kosti, Myagkih Tkanej i Opuholi (Sarcomas of bones, soft tissues and tumors.)* 2010;4:55–58. [Степанова Е.В., Личиницер М.Р. Молекулярно-биологические маркеры нейрофиброматоза I типа. *Саркомы костей, мягких тканей и опухоли.* 2010;4:55–58 (In Russ.)].
39. Soloviev Yu.N. *Neurofibromas.* М., 1981. pp. 309–10. [Соловьев Ю.Н. *Нейрофибромы.* М., 1981. С. 309–10 (In Russ.)].
40. Suvorova K.N., Antonyev A.A. *Hereditary dermatoses.* М., 1977. pp. 138–41. [Суворова К.Н., Антоньев А.А. *Наследственные дерматозы.* М., 1977. С. 138–41 (In Russ.)].
41. Tabakova L.I. The state of the central, nervous, bone systems, calcium metabolism in neurofibromatosis in children and pathogenetic substantiation of ways of their therapeutic correction. Thesis. 14.00.09. “Pediatrics”. М., 1998. pp. 22, 56, 141. [Табакова Л.И. Состояние центральной, нервной, костной систем, метаболизма кальция при нейрофиброматозе у детей и патогенетическое обоснование путей их терапевтической коррекции. Д. 14.00.09. «Педиатрия». М., 1998. С. 22, 56, 141 (In Russ.)].
42. Tischendorf F.V. *Diagnosis by external signs.* М., 2008. pp. 173–86. [Тишendorf Ф.В. *Диагноз по внешним признакам.* М., 2008. С. 173–86 (In Russ.)].
43. Schneider N.A. Neurofibromatosis type I: etiopathogenesis, clinic, diagnosis, prognosis. *Mezhdunarodnij Nevrologicheskij Zhurnal (International Neurological Journal).* 2007. [Шнайдер Н.А. Нейрофиброматоз I-го типа: этиопатогенез, клиника, диагностика, прогноз. *Международный неврологический журнал.* 2007;5. (In Russ.)].

Поступила 11.11.21

Получены положительные рецензии 06.12.22

Принята в печать 15.12.22

Received 11.11.21

Positive reviews received 06.12.22

Accepted 15.12.22

Вклад авторов: В.А. Заричанский, Е.А. Заричанская, Т.З. Чкадуа — концепция и дизайн исследования, сбор материала. Г.В. Согачев — обработка материала, редактирование. В.А. Заричанский, А.К. Егизарян — статистическая обработка данных. В.А. Заричанский, А.К. Егизарян, Г.В. Согачев — написание текста.

Contribution of the authors: V.A. Zarichansky, A.K. Egizaryan, T.Z. Chkadua — research concept and design, material collection. G.V. Sogachev — material processing, editing. V.A. Zarichansky, A.K. Egizaryan — statistical data processing. V.A. Zarichansky, A.K. Egizaryan, G.V. Sogachev — text writing.

Информация об авторах:

Владимир Адамович Заричанский — д.м.н., ФГБУ НМИЦ «ЦНИИС и ЧЛХ» Минздрава РФ, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7115-6772>.

Тамара Зурабовна Чкадуа — д.м.н., ФГБУ НМИЦ «ЦНИИС и ЧЛХ» Минздрава РФ, Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8270-8843>.

Ани Кареновна Егизарян — челюстно-лицевой хирург, ФГБУ НМИЦ «ЦНИИС и ЧЛХ» Минздрава РФ, Москва, Россия; e-mail: e.ani.karenovna@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2497-630X>.

Гордей Викторович Согачев — ФГБУ НМИЦ «ЦНИИС и ЧЛХ» МЗ РФ, Москва, Россия; e-mail: sogachev98@icloud.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4432-8393>.

Information about the authors:

Vladimir Adamovich Zarichansky — Doctor of Medical Sciences, Central Research Institute of Dentistry and Maxillofacial Surgery, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7115-6772>.

Tamara Zurabovna Chkadua — Doctor of Medical Sciences, Central Research Institute of Dentistry and Maxillofacial Surgery, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8270-8843>.

Ani Karenovna Egizaryan — Maxillofacial Surgeon, Central Research Institute of Dentistry and Maxillofacial Surgery, Moscow, Russia. e-mail: e.ani.karenovna@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2497-630X>.

Gordey Viktorovich Sogachev — Central Research Institute of Dentistry and Maxillofacial Surgery, Moscow, Russia. e-mail: sogachev98@icloud.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4432-8393>.

© Team of authors, 2022 / © Коллектив авторов, 2022

A rare case of sinonasal neurofibroma with intraorbital spread and destruction of the skull base bones

E.V. Shelesko, N.A. Chernikova, D.N. Zinkevich, I.V. Chernov, A.I. Belov, M.V. Ryzhova, T.N. Panina, S.D. Nikonova, V.A. Doronina, A.H. Abdulgamidov

N.N. Burdenko National Scientific and Practical Center for Neurosurgery of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Contacts: Elizaveta Vladimirovna Shelesko – e-mail: Esheslesko@nsi.ru

Редкий случай синоназальной нейрофибромы с интраорбитальным распространением и разрушением костей основания черепа

Е.В. Шелеско, Н.А. Черникова, Д.Н. Зинкевич, И.В. Чернов, А.И. Белов, М.В. Рыжова, Т.Н. Панина, С.Д. Никонова, В.А. Доронина, А.Х. Абдулгамидов

ФГАУ Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко Минздрава РФ, Москва, Россия
Контакты: Шелеско Елизавета Владимировна – e-mail: Esheslesko@nsi.ru

一例罕见的鼻腔神经纤维瘤合并眶内扩散和颅底破坏

E.V. Shelesko, N.A. Chernikova, D.N. Zinkevich, I.V. Chernov, A.I. Belov, M.V. Ryzhova, T.N. Panina, S.D. Nikonova, V.A. Doronina, A.H. Abdulgamidov

N.N. Burdenko National Scientific and Practical Center for Neurosurgery of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation
通讯作者: Elizaveta Vladimirovna Shelesko – e-mail: Esheslesko@nsi.ru

Doi: 10.25792/HN.2023.11.1.37-43

Neurofibroma is a benign tumor that can develop from any peripheral, cranial, or autonomic nerve that has a Schwann sheath. Neurofibromas can form sporadically or in type I neurofibromatosis. Neurofibroma of the nasal cavity and paranasal sinuses is very rare; only a few cases have been described in the world literature. This article presents a case of diagnosis and successful endoscopic treatment of synonasal neurofibroma.

Clinical case. A 51-year-old woman applied to the N.N. Burdenko National Scientific and Practical Center for Neurosurgery with complaints of difficulty in nasal breathing, recurrent edema of the right eye, impaired sense of smell, headaches. Computed and magnetic resonance tomography revealed a tumor of the nasal cavity involving the ethmoid labyrinth cells on the right with a spread into the orbit and destruction of the skull base bone. She underwent endoscopic endonasal excision of the tumor of the nasal cavity, ethmoid labyrinth cells, orbit on the right with plasty of the skull base defect under the navigation system control.

Conclusions. Neurofibromas are very rare tumors of the nasal cavity and paranasal sinuses. This disease should be differentiated primarily with neuromas, fibromas, hemangiomas, neuromas, and malignant tumors. Endoscopic endonasal excision is the treatment of choice for patients with synonasal neurofibroma. In rare cases, neurofibromas can become malignant, therefore, follow-up is necessary. In case of the intraorbital and/or intracranial tumor spread, it is necessary to have experience in reconstructive osteoplastic surgery to perform radical treatment.

Key words: neuroectodermal tumors, neurofibroma, neuroma, skull base, endoscopic surgery

Conflicts of interest. The authors have no conflicts of interest to declare.

Funding. There was no funding for this study

For citation: Shelesko E.V., Chernikova N.A., Zinkevich D.N., Chernov I.V., Belov A.I., Ryzhova M.V., Panina T.N., Nikonova S.D., Doronina V.A., Abdulgamidov A.H. A rare case of sinonasal neurofibroma with intraorbital spread and destruction of the skull base bones. Head and neck. Russian Journal. 2023;11(1):37-43

The authors are responsible for the originality of the data presented and the possibility of publishing illustrative material – tables, drawings, photographs of patients.

Нейрофиброма – это доброкачественное новообразование, развивающееся из любого периферического, краниального или вегетативного нерва, имеющего оболочку Шванна. Нейрофибромы могут образовываться изолированно или при нейрофиброматозе I типа (болезнь Реклингхауза). Нейрофиброма полости носа и околоносовых пазух встречается очень редко, в мировой литературе описаны лишь единичные случаи. В данной статье приводится случай диагностики и успешного эндоскопического лечения пациентки с синоназальной нейрофибромой.

Клинический случай. Женщина У., 51 год обратилась в ФГАУ НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко Минздрава РФ с жалобами на затруднение носового дыхания, периодический отек в области правого глаза, нарушение обоняния, головные боли. На компьютерной и магнитно-резонансной томограммах определялось объемное новообразование полости носа, клеток решетчатого лабиринта справа с распространением в орбиту и разрушением кости основания черепа. Проведена операция «Эндоскопическое эндоназальное удаление новообразования полости носа, клеток решетчатого лабиринта, орбиты справа с пластикой дефекта основания черепа под контролем системы навигации».

Выводы. Нейрофибромы – это очень редкие опухоли полости носа и околоносовых пазух. Данную патологию следует дифференцировать, прежде всего, с невриномами, фибромами, гемангиомами, невриномами и злокачественными опухолями. Методом выбора лечения пациентов с синоназальной нейрофибромой является эндоскопическое эндоназальное удаление. В редких случаях нейрофибромы могут малигнизироваться, поэтому необходимо динамическое наблюдение. При распространении опухоли интраорбитально и/или интракраниально необходимо иметь опыт реконструктивной костно-пластической хирургии, чтобы добиться радикальности лечения.

Ключевые слова: нейроэктодермальные опухоли, нейрофиброма, невринома, основание черепа, эндоскопическая хирургия

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки

Для цитирования: Шелеско Е.В., Черникова Н.А., Зинкевич Д.Н., Чернов И.В., Белов А.И., Рыжова М.В., Панина Т.Н., Никонова С.Д., Доронина В.А., Абдулгамидов А.Х. Редкий случай синоназальной нейрофибромы с интраорбитальным распространением и разрушением костей основания черепа. Head and neck. Голова и шея. Российский журнал. 2023;11(1):37–43

Авторы несут ответственность за оригинальность представленных данных и возможность публикации иллюстративного материала – таблиц, рисунков, фотографий пациентов

神经纤维瘤是一种良性肿瘤，可由任何有施旺鞘的外周神经、颅内神经或自主神经发展而来。神经纤维瘤可以偶尔形成，也可以在Ⅰ型神经纤维瘤病中形成。鼻腔和鼻窦的神经纤维瘤非常罕见；世界文献中只描述了少数几个案例。

本文介绍一例滑膜神经纤维瘤的诊断和内镜下成功治疗。

临床病例。一名51岁的女性向N.N.Burdenko国家神经外科科学与实践中心提出申请，她抱怨鼻腔呼吸困难、右眼反复水肿、嗅觉受损，头痛。计算机和磁共振断层扫描显示，鼻腔肿瘤涉及右侧筛窦迷路细胞，并扩散到眼眶，颅底骨破坏。在导航系统的控制下，她接受了鼻腔肿瘤、筛窦迷路细胞和右侧眼眶的鼻内窥镜切除术，并对颅底缺损进行了整形。

结论。神经纤维瘤是非常罕见的鼻腔和鼻窦肿瘤。这种疾病应主要与神经瘤、纤维瘤、血管瘤、神经瘤和恶性肿瘤鉴别。

鼻内窥镜下鼻内切除术是滑膜神经纤维瘤患者的首选治疗方法。在极少数情况下,神经纤维瘤可以变成恶性的,因此有必要进行随访。在眶内和/或颅内肿瘤扩散的情况下,有必要有重建骨整形手术的经验来进行根治性治疗。

关键词: 神经外胚层肿瘤、神经纤维瘤、神经瘤、颅底、内窥镜手术

利益冲突：作者没有利益冲突需要声明

基金：这项研究没有资金

引用: Shelesko E.V., Chernikova N.A., Zinkevich D.N., Chernov I.V., Belov A.I., Ryzhova M.V., Panina T.N., Nikonova S.D., Doronina V.A., Abdulgamidov A.H. A rare case of sinonasal neurofibroma with intraorbital spread and destruction of the skull base bones. Head and neck. Russian Journal.2023;11(1):37–43

作者负责所提供数据的独创性，以及发布说明性材料的可能性——表格、图纸、患者照片。

Введение

Нейрофиброма – это доброкачественное новообразование, развивающееся из любого периферического, краниального или вегетативного нерва, имеющего оболочку Шванна. Эта опухоль

имеет ту же природу, что и невринома, и отличается от последней значительным количеством коллагеновых волокон [1].

Нейрофибромы могут образовываться изолированно или при нейрофиброматозе I типа (болезнь Реклингхаузена). Нейрофиброматоз I типа – это генетическое заболевание, насле-

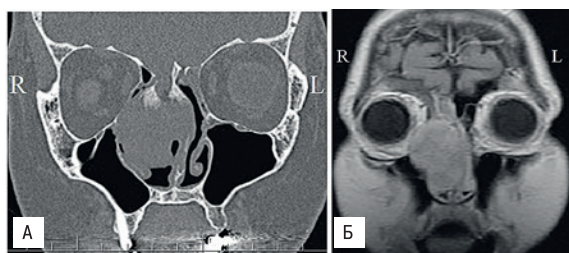


Рис. 1а. КТ фронтальная проекция. Синоназальная нейрофиброма с разрушением костей основания черепа и гиперостозом. 1б МРТ, фронтальная проекция Т1 режим. Интраорбитальное распространение опухоли.

Fig. 1a. Computed tomography, frontal projection. Sinonasal neurofibroma with skull base bone destruction and hyperostosis. 1b — MRI, frontal projection, T1 mode. Intraorbital spread of the tumor.

дующее по аутосомно-доминантному типу, встречающееся с частотой 1:3000–1:4000 населения. Характеризуется возникновением множественных опухолей. Этиологическим фактором заболевания является мутация гена NF1 (17q11.2), в результате чего происходит избыточная пролиферация клеток, т.к. ген относится к группе хранителей клеточного цикла [2].

Нейрофиброма полости носа и околоносовых пазух (ОНП) встречается очень редко, в мировой литературе описаны лишь единичные случаи [3]. Опухоль характеризуется медленным ростом, поэтому может пройти несколько лет с момента появления первых симптомов до развернутой клинической картины. В основном пациенты жалуются на заложенность носа с одной стороны, носовые кровотечения, лицевую боль, нарушения обоняния [4].

Для диагностики используется общий осмотр с целью выявления признаков нейрофиброматоза I: наличие на коже пятен цвета «кофе с молоком», гамартумы радужной оболочки глаза или меланоцитарных невусов, известных как узелки Лиша (Lisch), множественных нейрофибром, расположенных по ходу периферических нервов. Также используется ЛОР-осмотр, эндоскопическое исследование, компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ). Гистологическое исследование проводят для окончательной верификации диагноза [5].

Лечение данной опухоли хирургическое. Выбор доступа зависит от локализации и размеров опухоли. При синоназальной нейрофибrome предпочтение отдается эндоскопическому удалению, однако при распространении процесса в соседние органы и ткани применяются наружные доступы. После полного удаления опухоль редко рецидивирует [6].

В данной статье приводится случай диагностики и успешного эндоскопического лечения пациентки с синоназальной нейрофибромой.

Клинический случай

Женщина У., 51 год, обратилась в ФГАУ НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко Минздрава РФ с жалобами на затруднение носового дыхания, периодический отек в области правого глаза, нарушение обоняния, головные боли.

Из анамнеза известно, что вышеперечисленные жалобы беспокоят в течение длительного времени. Лечилась по месту жительства с диагнозом «хронический полипозный риносинусит». Была выполнена полипотомия. Однако через 2 года вновь

появились жалобы на затруднение носового дыхания. Пациентке выполнили КТ, МРТ, на которых определялось объемное новообразование полости носа, клеток решетчатого лабиринта справа с распространением в орбиту и интракраниально (рис. 1а,б).

По месту жительства выполнена биопсия опухоли, поставлен диагноз «нейрофиброма». Так как новообразование распространялось интраорбитально и разрушало кости основания черепа, пациентка была направлена в ФГАУ НМИЦ им. Н.Н. Бурденко для радикального удаления опухоли.

При поступлении: состояние удовлетворительное. Соматически и неврологически сохранна. При ЛОР-осмотре наружный нос не деформирован, справа носовое дыхание резко затруднено, в полости носа образование розового цвета, плотной консистенции. Выделений на момент осмотра нет. Осмотр нейроофтальмолога: правосторонний экзофтальм в 1 мм и отек век правого глаза. Лабораторные анализы в норме. Клинический диагноз: D33.3 Доброкачественное новообразование черепных нервов. Нейрофиброма полости носа, клеток решетчатого лабиринта, с интраорбитальным распространением и разрушением костей основания черепа. (МКБ-10).

Ход лечения. Произведена операция «эндоскопическое эндоназальное удаление новообразования полости носа, клеток решетчатого лабиринта, орбиты справа с пластикой дефекта основания черепа под контролем системы навигации». Перед операцией установлена навигационная система Fusion (Медтроник), а также аппарат для аутореинфузии крови Cell Saver. В полости носа справа при осмотре 0-градусным эндоскопом определялось новообразование больших размеров, плотно-эластичной консистенции. При помощи монополярной коагуляции образование было отделено от окружающих тканей полости носа. Опухоль удалялась большими фрагментами и частично шейвером. Наличие капсулы позволило легко отделить опухоль от тканей глазницы и удалить интраорбитальную часть. Образование было плотно спаяно с гиперостозом. Произведено удаление патологических тканей до уровня основания черепа под контролем системы навигации. После этого обнажился округлый дефект 0,5 см в диаметре. За дефектом определялась пульсирующая ткань мозга, отмечалась назальная ликворея. Микроинструментами за края дефекта заправлен фрагмент Тахокомба и широкой фасции бедра. Поверх уложен фрагмент хряща и мукопериостальный лоскут, взятые из перегородки носа. Все слои пластики были фиксированы фибрин-тромбиновым клеем «Ивисел» (рис. 2а,б,в).

Общий объем кровопотери во время операции составил 500 мл, проведена реинфузия аутоэритроцитарной массы через аппарат CellSaver. Установлен эластичный тампон с мазью Левомеколь. Экзофтальм регрессировал сразу после операции, признаков назальной ликвореи и носовых кровотечений не было. На контрольных КТ и МРТ с контрастом визуализировалось ложе удаленной опухоли с накоплением контраста в окружающей слизистой оболочке. В зоне дефекта определялся пластический материал. Орбиты были одинаковыми по величине, патологических образований в их полостях не было, зрительные нервы не увеличены, равны. Плотность ткани мозга не изменена. Желудочковая система не увеличена и не смещена (рис. 3а,б).

Пациентка выписана под амбулаторное наблюдение на 6-е сутки в удовлетворительном состоянии. Заключение гистологического исследования: материал представлен фрагментами слизистой оболочки с выраженным фиброзом стромы и участками опухоли, представленной волнообразно и лентовидно

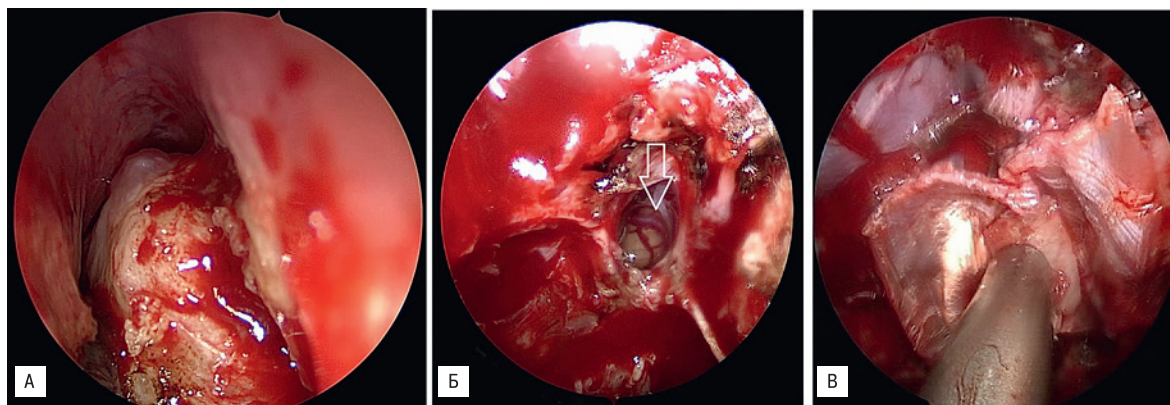


Рис. 2 а,б,в. 2а — операционное фото: нейрофиброма полностью занимает правую половину носа, 2б — дефект основания черепа (указано стрелкой), 2в — пластика дефекта основания черепа фрагментом широкой фасции бедра и хряща.

Fig. 2a, b, c. 2a - Surgical photo: neurofibroma completely occupies the right side of the nose, 2b — skull base defect (indicated by arrow), 2c — plasty of the skull base defect with a fragment of fascia lata and cartilage.

расположенными пучками волокон, местами образующими вихревые и концентрические структуры. Между волокон много вытянутых клеток с нечеткими границами и вытянутыми бледно окрашенными ядрами (рис. 4).

Обсуждение

Нейрофиброма — редкая доброкачественная опухоль из фибробластов и эпиневирия или шванновских клеток периферических нервов [7]. Точная распространенность этого новообразования неизвестна. По данным R.P. Hillstrom и соавт. [8], на долю нейрофибромы полости носа и ОНП приходится около 4% всех случаев этой опухоли в области головы и шеи. Опухоль возникает с одинаковой частотой у мужчин и женщин. Различают плексиформную нейрофиброматоз и солитарную. Первая возникает у пациентов с нейрофиброматозом I типа в возрасте 35 лет [9]. Солитарные нейрофибромы не связаны с нейрофиброматозом и в среднем возникают у пациентов в возрасте 46 лет. В патогенезе возникновения лежит мутация гена *KIR2DL5*, который регулирует рост Шванновских клеток, необходимых для электроизоляции нейронов [10]. У данной пациентки не было признаков нейрофиброматоза. Кроме того, тщательный сбор анамнеза не выявил признаков или симптомов, указывающих на это заболевание среди родственников. Выставлен диагноз «солитарная нейрофиброма».

При поражении полости носа и ОНП чаще всего нейрофибромы локализируются в преддверии носа (64%) и верхнечелюстной пазухе (17%). Возникновение опухоли в лобной пазухе, клетках решетчатого лабиринта, клиновидной пазухи является казуистическим [11]. Считается, что нейрофибромы (как и невриномы) возникают из клеток Шванна глазничных и верхнечелюстных ветвей тройничного нерва или вегетативных нервов к перегородке и слизистой оболочке [12]. Из оболочек I и II черепных нервов, которые тоже находятся в этой области, нейрофибромы образовываться не могут, т.к. у этих нервов отсутствуют клетки Шванна [13]. Точное место роста опухоли определяют по анатомическому принципу. Опухоль растет медленно, поэтому симптомы могут нарастать в течение 2–3 лет. Клинически нейрофиброма похожа на любое другое доброкачественное образование полости носа. Сначала заболевание протекает бессимптомно, затем по мере роста опухоли появляются признаки нарушения

носового дыхания, нарушения обоняния, головные боли, возможны носовые кровотечения. При распространении в орбиту возникает экзофтальм, глазодвигательные расстройства [14].

Дифференциальный диагноз включает в себя целый спектр односторонних новообразований: псевдоопухоли (полипы, менингоэнцефалоцеле), доброкачественные опухоли (фибромы, гемангиомы, невринномы, инвертированная папиллома, менингиомы), злокачественные опухоли (меланома, обонятельная нейробластома и т.д.) [15]. Основным методом диагностики являются данные КТ и МРТ. На КТ определяется гетерогенное мягкотканое гиподенсное образование. На МРТ в T1 режиме визуализируется гипоинтенсивная опухоль, а в T2 режиме, как и при невриноме, гиперинтенсивное образование с гипоинтенсивным центральным фокусом (характерно для межпучкового периневрия, что указывает на происхождение опухоли из нервной оболочки). При введении контраста опухоль активно его накапливает. Нейрофиброма может быть дифференцирована от кистозных и полипозных поражений носовой полости, которые не дают гомогенного усиления. Медленный рост и наличие оболочки может помочь отличить нейрофиброматоз от

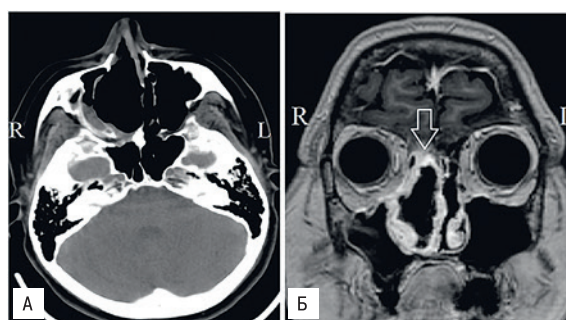


Рис. 3 а — КТ, аксиальная проекция — ложе удаленной опухоли, 3б — МРТ фронтальная проекция, контрастированная слизистая оболочка, пластический материал в зоне дефекта. Стрелкой указана зона пластики дефекта основания черепа.

Fig. 3a — Computed tomography, axial projection — bed of the removed tumor, 3b — MRI, frontal projection, contrast-accumulating mucosa, plastic material in the defect area. The arrow indicates the area of plasty of the skull base defect.

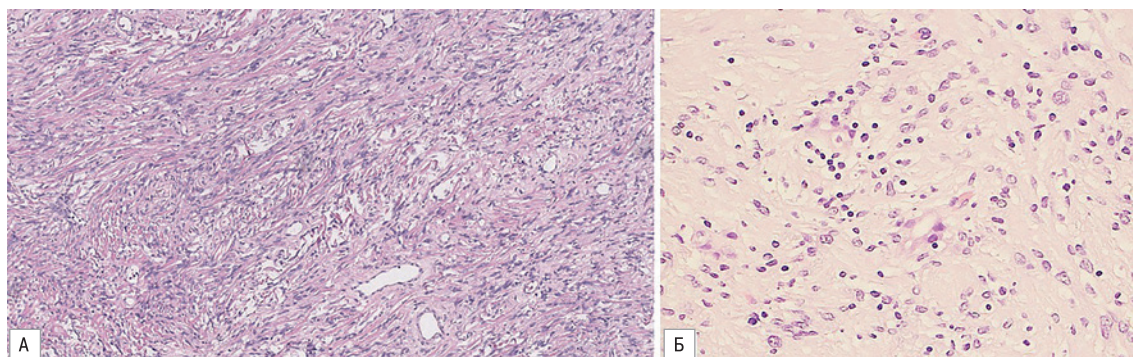


Рис. 4. Микрофотографии демонстрируют особенности, характерные для нейрофибромы и невриномы — толстые коллагеновые пучки в матриксе, расположенные волнообразно. Между волокон много вытянутых клеток с нечеткими границами и вытянутыми бледно-крашенными ядрами.

Гематоксилин и эозин, x200. б — Структуры Antoni B — рыхлое расположение клеток с вакуолизацией цитоплазмы.

Fig. 4. Microphotographs show features characteristic of neurofibromas and neurinomas — thick collagen bundles in the matrix, arranged in a wave-like pattern. Between the fibers, there are many elongated cells with indistinct boundaries and elongated pale-colored nuclei.

Hematoxylin and eosin, x200. b - Antoni B structures - loose arrangement of cells with vacuolization of cytoplasm.

злокачественных опухолей [16, 17]. Окончательный диагноз устанавливается только при гистологическом исследовании.

Характерным для нейрофибромы является наличие пучков волокон, выраженного фиброза и лежащих между волокон вытянутых клеток с овальными ядрами (клетки Шванна). По гистологическому строению различают 5 видов нейрофибром: миксоидный, коллагеновый, эпителиоидный, гранулярный и пигментированный. Миксоидный тип содержит много муцина в строме и иммуногистохимически экспрессирует S-100. Коллагеновый тип содержит толстые коллагеновые пучки в матриксе. При эпителиоидном типе опухолевые клетки окружены эозинофильной цитоплазмой. Гранулярный тип характеризуется наличием клеток, содержащих PAS-позитивную цитоплазму. Пигментный представлен отдельными скоплениями меланоцитов [18]. Отличие от невриномы заключается в наличии компактных структур Antoni A с фокусами палисадного расположения ядер опухолевых клеток (тельцами Verocay), участками рыхлого расположения клеток — Antony B [19].

Методом выбора для лечения нейрофибром является радикальное хирургическое удаление. Выбор хирургического метода зависит от локализации, объема опухоли и ее распространения в соседние структуры. При синоназальной форме наиболее предпочтительным является эндоскопическое удаление опухоли [21]. Использование системы навигации является полезным, т.к. возможно наиболее радикальное удаление опухоли, а также щадящая резекция в области важных анатомических структур, таких как орбита, передняя решетчатая артерия [21].

В литературе встречается немного статей, посвященных диагностике и лечению нейрофибромы полости носа и ОНП. Первая серия случаев нейрофибром, поражающих ЛОР-органы, была опубликована в 1990 г. W. Kehr и A. Rauchfuss [22], которые представили 9 клинических наблюдений из своей практики, среди которых у 4 пациентов была опухоль больших размеров с распространением в крыло-небную, подвисочную ямки, орбиту. Для лечения использовалась хирургическая тактика. Также сообщается, что нейрофибромы могут озлокачествляться в 2–5% случаев, поэтому необходимо динамическое наблюдение за пациентами в послеоперационном периоде.

В 2014 г. A.B. Azani и соавт. [23] представили собственную серию из 12 пациентов, проходивших лечение в институте Джона Хопкинса в Калифорнии. Ими также проведен обзор литературы, посвященный нейрофибромам на основе статей, напечатанных в период с 1966 по 2014 г., где в общей сложности сообщается о 24 случаях синоназальных нейрофибром. Как и в нашем случае, у пациентов в основном отмечались неспецифичные симптомы, такие как заложенность носа, головные и лицевые боли, нарушения обоняния. Нейрофиброматоз I типа отмечался всего у 2 (17%) пациентов. Всем пациентам проводили хирургическое лечение. Авторы сообщают о 2 рецидивах: в одном случае произошла малигнизация опухоли в злокачественную опухоль оболочек периферического нерва. Пациент был направлен на хирургическое лечение с последующим облучением. Zia-us-Salam Qazi и соавт. [24] в своей статье приводят одно наблюдение нейрофибромы полости носа, распространившейся интраорбитально. В клинической картине — нарушение носового дыхания, выделения из носа, экзофтальм. Выполнялось эндоскопическое эндоназальное удаление опухоли полости носа. Офтальмологическая симптоматика регрессировала в раннем послеоперационном периоде, как и в представленном случае. R.T. Butler и соавт. [25] анализировали 20-летний опыт лечения неврином головы и шеи различной локализации (полость носа и ОНП, полость рта, глотка и гортань, кости черепа и лицевого скелета). Их серия представлена 85 случаями, среди которых нейрофибромы встречались в 28,2% случаев. В полости носа и ОНП описано 7 случаев опухолей, из которых 2 имели гистологическое заключение «нейрофиброма». В их серии наблюдались опухоли, которые гистологически имели признаки и невриномы и нейрофибромы одновременно. Сообщается, что данная гистологическая картина может считаться нормальной и это не является признаком злокачественной трансформации опухоли. Однако в связи с небольшим числом наблюдений данный вопрос остается открытым. Авторы не сообщают о различиях клинической картины, диагностики и тактики лечения при невриномах и нейрофибромах. Все синоназальные опухоли удаляли с использованием эндоскопического эндоназального доступа. Успешность операции в их серии составила 100%. В период наблюдения (2,5 года) рецидивов не отмечалось.

Выводы

Нейрофибромы – это очень редкие опухоли полости носа и ОНП. Данную патологию следует дифференцировать, прежде всего, с невриномами, фибромами, гемангиомами, невриномами и злокачественными опухолями

Методом выбора лечения пациентов с синоназальной нейрофибромой является эндоскопическое эндоназальное удаление. В редких случаях нейрофибромы могут малигнизироваться, поэтому необходимо динамическое наблюдение.

При распространении опухоли интраорбитально и/или интракраниально необходимо иметь опыт реконструктивной костно-пластической хирургии, чтобы добиться радикальности лечения.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Li H., Peng X., Li J., Yang K. A rare solitary neurofibroma of the frontal sinus. *J. Craniofac. Surg.* 2014;25(4):1542–4. <https://doi.org/10.1097/SCS.0000000000000784>.
- Короленкова М.В., Старикова Н.В., Базиев А.А. Стоматологические проявления нейрофиброматоза I типа у детей и подростков. *Стоматология.* 2020;99(2):85–90. <https://doi.org/10.17116/stomat20209902185>. [Korolenkova M.V., Starikova N.V., Basiev A.A. Maxillofacial manifestations in children and adolescents with neurofibromatosis I. *Stomatologiya.* 2020;99(2):85–90 (In Russ)].
- Mondal A.R., Rashid M.A., Bera S.P., et al. Neurofibroma of paranasal sinuses – a case report. *Indian J. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2004;56:40–2. <https://doi.org/10.1007/bf02968772>.
- Biswas D., Mal R. Bilateral solitary maxillary sinus neurofibroma. *Ear. Nose Throat. J.* 2010;89:E1–2.
- Nao E.E., Tall A., Ndiaye M., et al. Solitary neurofibroma of the maxillary sinus. *Ann. Otolaryngol. Chir. Cervicofac.* 2009;126(5–6):256–8. <https://doi.org/10.1016/j.aorl.2009.10.001>.
- Tall A., Ndiaye C., Diom E.S., Thiam I. Solitary neurofibroma originating from the posterior nasal septum: Transnasal endoscopic resection. *Eur. Ann. Otorhinolaryngol. Head Neck Dis.* 2015;132(4):223–5. <https://doi.org/10.1016/j.anorl.2015.03.001>.
- Ferner R.E., O'Doherty M.J. Neurofibroma and schwannoma. *Curr. Opin. Neurol.* 2002;15(6):679–84. <https://doi.org/10.1097/01.wco.0000044763.39452.aa>.
- Hillstrom R.P., Zarbo R.J., Jacobs J.R. Nerve sheath tumors of the paranasal sinuses: electron microscopy and histopathologic diagnosis. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1990;102:257–63. <https://doi.org/10.1177/019459989010200309>.
- Friedrich R.E., Giese M., Mautner V.F., et al. Abnormalities of the maxillary sinus in type I neurofibromatosis. *Mund. Kiefer Gesichtschir.* 2002;6(5):363–7. <https://doi.org/10.1007/s10006-002-0417-0>.
- Anastasaki C., Dahiya S., Gutmann D.H. KIR2DL5 mutation and loss underlies sporadic dermal neurofibroma pathogenesis and growth. *Oncotarget.* 2017;18(29):47574–85. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.17736>.
- Носуля Е.В., Перич Б., Ким И.А. Доброкачественные опухоли и опухолеподобные заболевания носа и околоносовых пазух: учеб. Пособие. М., 2018. С. 48–51. [Nosulya E.V., Perich B., Kim I.A. Benign tumors and tumor-like diseases of the nose and paranasal sinuses: textbook. M., 2018. P. 48–51 (In Russ)].
- Hegazy H.M., Snyderman C.H., Fan C.-Y., Kassam A.B. Neurilemmomas of the paranasal sinuses. *Am. J. Otolaryngol. Head and Neck Med. Surg.* 2001;22(3):215–8. <https://doi.org/10.1053/ajot.2001.23434>.
- Leu Y.S., Chang K.C. Extracranial head and neck schwannomas: a review of 8 years experience. *Acta Otolaryngol.* 2002;122:435–7. <https://doi.org/10.1080/00016480260000157>.
- Kuroda N., Kazakov D.V., Hes O., et al. Hybrid peripheral nerve sheath tumor of the nasal cavity showing schwannomatous, neurofibromatous, and perineuriomatous areas. *Med. Mol. Morphol.* 2010;43:82–5. <https://doi.org/10.1007/s00795-008-0418-7>.
- Wenig B.M. Recently described sinonasal tract lesions/neoplasms: considerations for the new world health organization book. *Head Neck Pathol.* 2014;8:33–41. <https://doi.org/10.1007/s12105-014-0533-9>.
- Hirao M., Gushiken T., Imokawa H., et al. Solitary neurofibroma of the nasal cavity: resection with endoscopic surgery. *J. Laryngol. Otol.* 2001;115(12):1012–4. <https://doi.org/10.1258/0022215011909639>.
- Yang B., Wang Y., Wang S., Dong J. Magnetic Resonance Imaging Features of Schwannoma of the Sinonasal Tract. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 2015;39(6):860–5. <https://doi.org/10.1097/RCT.0000000000000308>.
- Gottfried O.N., Viskochil D.H., Fults D.W., et al. Molecular, genetic, and cellular pathogenesis of neurofibromas and surgical implications. *Neurosurg.* 2006;58:1–16. <https://doi.org/10.1227/01.neu.0000190651.45384.8b>.
- Perzin K.H., Panyu H., Wechter S. Nonepithelial tumors of the nasal cavity, paranasal sinuses and nasopharynx: A clinicopathologic study. XII: schwann cell tumors (neurilemoma, neurofibroma, malignant schwannoma). *Cancer.* 1982;50:2193–202. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19821115\)50:103.0.co;2-0](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19821115)50:103.0.co;2-0).
- Kohli P.S., Goel K. Endoscopic excision of solitary neurofibroma arising from posterior nasal Septum. *Int. J. Clin. Rhinol.* 2011;4(1):43–46. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10013-1068>.
- Ворожцов И.Н., Новичкова Г.А., Терещенко Г.В., Грачев Н.С. Преимущества компьютер-ассистированной трансназальной хирургии новообразований околоносовых пазух и основания черепа в педиатрической практике Журн. Голова и Шея. 2016;(3):5–9. [Vorozhtsov I.N., Novichkova G.A., Tereschenko G.V., Grachev N.S. The advantage of the computer - assisted transnasal surgery of paranasal sinuses and skull base neoplasms in children. *Head and neck J.* 2016;(3):5–9 (In Russ.)].
- Kehrl W., Rauchfuss A. Die Neurofibromatose im HNO-Bereich. *Laryngo-Rhino-Otol.* 1990;69:569–76. <https://doi.org/10.1055/s-2007-998255>.
- Azani A.B., Bishop J.A., Thompson L.D. Sinonasal Tract Neurofibroma: A Clinicopathologic Series of 12 Cases with a Review of the Literature. *Head Neck Pathol.* 2015;9(3):323–33. <https://doi.org/10.1007/s12105-014-0593-x>.
- Zia-Us-Salam Qazi, Sarfraz Latif, Sadia Maqsood. Awan Orbital Involvement In Sinonasal Diseases. *J. Ayub. Med. Coll. Abbottabad.* 2016;28(4):687–93.
- Butler R.T., Patel R.M., McHugh J.B. Head Neck Pathol. Head and Neck Schwannomas: 20-Year Experience of a Single Institution Excluding Cutaneous and Acoustic Sites. *Head Neck Pathol.* 2016;10(3):286–91. <https://doi.org/10.1007/s12105-016-0680-2>.

Поступила 15.11.21

Получены положительные рецензии 20.08.22

Принята в печать 25.08.22

Received 15.11.22

Positive reviews received 20.08.22

Accepted 25.08.22

Вклад авторов: Е.В. Шелеско, Н.А. Черникова, И.В. Чернов – концепция и дизайн исследования. Н.А. Черникова, Т.Н. Панина, М.В. Рыжова, А.Х. Абдугамидов – сбор и обработка материала. Н.А. Черникова, Е.В. Шелеско, Д.Н. Зинкевич, В.А. Доронина – написание текста. Е.В. Шелеско, М.В. Рыжова, А.И. Белов – редактирование.

Authors' contribution: E.V. Shelesko, N.A. Chernikova, I.V. Chernov – conception and design of the study. N.A. Chernikova, T.N. Panina, M.V. Ryzhova, A.H. Abdulgamidov – material collection and processing. N.A. Chernikova, E.V. Shelesko, D.N. Zinkevich, V.A. Doronina – text writing. E.V. Shelesko, M.V. Ryzhova, A.I. Belov – editing.

Информация об авторах:

Шелеско Елизавета Владимировна – к.м.н., и.о. заведующего группы оториноларингологических исследований, ФГАУ Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н.

Бурденко Минздрава РФ. Адрес: 125047 Москва, 4-я Тверская-Ямская ул., 16; e-mail: Esheslesko@nsi.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8249-9153>.

Черникова Надежда Алексеевна — врач группы оториноларингологических исследований ФГАУ Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко Минздрава РФ. Адрес: 125047 Москва, 4-я Тверская-Ямская ул., 16. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4895-233X>.

Зинкевич Денис Николаевич — врач группы оториноларингологических исследований ФГАУ Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко Минздрава РФ. Адрес: 125047 Москва, 4-я Тверская-Ямская ул., 16; e-mail: Dzhinkevich@nsi.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1295-0612>.

Чернов Илья Валерьевич — к.м.н., врач-нейрохирург 8-го нейрохирургического отделения (базальные опухоли), ФГАУ Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко Минздрава РФ. Адрес: 125047 Москва, 4-я Тверская-Ямская ул., 16; e-mail: IChernov@nsi.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9789-3452>.

Белов Александр Иванович — к.м.н., врач-нейрохирург 6-го нейрохирургического отделения (краниофациальные опухоли), ФГАУ Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко Минздрава РФ. Адрес: 125047 Москва, 4-я Тверская-Ямская ул., 16; e-mail: aibelov@nsi.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0269-2138>.

Рыжова Марина Владимировна — д.м.н., заведующая патолого-анатомическим отделением-врач-патологоанатом ФГАУ Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко Минздрава РФ. Адрес: 125047 Москва, 4-я Тверская-Ямская ул., 16; e-mail: Mrizhova@nsi.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7206-6365>.

Панина Татьяна Николаевна — врач-патологоанатом ФГАУ Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко Минздрава РФ. Адрес: 125047 Москва, 4-я Тверская-Ямская ул., 16; e-mail: Tpanina@nsi.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6156-0085>.

Никонова Светлана Дмитриевна — ординатор группы оториноларингологических исследований ФГАУ Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко Минздрава РФ. Адрес: 125047 Москва, 4-я Тверская-Ямская ул., 16; e-mail: SNikonova@nsi.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4244-9669>.

Доронина Виктория Александровна — аспирант группы оториноларингологических исследований ФГАУ Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко Минздрава РФ. Адрес: 125047 Москва, 4-я Тверская-Ямская ул., 16; e-mail: VDoronina@nsi.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2484-481X>.

Абдулгамидов Арслан Ханбагамаевич — аспирант группы оториноларингологических исследований ФГАУ Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко Минздрава РФ. Адрес: 125047 Москва, 4-я Тверская-Ямская ул., 16; e-mail: Aabdulgamidov@nsi.ru.

Information about the authors:

Elizaveta Vladimirovna Shelesko — Candidate of Medical Sciences, Acting Head of the Otorhinolaryngological Studies Group, N.N. Burdenko National Scientific and Practical Center for Neurosurgery of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Address: 125047 Moscow, 16 4th Tverskaya-Yamskaya St.; e-mail: Esheslesko@nsi.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8249-9153>.

Nadezhda Alekseevna Chernikova — Physician of the Otorhinolaryngological Studies Group, N.N. Burdenko National Scientific and Practical Center for Neurosurgery of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Address: 125047 Moscow, 16 4th Tverskaya-Yamskaya St. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4895-233X>. Denis Nikolaevich Zinkevich — Physician of the Otorhinolaryngological Studies Group, N.N. Burdenko National Scientific and Practical Center for Neurosurgery of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Address: 125047 Moscow, 16 4th Tverskaya-Yamskaya St.; e-mail: Dzhinkevich@nsi.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1295-0612>.

Ilya Valeryevich Chernov — Candidate of Medical Sciences, Neurosurgeon of the 8th Neurosurgical Department (basal tumors), N.N. Burdenko National Scientific and Practical Center for Neurosurgery of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Address: 125047 Moscow, 16 4th Tverskaya-Yamskaya St.; e-mail: IChernov@nsi.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9789-3452>.

Alexander Ivanovich Belov — Candidate of Medical Sciences, Neurosurgeon of the 6th Neurosurgical Department (craniofacial tumors), N.N. Burdenko National Scientific and Practical Center for Neurosurgery of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Address: 125047 Moscow, 16 4th Tverskaya-Yamskaya St.; e-mail: aibelov@nsi.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0269-2138>.

Marina Vladimirovna Ryzhova — Doctor of Medical Sciences, Head of Pathology Department, Pathologist, N.N. Burdenko National Scientific and Practical Center for Neurosurgery of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Address: 125047 Moscow, 16 4th Tverskaya-Yamskaya St.; e-mail: Mrizhova@nsi.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7206-6365>.

Tatiana Nikolaevna Panina — Pathologist, N.N. Burdenko National Scientific and Practical Center for Neurosurgery of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Address: 125047 Moscow, 16 4th Tverskaya-Yamskaya St.; e-mail: Tpanina@nsi.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6156-0085>.

Svetlana Dmitrievna Nikonova — Resident, Otorhinolaryngological Studies Group, N.N. Burdenko National Scientific and Practical Center for Neurosurgery of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Address: 125047 Moscow, 16 4th Tverskaya-Yamskaya St.; e-mail: SNikonova@nsi.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4244-9669>.

Viktoria Alexandrovna Doronina — Postgraduate Student, Otorhinolaryngological Studies Group, N.N. Burdenko National Scientific and Practical Center for Neurosurgery of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Address: 125047 Moscow, 16 4th Tverskaya-Yamskaya St.; e-mail: VDoronina@nsi.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2484-481X>.

Arslan Khanbagamaevich Abdulgamidov — Postgraduate Student, Otorhinolaryngological Studies Group, N.N. Burdenko National Scientific and Practical Center for Neurosurgery of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Address: 125047 Moscow, 16 4th Tverskaya-Yamskaya St.; e-mail: Aabdulgamidov@nsi.ru.

© Team of authors, 2023 / © Коллектив авторов, 2023

Navigation-assisted surgery for pyrophosphate arthropathy of the temporomandibular joint

V.V. Nazarov ¹, R.M. Chukumov ², M.V. Ilyin ², Ju.A. Ostaev ², D.Ju. Okshin ², A.P. Ektova ³, D.V. Rogozhin ⁴, N.N. Linde ¹, A.I. Batalov ¹, M.N. Tlisova ¹, D.S. Spirin ¹, V.A. Cherekaev ¹, K.B. Matuev ¹, D.S. Svyatoslavov ⁵, I.V. Reshetov ³

¹FSAI N.N. Burdenko Scientific and Research Center for Neurosurgery, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

²SBHI MR Moscow Regional Clinical Research Institute named after M.F. Vladimirovsky, Moscow, Russia

³FSBI Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

⁴FSBI N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

⁵FSAEI HE I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Contacts: Vyacheslav V. Nazarov – e-mail: VVNazarov@nsi.ru

Хирургическое лечение пирофосфатной артропатии височно-нижнечелюстного сустава с применением навигации

В.В. Назаров ¹, Р.М. Чукумов ², М.В. Ильин ², Ю.А. Остаев ², Д.Ю. Окшин ², А.П. Эктова ³, Д.В. Рогожин ⁴, Н.Н. Линде ¹, А.И. Баталов ¹, М.Н. Тлисова ¹, Д.С. Спирин ¹, В.А. Черехаев ¹, К.Б. Матуев ¹, Д.С. Святославов ⁵, И.В. Решетов ³

¹ФГАУ НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко Минздрава РФ, Москва, Россия

²ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия

³ФГБУ НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава РФ, Москва, Россия

⁴ФГБУ НМИЦ им. Н.Н. Блохина Минздрава РФ, Москва, Россия

⁵ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава РФ, Москва, Россия

Контакты: Назаров Вячеслав Вячеславович – e-mail: VVNazarov@nsi.ru

颞下颌关节焦磷酸盐关节病导航辅助手术

V.V. Nazarov ¹, R.M. Chukumov ², M.V. Ilyin ², Ju.A. Ostaev ², D.Ju. Okshin ², A.P. Ektova ³, D.V. Rogozhin ⁴, N.N. Linde ¹, A.I. Batalov ¹, M.N. Tlisova ¹, D.S. Spirin ¹, V.A. Cherekaev ¹, K.B. Matuev ¹, D.S. Svyatoslavov ⁵, I.V. Reshetov ³

¹FSAI N.N. Burdenko Scientific and Research Center for Neurosurgery, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

²SBHI MR Moscow Regional Clinical Research Institute named after M.F. Vladimirovsky, Moscow, Russia

³FSBI Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology,

Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

⁴FSBI N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

⁵FSAEI HE I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

通讯作者: Vyacheslav V. Nazarov – e-mail: VVNazarov@nsi.ru

Doi: 10.25792/HN.2023.11.1.44-53

Background. Pyrophosphate arthropathy (calcium pyrophosphate dihydrate deposition disease) refers to rare deposition disorders with the onset of the disease after 55 years, manifested by the formation and deposition of calcium pyrophosphate crystals in the joint area, which leads to aseptic inflammation of an immune nature. Clinical manifestations of calcium pyrophosphate accumulation disease are similar to those of various degenerative and inflammatory joint lesions, as well as tumors. With the progression of pyrophosphate arthropathy, surgical treatment is required, which includes both histological verification and complex reconstructive interventions involving a neurosurgeon and a maxillofacial surgeon.

Case description. We present a clinical case of pyrophosphate arthropathy of temporomandibular joint with a spread to the middle cranial fossa and propose an algorithm for the treatment of such lesions.

Conclusion. Modern computer modeling technologies and experience in the use of various materials for allotransplantation make it possible to perform one-stage surgical treatment with resection and reconstruction of the temporomandibular joint. However, further studies are needed to assess the long-term results of the use of personalized implants in order to assess tissue reactions, the frequency of infectious complications, and prosthesis migration.

Key words: skull base tumors, navigation, neurosurgery, maxillofacial surgery, temporomandibular joint, deposition diseases, pyrophosphate arthropathy, pyrophosphate

Conflicts of interest. The authors have no conflicts of interest to declare.

Funding. There was no funding for this study

For citation: Nazarov V.V., Chukumov R.M., Ilyin M.V., Ostaeв Ju.A., Okshin D.Ju., Ektova A.P., Rogozhin D.V., Linde N.N., Batalov A.I., Tlisova M.N., Spirin D.S., Cherekaev V.A., Matuev K.B., Svyatoslavov D.S., Reshetov I.V. Navigation-assisted surgery for pyrophosphate arthropathy of the temporomandibular joint. Head and neck. Russian Journal. 2023;11(1):44–53

The authors are responsible for the originality of the data presented and the possibility of publishing illustrative material – tables, drawings, photographs of patients.

Актуальность. Пирофосфатная артропатия – ПФА (болезнь накопления пирофосфата кальция) относится к редким заболеваниям накопления с дебютом заболевания после 55 лет, проявляется образованием и депонированием кристаллов пирофосфата кальция в области сустава, которое приводит к асептическому воспалению иммунного характера. Болезнь накопления пирофосфата кальция имеет схожую клиническую картину с различными дегенеративными и воспалительными заболеваниями суставов, а также с опухолевым поражением. При прогрессировании ПФА требуется хирургическое лечение, которое необходимо как для гистологической верификации процесса, так и для сложной реконструктивной операции с участием нейрохирурга и челюстно-лицевого хирурга.

Клиническое наблюдение. Описан случай ПФА височно-нижнечелюстного сустава с распространением на среднюю черепную ямку и алгоритм лечения подобных поражений.

Заключение. Современные технологии компьютерного моделирования и опыт применения различных материалов для аллотрансплантации позволяют выполнить одноэтапное хирургическое лечение с резекцией и реконструкцией височно-нижнечелюстного сустава. Однако необходимы дальнейшие исследования для оценки отдаленных результатов применения персонализированных имплантов с целью оценки тканевых реакций, частоты инфекционных осложнений и миграций протезов.

Ключевые слова: опухоли основания черепа, навигация, нейрохирургия, челюстно-лицевая хирургия, височно-нижнечелюстной сустав, болезни накопления, пирофосфатная артропатия, пирофосфат

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Назаров В.В., Чукумов Р.М., Ильин М.В., Остаев Ю.А., Окшин Д.Ю., Эктова А.П., Рогожин Д.В., Линде Н.Н., Баталов А.И., Тлисова М.Н., Спирин Д.С., Черехаев В.А., Матуев К.Б., Святославов Д.С., Решетов И.В. Хирургическое лечение пирофосфатной артропатии височно-нижнечелюстного сустава с применением навигации. Head and neck. Голова и шея. Российский журнал. 2023;11(1):44–53

Авторы несут ответственность за оригинальность представленных данных и возможность публикации иллюстративного материала – таблиц, рисунков, фотографий пациентов

背景：焦磷酸关节病（焦磷酸钙二水合物沉积病）是指55年后发病的罕见沉积障碍，表现为关节区焦磷酸钙晶体的形成和沉积，导致免疫性质的无菌性炎症。焦磷酸钙累积疾病的临床表现类似于各种退行性和炎性关节病变以及肿瘤的临床表现。随着焦磷酸盐关节病的进展，需要手术治疗，包括组织学验证和涉及神经外科医生和颌面外科医生的复杂重建干预。

案例描述：我们提出了一例颞下颌关节焦磷酸盐关节病的临床病例，并向中颅窝扩散，并提出了治疗此类病变的算法。

结论：现代计算机建模技术和在同种异体移植中使用各种材料的经验使颞下颌关节切除和重建一期手术治疗成为可能。然而，需要进一步的研究来评估使用个性化植入物的长期结果，以评估组织反应、感染并发症的频率和假体迁移。

关键词：颅底肿瘤，导航，神经外科，颌面外科，颞下颌关节，沉积疾病，焦磷酸盐关节病，焦磷酸盐

利益冲突：提交人没有需要声明的利益冲突。

基金：这项研究没有资金。

引用：Nazarov V.V., Chukumov R.M., Ilyin M.V., Ostaeв Ju.A., Okshin D.Ju., Ektova A.P., Rogozhin D.V., Linde N.N., Batalov A.I., Tlisova M.N., Spirin D.S., Cherekaev V.A., Matuev K.B., Svyatoslavov D.S., Reshetov I.V. Navigation-assisted surgery for pyrophosphate arthropathy of the temporomandibular joint. Head and neck. Russian Journal. 2023;11(1):44–53

作者对所提供数据的独创性以及发布说明性材料（表格、图纸、患者照片）的可能性负责。

Введение

Болезнь накопления пирофосфата кальция (БНПК) (пирофосфатная артропатия – ПФА) – это редкое заболевание, проявляющееся в накоплении кристаллов пирофосфата кальция в области сустава, приводящее к асептическому воспалению иммунного характера [1]. Чаще всего заболевание проявляется в возрасте после 55 лет характеризуется разрушением костной ткани вокруг сустава, которое может быть принято за дегенеративное заболевание сустава. Для заболевания также свойственны периодические обострения, что характерно для подагрического процесса, поэтому может употребляться термин «ложная подагра». Отложения кристаллов происходят в прилежащие к суставу ткани, что проявляется масс-эффектом и симптомами сдавления соседних тканей. При этом клинко-рентгенологическая картина напоминает опухоль хрящевой ткани. Патогенез заболевания не до конца изучен. Повышенное содержания пирофосфата кальция и снижение концентрации протеогликанов в синовиальной жидкости по сравнению с плазмой крови может указывать на локальную гиперпродукцию вещества хондроцитами, например при остеоартрите.

БНПК может быть ассоциирована с множеством дисметаболических синдромов, таких как гемохроматоз, гиперпаратиреоз, семейная гиперкальциемия и кальциурия, подагра, амилоидоз, болезнь Педжета и др. [2]. ПФА чаще поражает крупные суставы с волокнистыми хрящами, чем суставы с гиалиновой хрящевой тканью. Наиболее часто поражаются мениск коленного сустава и запястный сустав (трехгранный волокнистый хрящ). Рентгенологически при компьютерной томографии (КТ) БНПК проявляется в виде хондрокальциноза с очагами деструкции костной ткани. Однако окончательно отдифференцировать хондрокальциноз от опухолей, хрящевой ткани и артрита с накоплением кристаллов, согласно классификационным критериям заболевания (McCarty, 1961), позволяет гистологическое исследование [5]. При поляризационной световой микроскопии ПФА демонстрирует наличие ромбовидных кристаллов (рис. 1). Порог концентрации для надежной идентификации кристаллов пирофосфата кальция поляризационной микроскопией – 10–100 мкг/мл [1]. ПФА височ-

но-нижнечелюстного сустава (ВНЧС) была впервые описана в 1976 г. [3]. Дифференциальный диагноз ПФА ВНЧС следует проводить с ревматическим поражением, дегенеративным процессом в области сустава, опухолью и воспалением сустава. Клиническая картина типична для поражений данной области: локальная боль, отек, тризм, нарушение окклюзии, ограничение открывания рта, снижение слуха за счет нарушения дренирования полости среднего уха за счет блокирования слуховой трубы. Данные симптомы типичны для опухолевых и воспалительных процессов в области ВНЧС.

При прогрессировании БНПК требуется хирургическое лечение. Первым этапом необходима гистологическая верификация процесса. При доброкачественном характере процесса показана резекция очага поражения с последующей реконструкцией ВНЧС. Разработано множество доступов к ВНЧС и методов реконструкции в зависимости от распространенности процесса. Мы описали случай ПФА ВНЧС с распространением на среднюю черепную ямку и предложили алгоритм лечения подобных поражений.

Клинический случай

Пациентка 73 лет обратилась в клинику с жалобами на боль в лице слева по типу ударов током, возникающую при прикосновении, умывании, разговором. Боль беспокоила пациентку в течение 3 месяцев. Боль полностью купировалась карбамазепином в дозе 100 мг/сут, назначенном неврологом по месту жительства.

При осмотре выявлена незначительная асимметрия лица за счет припухлости в левой скуловисочной области. На КТ головы с контрастом выявлено новообразование ВНЧС с распространением в подвисочную ямку, среднюю черепную ямку, с деструкцией костных структур в области суставной ямки и головки мыщелкового отростка нижней челюсти. На магнитно-резонансной томографии (МРТ) головы с контрастным усилением образование имело четкие контуры и характеризовалось нерезко выраженным гетерогенным накоплением контраста. В режиме T2 образование демонстрировало гипointенсивный сигнал, что указывало на изменения тканей фиброзного характера (рис. 1). Дифференциальный диагноз проводился

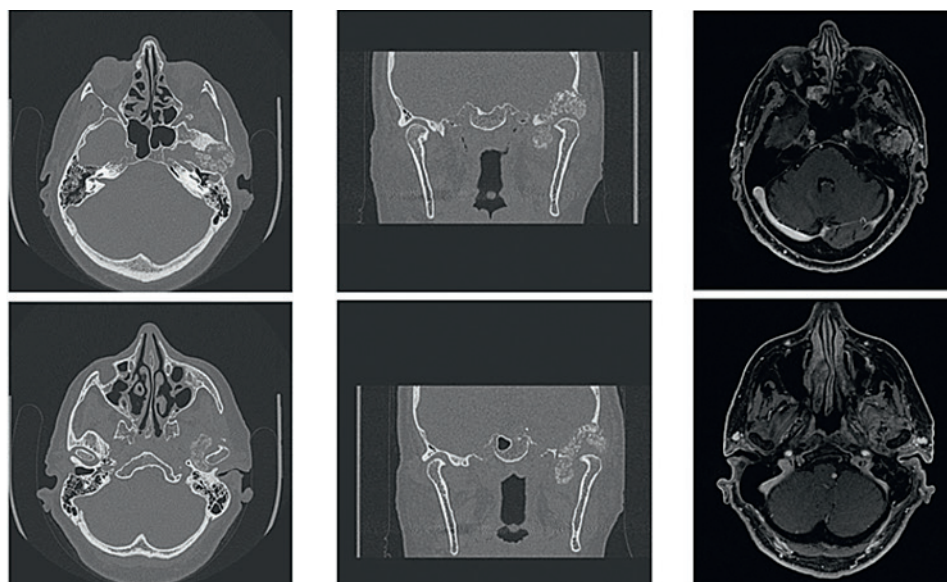


Рис. 1. КТ и МРТ пациентки до операции

Fig. 1. CT and MRI scans of the patient before surgery

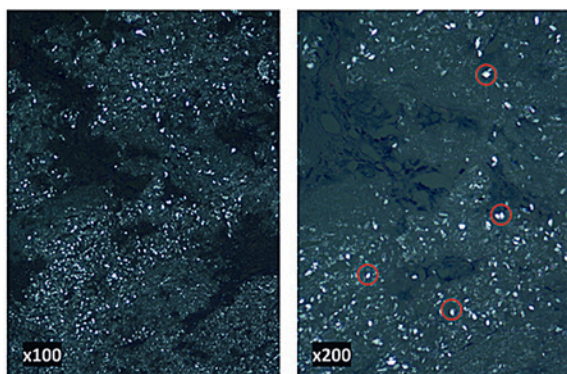


Рис. 2. Кристаллы пирофосфата кальция при поляризационной микроскопии

Fig. 2. Calcium pyrophosphate crystals under polarizing microscopy

с хондросаркомой, высокодифференцированной остеогенной саркомой, теносиновиальной гигантоклеточной опухолью, накоплением амилоида, мягкотканной опухолью с кальцификацией. Первым этапом была выполнена транскутанная биопсия опухоли в скуло-височной области слева. При первичном гистологическом исследовании определен диагноз остеосаркомы, однако при поляризационной световой микроскопии были выявлены ромбовидные кристаллы пирофосфата кальция и определен окончательный диагноз – ПФА ВЧНС по критериям пирофосфатной артропатии McCarty (рис. 2). Учитывая доброкачественный

характер процесса, было принято решение выполнить резекцию очага поражения с одномоментной реконструкцией ВЧНС предварительно сконструированным протезом с применением компьютерного моделирования и интраоперационной навигации (рис. 3). Первым этапом выполнена КТ головы с толщиной срезов 0,6 мм. Далее была изготовлена модель черепа из Rgd светотверждаемого полимера. При помощи силового оборудования была выполнена резекция патологического очага на модели. Были определены контуры резекции основания черепа, уровень резекции головки нижней челюсти и определен оптимальный хирургический доступ (рис. 4). Затем модель была передана в конструкторское бюро, где проведено сканирование модели и проектирование импланта. Со стороны основания черепа протез был представлен суставной ямкой, фрагментом чешуйчатой части височной кости и элементом основания средней черепной ямки. Данный элемент системы был выполнен из сверхвысокомолекулярного полиэтилена. Протез головки сустава был выполнен из титана. При исследованиях различных вариантов материалов суставной головки и суставной ямки было определено, что выполнять и головку, и ямку сустава из титана нельзя, т.к. при длительном подвижном контакте элементов протеза возникает мелкодисперсная титановая стружка, что приводит к хроническому асептическому воспалению в окружающих тканях. На следующем этапе полный эндопротез ВЧНС был установлен на модель черепа для контроля окклюзии (рис. 5).

Хирургическое вмешательство осуществлялось мультидисциплинарной бригадой с участием нейрохирургов и челюстно-лицевых хирургов. Была осуществлена назофарингеальная

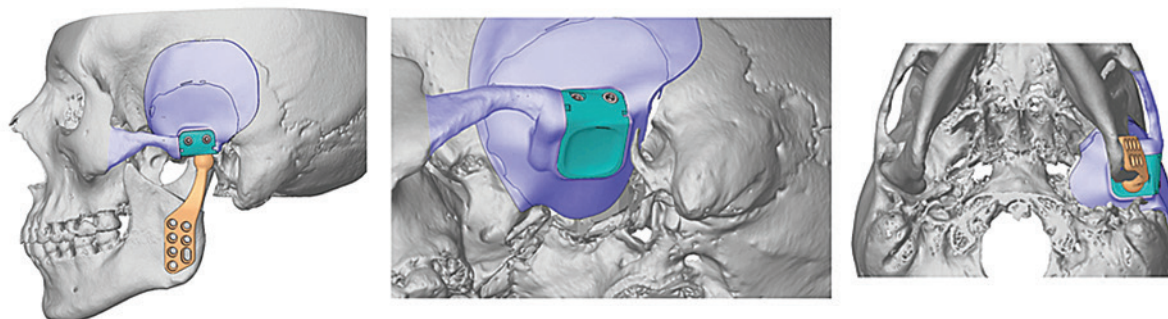


Рис. 3. Компьютерное 3D-моделирование импланта

Fig. 3. 3D computer modeling of the implant



Рис. 4. Стереолитографическая модель черепа, напечатанная на 3D-принтере из Rgd светотверждаемого полимера для планирования оптимального хирургического доступа

Fig. 4. Stereolithographic skull model of Rgd light-curable polymer printed on a 3D printer for planning optimal surgical access

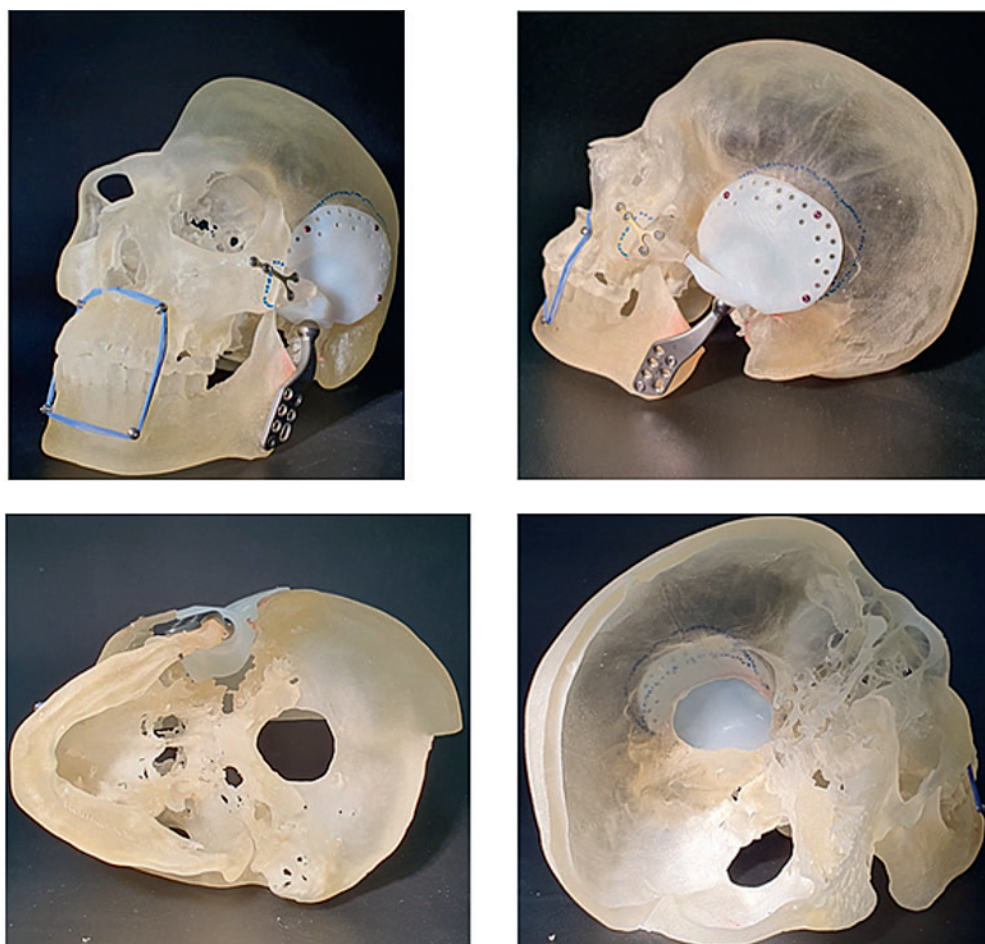


Рис. 5. Контроль окклюзии на модели черепа путем установки протеза на модель черепа

Fig. 5. Control of occlusion using the skull model by placing the prosthesis on the skull model

интубация, т.к. в процессе операции необходимо было фиксировать протез в положении нормальной окклюзии. В положении пациентки лежа на спине с поворотом головы вправо и

жесткой фиксацией в скобе трехточечной фиксации выполнена настройка навигационной системы (рис. 6). Первым этапом была произведена резекция головки нижней челюсти из позадиниж-

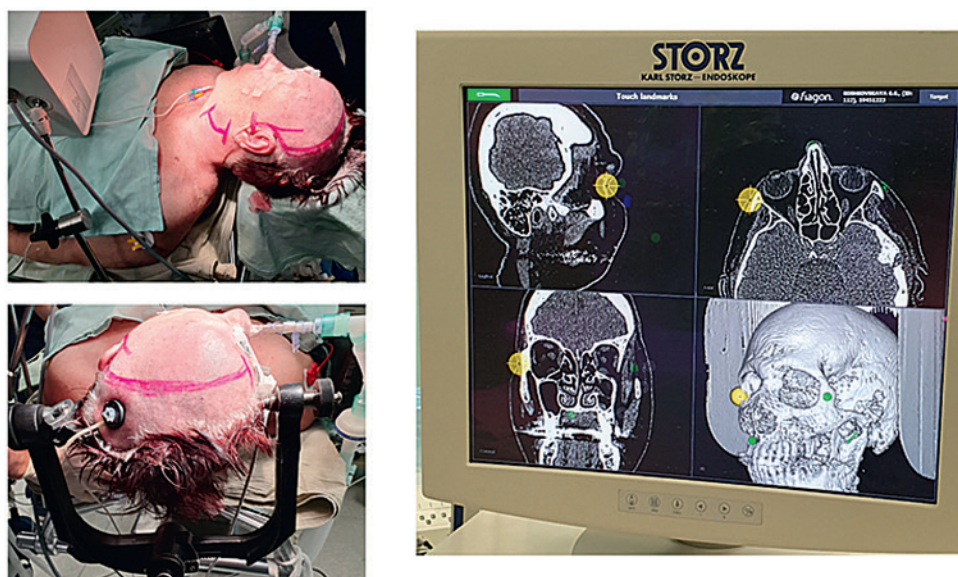


Рис. 6. Интраоперационное использование навигационной системы

Fig. 6. Intraoperative use of the navigation system

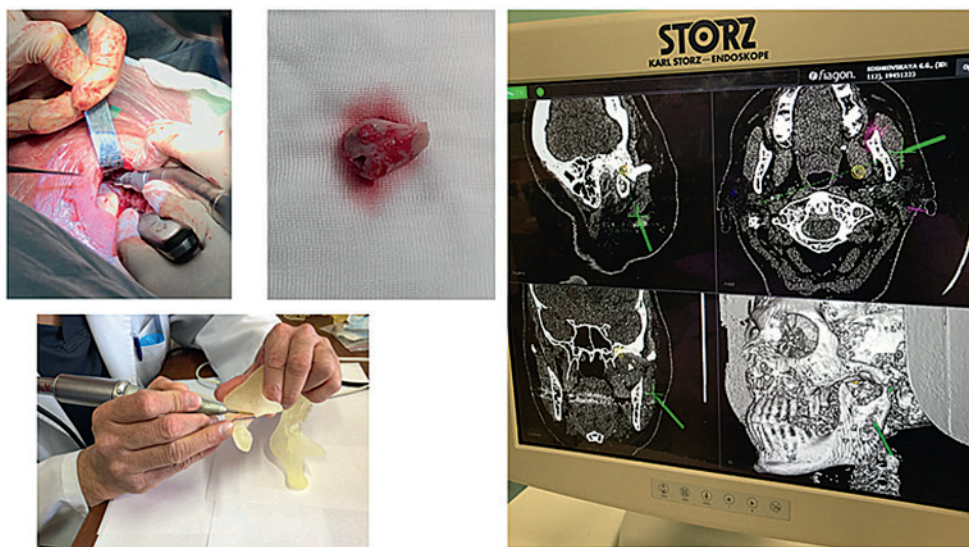


Рис. 7. Этап удаления головки нижней челюсти из позадинижнечелюстного доступа

Fig. 7. Stage of mandibular condyle removal from the posterior mandibular access

не челюстного доступа (рис. 7). Вторым этапом был осуществлен орбитозигматический доступ из лобно-височного кожного разреза. В данном случае орбитозигматический доступ позволял осуществить широкий подход к задним отделам подвисочной ямки, средней черепной ямки и ВЧНС. В то же время отсутствовала необходимость продлевать разрез ниже скуловой дуги и осуществлять препарирование мягких тканей на уровне околоушной слюнной железы, что минимизировало риски повреждения лицевого нерва. Далее под контролем навигации была осуществлена резекция чешуи височной кости по контуру образования под контролем интраоперационной навигации (рис. 8). Выявлено, что твердая мозговая оболочка интактна. Затем был уменьшен объем патологического очага, мышечковый отросток нижней челюсти вместе с суставом отделен от окружающих тканей и выведен через подкожный тоннель в рану в лобно-височной области. Далее удалена медиальная часть патологического очага, которая примыкала к экстракра-

ниальному и интрапиримидному отделам внутренней сонной артерии. Положение сосуда и границы резекции основания средней черепной ямки контролировались при помощи навигации. Патологическая ткань отделена от твердой мозговой оболочки и удалена. Реконструктивный этап начат с позиционирования протеза суставной ямки. Выявлено, что медиальная часть протеза в области основания средней черепной ямки избыточна и мешает правильному позиционированию сустава. Выполнено удаление избыточного фрагмента протеза при помощи высокоскоростного бора. Далее эндопротез суставной ямки установлен и фиксирован шурупами к чешуйчатой части височной кости. Затем выполнено позиционирование головки сустава в проекции суставной ямки (рис. 9). Нижняя челюсть зафиксирована в положении нормальной окклюзии. Выполнена окончательная фиксация протезов суставной ямки и мышечкового отростка нижней челюсти ВЧНС (рис. 10).

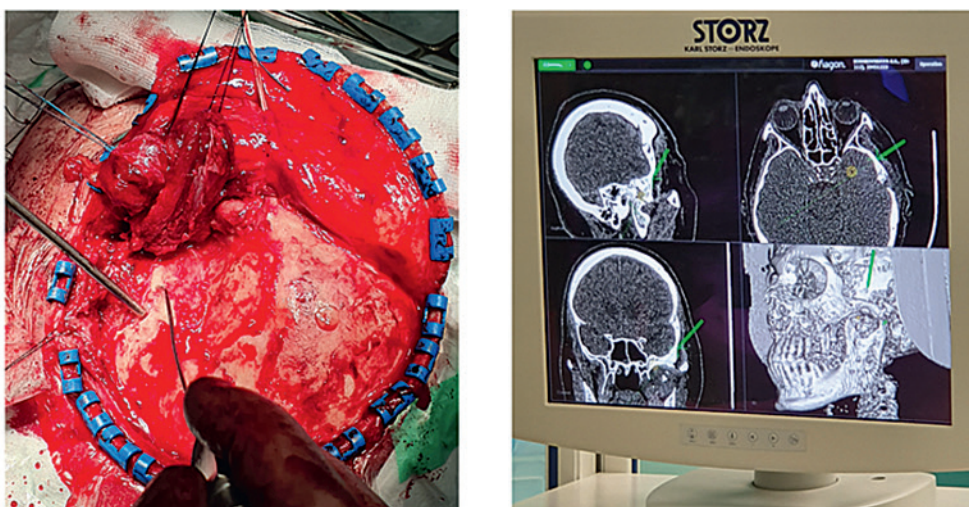


Рис. 8. Этап резекции чешуи височной кости под контролем интраоперационной навигации

Fig. 8. Stage of resection of the temporal squama under the control of intraoperative navigation

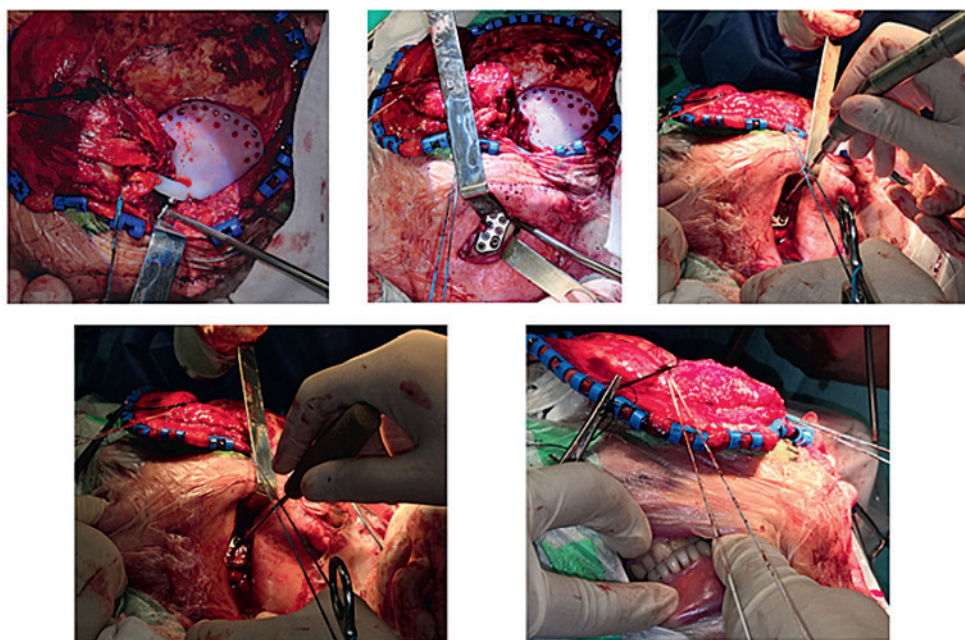


Рис. 9. Реконструктивный этап: позиционирование и фиксация протеза ВНЧС

Fig. 9. Reconstructive stage: positioning and fixation of the TMJ prosthesis

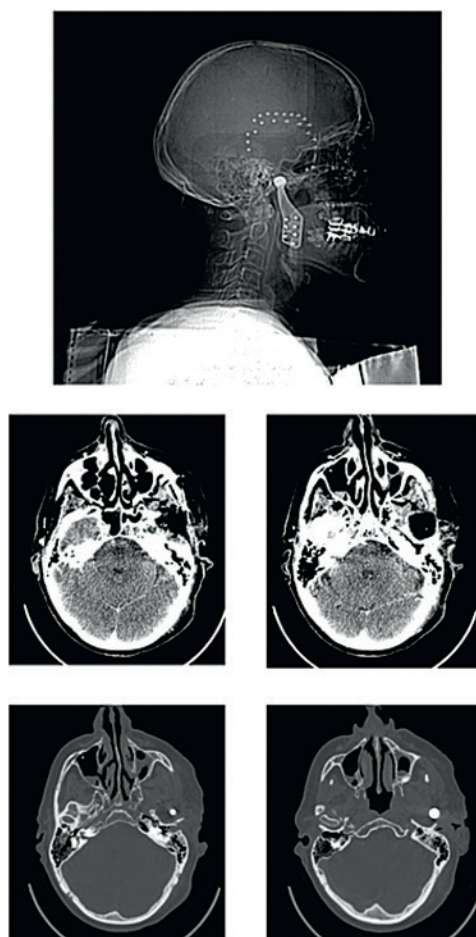


Рис. 10. КТ после оперативного вмешательства. Контроль позиционирования и фиксации протеза ВНЧС

Fig. 10. CT scan after the surgical intervention. Control of the positioning and fixation of the TMJ prosthesis

В послеоперационном периоде отмечалось ограничение открывания рта и транзитный парез лицевого нерва, которые регрессировали через 2 недели после выписки (рис. 11). Пациентка наблюдалась в течение 22 месяцев после выписки без признаков послеоперационных осложнений.



Рис. 11. Регресс послеоперационных осложнений (увеличение амплитуды открывания рта)

Fig. 11. Regression of postoperative complications (increase of the amplitude of the mouth opening)

Обсуждение

Хондрокальциноз с изолированным поражением ВЧНС – редкое заболевание, и на сегодняшний момент в литературе описано порядка 60 наблюдений. Тактика лечения зависит от выраженности симптомов и распространенности поражения по данным рентгенологических исследований. В качестве медикаментозной симптоматической терапии изолированного поражения, не выходящего за пределы суставных хрящей, применяется ацетилсалициловая кислота, гормональные противовоспалительные средства (глюкокортикостероиды), колхицин, триамцинолон, нестероидные противовоспалительные средства. Также применяется гидроксихлорохин и метотрексат [4]. Хирургический метод является предпочтительным в лечении БНПК. Артроцентез применяется для снижения давления в суставной сумке при воспалении, а также для удаления кристаллов пирофосфата из просвета сустава в случае наличия выраженных симптомов воспаления. При артроскопии определяется утолщенная синовиальная ткань серого цвета и белесоватые кристаллы пирофосфата кальция. При поражении периакулярных тканей с деструкцией костных структур «золотым» стандартом лечения является резекция очага поражения с тщательным удалением кристаллических масс. В 2012 г. Zweifel обнаружил в литературе 58 случаев хондрокальциноза ВЧНС, в 33 из которых была выполнена резекция очага поражения. При ограниченном процессе выполняется резекция суставного отростка и/или суставного диска. При более обширном поражении может потребоваться паротидэктомия, резекция суставной ямки, частичная петрозэктомия и краниотомия с удалением очага поражения на основании средней черепной ямки. При распространенных процессах на основании черепа целесообразно применять навигацию для контроля полноты удаления очага и снижения рисков повреждения критически важных анатомических структур. После резекции пациенты отмечают регресс болевого синдрома и увеличение амплитуды открывания рта. Определяющим в принятии решения о реконструкции ВЧНС после резекции является гистологическая природа опухоли. В случае злокачественного характера процесса, протезирование нецелесообразно, т.к. с определенной долей вероятности может возникнуть рецидив заболевания или продолженный рост опухоли, что может привести к изменению анатомии и геометрии полного эндопротеза ВЧНС, к невозможности проведения лучевой терапии, а в случае необходимости повторной операции протез придется удалить. Тем не менее успехи современной онкологии позволяют добиться длительной безрецидивной ремиссии, и реконструкция ВЧНС у таких пациентов приобретает необходимый смысл. У пациентов же с доброкачественными опухолями и длительной ожидаемой продолжительностью жизни, которым не проводится реконструкция ВЧНС после резекции в отдаленном послеоперационном периоде, отмечаются грубые нарушения окклюзии, приводящие к разрушению зубов и снижению качества жизни. Для предотвращения данных осложнений и в рамках органосохраняющего подхода применяется реконструкция сустава, проводимая одновременно с резекцией или в рамках второго, реконструктивно-восстановительного этапа хирургического лечения.

Описаны различные методы реконструкции ВЧНС с применением аутооттрансплантатов и персонализированных аллотрансплантатов. В последние годы описаны методы реконструкции с применением тefлоновых протезов, перемещением височного

мышечно-фасциального лоскута (silastic block). Описаны методы аутооттрансплантации головки сустава с применением фрагмента ребра или ключицы, однако сообщается о высокой вероятности местных осложнений в области забора аутооттрансплантата (болевого синдрома, инфекционные осложнения), а также о частых случаях резорбции трансплантатов, фиброза и нестабильности вновь сформированного сустава. Также следует учитывать отсутствие возможности полной анатомической конгруэнтности при данных методах реконструкции, что неизбежно ведет к нарушению окклюзии.

Следующим этапом эволюции методов протезирования ВЧНС стало применение суставных головок разных размеров, при этом выбор оптимального размера осуществлялся интраоперационно. Описан опыт применения набора Christensen для реконструкции ВЧНС. Однако чтобы добиться наибольшей анатомической конгруэнтности и наилучшего результата при протезировании ВЧНС необходимо изготовление персонализированного импланта с применением предоперационного компьютерного моделирования и проектирования. Данная методика позволяет учесть индивидуальные анатомические особенности пациента, избежать грубых нарушений окклюзии, устранить опасность осложнений, связанных с забором аутооттрансплантата.

В приведенном нами наблюдении интраоперационная навигация позволила точно оценить границы резекции, избежать повреждения экстракраниального и интрапиримидного сегментов внутренней сонной артерии, а также наиболее точно выполнить позиционирование импланта.

Заключение

Хондрокальциноз ВЧНС является редким заболеванием и требует дифференцированного подхода при выборе тактики лечения. Вовлечение в процесс суставной ямки, структур пирамиды височной кости, основания средней черепной ямки требует междисциплинарного подхода с участием нейрохирурга и челюстно-лицевого хирурга и является сложной задачей. Современные технологии компьютерного моделирования и опыт применения различных материалов для аллотрансплантации позволяют выполнить одноэтапное хирургическое лечение с резекцией и реконструкцией ВЧНС. Однако необходимы дальнейшие исследования для оценки отдаленных результатов применения персонализированных имплантов с целью оценки тканевых реакций, частоты инфекционных осложнений и миграций протезов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Barskova V.G. Diagnosis of the disease of deposition of calcium pyrophosphate crystals (pyrophosphate arthropathy). *Rheumatology* 2012;(7):350–53. [Барскова В.Г. Диагностика болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция (пирофосфатной артропатии). *Ревматология* 2012;(7):350–53 (In Russ.)].
2. Belyaeva E. A. Diseases of deposition of calcium pyrophosphate and basic calcium phosphate. *Clinical medicine and pharmacology*. 2019;5(2):2–8. [Беляева Е.А. Болезни отложения пирофосфата кальция и фосфата кальция основного. *Клиническая медицина и фармакология*. 2019;5(2):2–8 (In Russ.)].
3. Pritzker K.P., Phillips H., Luk S.C., et al. Pseudotumor of temporomandibular joint: destructive calcium pyrophosphate dihydrate arthropathy. *J. Rheum.* 1976;3(1):70–81.

4. Vladimirov S.A., Eliseev M.S. Modern strategy of treatment of the disease of deposition of calcium pyrophosphate crystals. *Scientific and practical rheumatology*. 2018;56(6):746–52. [Владимиров С.А., Елисеев М.С. Современная стратегия лечения болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(6):746–52 (In Russ.)].
5. Hollander J.L., Jessar R.A., McCarty D.J. Synovial analysis: an aid in arthritis diagnosis. *Bull. Rheum. Dis.* 1961;(12):263–64.

Поступила 30.09.22

Получены положительные рецензии 06.12.22

Принята в печать 15.12.22

Received 30.09.22

Positive reviews received 06.12.22

Accepted 15.12.22

Вклад авторов: В.В. Назаров, Р.М. Чукумов, М.В. Ильин, Ю.А. Остаев, Д.Ю. Окишин, Д.В. Рогожин, Д.С. Спиринов, В.А. Черкаев, И.В. Решетов, К.Б. Матуев — концепция и дизайн исследования. А.И. Баталов, М.Н. Тлисова, Н.Н. Линде — сбор и обработка материала. В.В. Назаров, А.П. Эктова — статистическая обработка данных. В.В. Назаров, Р.М. Чукумов, М.В. Ильин, Ю.А. Остаев, Д.Ю. Окишин, М.Н. Тлисова — написание текста. М.Н. Тлисова, Д.С. Святославов — редактирование.

Contribution of the authors: V.V. Nazarov, R.M. Chukumov, M.V. Ilyin, Ju.A. Ostae, D.Ju. Okshin, D.V. Rogozhin, D.S. Spirin, V.A. Cherekaev, I.V. Reshetov, K.B. Matuev — the concept and design of the study. A.I. Batalov, M.N. Tliso, N.N. Linde — collection and processing of the material. V.V. Nazarov, A.P. Ektova — statistical data processing. V.V. Nazarov, R.M. Chukumov, M.V. Ilyin, Ju.A. Ostae, D.Ju. Okshin, M.N. Tliso — writing the text. M.N. Tliso, D.S. Svyatoslavov — editing.

Информация об авторах:

Назаров Вячеслав Вячеславович — врач-нейрохирург ФГАУ НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко Минздрава РФ. Адрес: 125047 Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, д. 16; e-mail: VVNazarov@nsi.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5938-6548>.

Чукумов Ринат Маратович — к.м.н., врач-челюстно-лицевой хирург ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского. Адрес: 129110 Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корпус 1; e-mail: chukumov@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3999-1716>.

Ильин Максим Владимирович — врач-челюстно-лицевой хирург ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского. Адрес: 129110 Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корпус 1; e-mail: maxim711@yandex.ru.

Остаев Юрий Александрович — врач-челюстно-лицевой хирург ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского. Адрес: 129110 Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корпус 1.

Окишин Дмитрий Юрьевич — врач-челюстно-лицевой хирург ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского. Адрес: 129110 Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корпус 1/ Эктова Анастасия Павловна — врач-патологоанатом ФГБУ НИИ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава РФ. Адрес: 117997 Москва, ГСП-7, ул. Саморы Машела, д. 1; e-mail: ektozz@gmail.com.

Рогожин Дмитрий Викторович — д.м.н., врач-патологоанатом, заведующий патологоанатомическим отделением ФГБУ НМИЦ им. Н.Н. Блохина Минздрава РФ. Адрес: 115522 Москва, Каширское шоссе, д. 23; e-mail: pathol.777@mail.ru.

Линде Наталья Николаевна — врач-анестезиолог-реаниматолог ФГАУ НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко Минздрава РФ. Адрес: 125047 Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, д. 16; e-mail: hrompik.omega@gmail.com.

Баталов Артем Игоревич — к.м.н., врач-рентгенолог ФГАУ НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко Минздрава РФ. Адрес: 125047 Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, д. 16; e-mail: abatalov@nsi.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8924-7346>.

Тлисова Мария Начирова — аспирант, врач-нейрохирург ФГАУ НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко Минздрава РФ. Адрес: 125047 Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, д. 16; e-mail: Mtlisova@nsi.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3868-7664>.

Спиринов Дмитрий Сергеевич — к.м.н., врач-нейрохирург ФГАУ НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко Минздрава РФ. Адрес: 125047 Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, д. 16; e-mail: DSpirin@nsi.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8056-3190>.

Черкаев Василий Алексеевич — д.м.н., профессор, заведующий отделением краниофациальной нейрохирургии ФГАУ НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко Минздрава РФ. Адрес: 125047 Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, д. 16; e-mail: TCH@nsi.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6881-7082>.

Матуев Каспий Борисович — д.м.н., врач-нейрохирург, руководитель научно-образовательного центра ФГАУ НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко Минздрава РФ. Адрес: 125047 Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, д. 16; e-mail: KMatuev@nsi.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7725-7435>.

Святославов Дмитрий Сергеевич — к.м.н., врач-онколог ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава РФ. Адрес: 119991 Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4; e-mail: Dssvyatoslavov78@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0003-0898-8693>

Решетов Игорь Владимирович — д.м.н., профессор, академик РАН, заведующий кафедрой онкологии, радиотерапии и пластической хирургии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава РФ. Адрес: 119991 Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4; e-mail: reshetov_i_v@staff.sechenov.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0909-6278>

Information about the authors:

Vyacheslav Vyacheslavovich Nazarov — MD, Neurosurgeon at the FSAI N.N. Burdenko Scientific and Research Center for Neurosurgery, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia. Address: 16, 4th Tverskaya-Yamskaya St., Moscow, 125047; e-mail: VVNazarov@nsi.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5938-6548>.

Rinat Maratovich Chukumov — MD, Candidate of Medical Sciences, Maxillofacial Surgeon, SBHI MR Moscow Regional Clinical Research Institute named after M.F. Vladimirov, Moscow, Russia. Address: 61/2 Shchepkina St., building 1, 129110 Moscow; e-mail: chukumov@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3999-1716>.

Maxim Vladimirovich Ilyin — MD, Maxillofacial Surgeon, SBHI MR Moscow Regional Clinical Research Institute named after M.F. Vladimirov, Moscow, Russia. Address: 61/2 Shchepkina St., building 1, 129110 Moscow; e-mail: maxim711@yandex.ru.

Yury Aleksandrovich Ostae — MD, Maxillofacial Surgeon, SBHI MR Moscow Regional Clinical Research Institute named after M.F. Vladimirov, Moscow, Russia. Address: 61/2 Shchepkina St., building 1, 129110 Moscow.

Dmitry Yurievich Okshin — MD, Maxillofacial Surgeon, SBHI MR Moscow Regional Clinical Research Institute named after M.F. Vladimirov, Moscow, Russia. Address: 61/2 Shchepkina St., building 1, 129110 Moscow; e-mail: med-fack1199912 Bolshaya Pirogovskaya str. 2, bld. 4., Moscow

Anastasiya Pavlovna Ektova — MD, Pathologist, FSBI Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia. Address: 1 Samory Mashela St., 117997 Moscow, GSP-7; e-mail: ektozz@gmail.com.

Dmitry Viktorovich Rogozhin — MD, Doctor of Medical Sciences, Pathologist, Head of the Pathology Department, FSBI N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia. Address: 23 Kashirskoye shosse, Moscow, 115522; e-mail: pathol.777@mail.ru.

Natalya Nikolaevna Linde – MD, Anesthesiologist- resuscitator, FSAI N.N. Burdenko Scientific and Research Center for Neurosurgery, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia. Address: 16, 4th Tverskaya-Yamskaya St., Moscow, 125047; e-mail: hrompik.omega@gmail.com.

Artem Igorevich Batalov – MD, Candidate of Medical Sciences, Radiologist, FSAI N.N. Burdenko Scientific and Research Center for Neurosurgery, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia. Address: 16, 4th Tverskaya-Yamskaya St., Moscow, 125047, e-mail: abatalov@nsi.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8924-7346>.

Maryana Nachirovna Tlisova – MD, Postgraduate Student, Neurosurgeon, FSAI N.N. Burdenko Scientific and Research Center for Neurosurgery, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia. Address: 16, 4th Tverskaya-Yamskaya St., Moscow, 125047; e-mail: Mtlisova@nsi.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3868-7664>.

Dmitry Sergeevich Spirin – MD, Candidate of Medical Sciences, Neurosurgeon, FSAI N.N. Burdenko Scientific and Research Center for Neurosurgery, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia. Address: 16, 4th Tverskaya-Yamskaya St., Moscow, 125047; e-mail: DSpirin@nsi.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8056-3190>.

Vasily Alekseevich Cherekaev – MD, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Craniofacial Neurosurgery, FSAI N.N. Burdenko Scientific and

Research Center for Neurosurgery, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia. Address: 16, 4th Tverskaya-Yamskaya St., Moscow, 125047; e-mail: TCH@nsi.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6881-7082>.

Kaspot Borisovich Matuev – MD, Candidate of Medical Sciences, Neurosurgeon, Head of the Scientific and Educational Center, FSAI N.N. Burdenko Scientific and Research Center for Neurosurgery, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia. Address: 16, 4th Tverskaya-Yamskaya St., Moscow, 125047; e-mail: KMatuev@nsi.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7725-7435>.

Dmitry Sergeevich Svyatoslavov – MD, Candidate of Medical Sciences, Oncologist, FSAEI HE I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia. Address: 2, Bolshaya Pirogovskaya St., bld. 4, Moscow, 119991; e-mail: Dssvyatoslavov78@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0003-0898-8693>

Igor Vladimirovich Reshetov – MD, Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Oncology, Radiotherapy, and Plastic Surgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia. Address: 2, Bolshaya Pirogovskaya St., bld. 4, Moscow, 119991; e-mail: reshetov_i_v@staff.sechenov.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0909-6278>

© Team of authors, 2022 / © Коллектив авторов, 2022

Diagnostics and treatment of intraosseous myofibromas in childhood (clinical observations)

S.V. Yakovlev ¹, O.Z. Topolnitsky ¹, D.A. Lezhnev ², A.V. Zhuravleva ³,
A.P. Gurgenzadze ¹, R.N. Fedotov ¹

¹Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Ministry of Healthcare of Russia, Department of Pediatric Oral and Maxillofacial Surgery, Moscow, Russia

²Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Ministry of Healthcare of Russia, Department of Radiology, Moscow, Russia

³Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Ministry of Healthcare of Russia, Department of Pathological Anatomy, Moscow, Russia

Contacts: Fedotov Roman Nikolaevich – e-mail: serg.yak@mail.ru

Диагностика и лечение внутрикостных миофибром в детском возрасте (клинические наблюдения)

С.В. Яковлев ¹, О.З. Топольницкий ¹, Д.А. Лежнев ², А.В. Журавлева ³,
А.П. Гургенадзе ¹, Р.Н. Федотов ¹

¹ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Минздрава РФ, кафедра детской челюстно-лицевой хирургии, Москва, Россия

²ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Минздрава РФ, кафедра лучевой диагностики, Москва, Россия

³ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Минздрава РФ, кафедра патологической анатомии, Москва, Россия

Контакты: Федотов Роман Николаевич – e-mail: serg.yak@mail.ru

儿童骨内肌纤维瘤的诊断和治疗（临床观察）

S.V. Yakovlev ¹, O.Z. Topolnitsky ¹, D.A. Lezhnev ², A.V. Zhuravleva ³,
A.P. Gurgenzadze ¹, R.N. Fedotov ¹

¹Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Ministry of Healthcare of Russia, Department of Pediatric Oral and Maxillofacial Surgery, Moscow, Russia

²Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Ministry of Healthcare of Russia, Department of Radiology, Moscow, Russia

³Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Ministry of Healthcare of Russia, Department of Pathological Anatomy, Moscow, Russia

通讯作者: Fedotov Roman Nikolaevich – e-mail: serg.yak@mail.ru

Doi: 10.25792/HN.2023.11.1.54–61

Presented here are two cases, rare in children, of myofibroma involving the mandible in a 3-year-old and 15-year-old patients. The diagnosis was established only after biopsy and histopathological examination, and long-term follow-up did not reveal a relapse.

Myofibroma is a rare benign neoplasm of fusiform cells that occurs predominantly in young children. Classically these lesions are described in children younger than two years old and rarely in adults. Most of lesions are localized in the lip, buccal mucosa, and tongue. For them to occur in the jaws is very rare. These lesions are a benign fibroblast and myofibroblast proliferation containing a biphasic presentation of spindle-shaped cells surrounding a central zone of less differentiated cells focally arranged in a hemangiopericytoma like pattern. The rarity of this disease makes it difficult to diagnose for clinicians, radiation diagnosticians and histopathologists. Myofibroma has an aggressive clinical presentation and is often treated aggressively because of an inappropriate diagnosis.

Key words: mandible, myofibroma, spindle cell neoplasm

Conflicts of interest. The authors have no conflicts of interest to declare.

Funding. There was no funding for this study

For citation: Yakovlev S.V., Topolnitsky O.Z., Lezhnev D.A., Zhuravleva A.V., Gurgenzadze A.P., Fedotov R.N. **Diagnostics and treatment of intraosseous myofibromas in childhood (clinical observations).** Head and neck. Russian Journal. 2023;11(1):54–61

The authors are responsible for the originality of the data presented and the possibility of publishing illustrative material – tables, drawings, photographs of patients.

В статье представлено 2 случая редко встречающейся опухоли у детей – миофибромы нижней челюсти у 3-летнего и 15-летнего пациентов. Диагноз установлен после проведения биопсии и патогистологического исследования, а длительное динамическое наблюдение не выявило рецидива после хирургического лечения.

Миофиброма – редкое доброкачественное новообразование веретенообразных клеток, которое преимущественно встречается у детей младшего возраста. В классическом варианте эти поражения описаны у детей младше 2 лет и редко встречаются у взрослых. В большинстве случаев образование локализуется в мягких тканях губы, слизистой оболочке щеки и языка. В костной ткани челюстей эти образования встречаются очень редко. Они представляют собой доброкачественную пролиферацию фибробластов и миофибробластов, содержащую двухфазное скопление веретенообразных клеток, окружающих центральную зону менее дифференцированных клеток, фокально расположенных по типу гемангиоперицитомы. Вследствие редкости этого поражения правильная диагностика представляет трудности для врачей-клиницистов, лучевых диагностов и патогистологов. Миофиброма имеет агрессивное клиническое течение и часто подвергается радикальному лечению в виде резекции челюстей из-за неправильного диагноза.

Ключевые слова: нижняя челюсть, миофиброма, новообразование веретенообразных клеток

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки

Для цитирования: Яковлев С.В., Топольницкий О.З., Лежнев Д.А., Журавлева А.В., Гургенадзе А.П., Федотов Р.Н. Диагностика и лечение внутрикостных миофибром в детском возрасте (клинические наблюдения). *Head and neck. Голова и шея. Российский журнал.* 2023;11(1):54–61.

Авторы несут ответственность за оригинальность представленных данных и возможность публикации иллюстративного материала – таблиц, рисунков, фотографий пациентов

本文介绍了两例罕见于儿童的3岁和15岁患者下颌骨肌纤维瘤。该诊断仅在活检和组织病理学检查后确定，长期随访未发现复发。

肌纤维瘤是一种罕见的梭形细胞良性肿瘤，主要发生于幼儿。这些病变通常发生在两岁以下的儿童身上，很少发生在成人身上。大多数病变位于唇部、颊粘膜和舌部。对它们来说，发生在颌骨中是非常罕见的。这些病变是良性成纤维细胞和肌成纤维细胞增殖，包含纺锤形细胞的双相呈现，围绕着以血管外皮细胞瘤样模式局部排列的低分化细胞的中心区。这种疾病的罕见性使得临床医生、放射诊断学家和组织病理学家难以诊断。肌纤维瘤具有侵袭性的临床表现，由于诊断不当，通常会进行积极治疗。

关键词: 下颌骨、肌纤维瘤、梭形细胞瘤

利益冲突: 提交人没有需要声明的利益冲突。

基金: 这项研究没有资金。

引用: Yakovlev S.V., Topolnitsky O.Z., Lezhnev D.A., Zhuravleva A.V., Gurgenzadze A.P., Fedotov R.N. *Diagnostics and treatment of intraosseous myofibromas in childhood (clinical observations).* *Head and neck. Russian Journal.* 2023;11(1):54–61

作者对所提供数据的独创性以及发布说明性材料（表格、图纸、患者照片）的可能性负责。

Актуальность

Миофиброма – редкое доброкачественное образование из сократительных веретенообразных клеток, поражающее как мягкие ткани, так и кости у детей. Она имеет две различные клинические формы: одиночную и генерализованную [1–3]. Впервые это образование описано в 1951 г. J.O. Williams и D. Schrum [4], которые назвали поражение «врожденной фибросаркомой», впоследствии Staut после исследования фиброза у детей изменил термин на «врожденный генерализованный фиброматоз». В 1989 г. K.J. Smith и соавт. и Y. Daimaru и соавт., исследуя эти образования у взрослых пациентов, использовали термины: миофиброма и миофиброматоз. Последние термины были приняты ВОЗ для описания одиночного (миофибромы) или генерализованного (миофиброматоза) поражения доброкачественного генеза.

Точная этиология заболевания неизвестна (в большинстве публикаций сообщается о единичных клинических случаях),

однако в некоторых исследованиях сообщается о генетической природе образования и возможности наследования по аутосомно-доминантному или рецессивному типу.

Эти поражения могут встречаться в широком возрастном диапазоне, однако по мнению некоторых авторов, в 90% случаев они проявляются в возрасте до 2 лет. Одиночная форма (миофиброма) чаще всего встречается в дерме и подкожной клетчатке, в большинстве случаев поражая область головы и шеи. В костях лицевого скелета встречается редко (на нее приходится не более 2% всех случаев). Внутрикостная миофиброма челюстей является спорадической и чаще встречается на нижней челюсти [5]. Из-за своей редкости, в сочетании с неспецифическими клиническими, рентгенологическими и гистологическими признаками, часто бывает ошибочно диагностирована как злокачественное новообразование из веретенообразных клеток [6].

Цель работы: демонстрация особенностей диагностики и лечения редкого новообразования в детском возрасте – внутрикостной миофибромы нижней челюсти.



Рис. 1. Фото — внешний вид ребенка
Fig. 1. Photo — outer appearance of a child

Клинический случай 1

Пациентка П., 3 года, поступила в отделение детской челюстно-лицевой хирургии «Клинического центра челюстно-лицевой, пластической хирургии и стоматологии» Клиники ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава РФ с жалобами на асимметрию лица, на наличие безболезненной припухлости на нижней челюсти справа.

Со слов мамы, около полугода назад ребенок получил травму щечной области справа (удар), в результате чего образовалась гематома. За два месяца до обращения родители обратили внимание на припухлость угла нижней челюсти справа.

При осмотре конфигурация лица изменена за счет припухлости в области нижней челюсти справа. Кожа над образова-

нием в цвете не изменена, в складку собирается. Регионарные лимфатические узлы не увеличены. Открывание рта свободное, в полном объеме, безболезненное. Боковые движения нижней челюсти в полном объеме, безболезненные. Пальпация височно-нижнечелюстного сустава безболезненна. Видимая слизистая оболочка полости рта физиологической окраски, умеренно увлажнена. При пальпации переходной складки от зуба 8.3 до верхней трети ветви нижней челюсти определяется незначительное выбухание кортикальной пластинки, податливое при пальпации, безболезненное. Зубы интактны, не смещены, без патологической подвижности (рис. 1).

С целью уточнения характера, объема и степени распространения патологических изменений дополнительно было выполнено МСКТ-исследование (рис. 2). По результатам МСКТ: в дистальном отделе тела с переходом на нижние отделы ветви нижней челюсти справа, от уровня зуба 8.5, визуализируется многокамерное кистовидное образование с четким, достаточно ровным, местами склерозированным контуром, размерами $37,1 \times 16,8 \times 15,6$ мм, заполненное однородным содержимым плотностью около 38 НУ. Объем кости на данном уровне увеличен за счет вздутия, целостность кортикальных пластинок челюсти нарушена по всем поверхностям. По верхнему краю новообразования визуализируется канал нижнечелюстного нерва, который умеренно смещен кверху, целостность нижней стенки нарушена на протяжении 10,6 мм, просвет существенно не сужен. Форма, положение и размеры зачатков зубов 4.6, 4.7 заметно не нарушены.

На основании клинического и рентгенологического исследования был установлен предварительный диагноз: «Амелобlastома нижней челюсти справа». Фиброма и одонтогенная кератокиста рассматривались в качестве дифференциального диагноза. Учитывая характер поражения, большой объем предстоящего хирургического лечения и маленький возраст ребенка, проведена инцизионная биопсия.

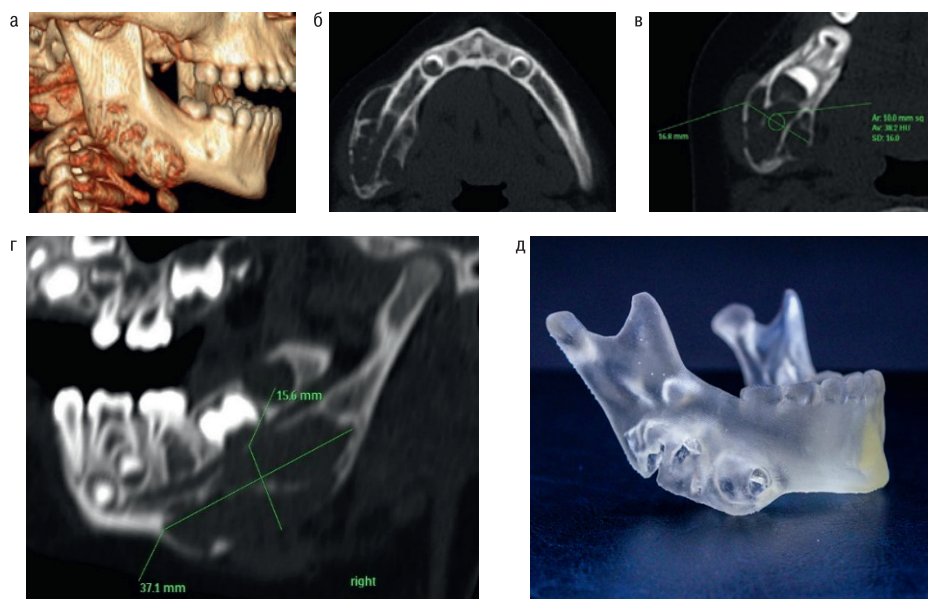


Рис. 2. МСКТ

а — 3D-реконструкция; б, в — изображения в аксиальной плоскости; г — MPR в кососагиттальной плоскости; д — стереолитографическая 3D-модель нижней челюсти.

Fig. 2. MSCT

а — 3D-reconstruction; б, в — axial view; г — MPR in oblique sagittal view; д — stereolithographic 3D mandibular model.

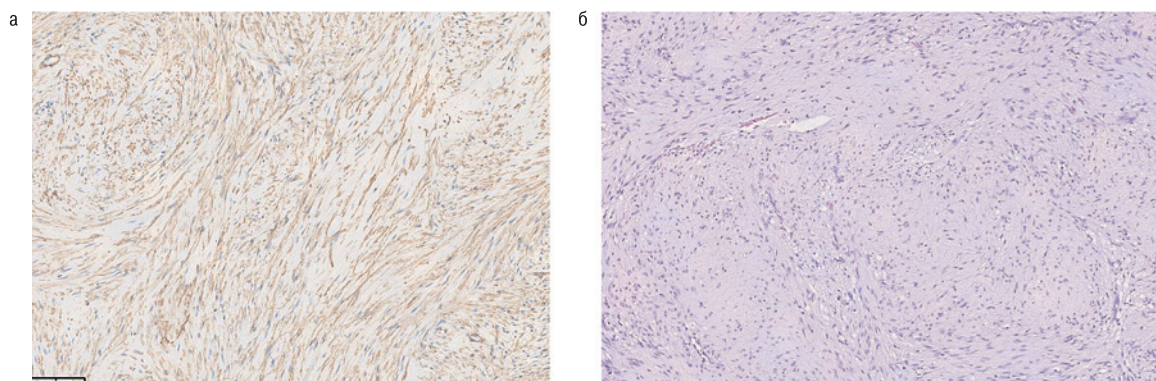


Рис. 3. Миофиброма

а – положительная экспрессия альфа гладкомышечного актина опухолевыми клетками, х100; б – в данном случае преобладание скопления дифференцированных миофибробластов, окраска гематоксилином и эозином. х100.

Fig. 3. Myofibroma

а – stain positive with alpha-smooth muscle actin, б – in case the differentiated myofibroblastic clusters predominate. H/E.

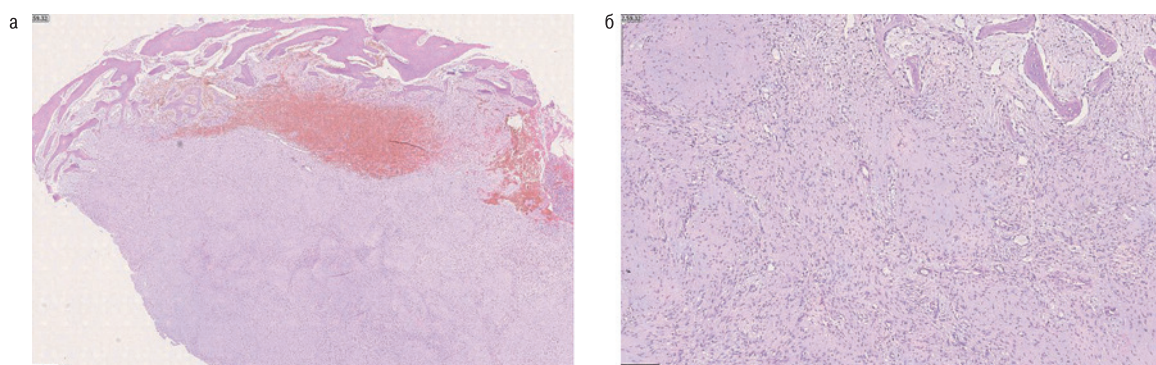


Рис. 4. Миофиброма

Преобладание скопления дифференцированных миофибробластов. Окраска гематоксилином и эозином, а – х50, б – х100.

Fig. 4. Myofibroma

The differentiated myofibroblastic clusters predominate. H/E а – х50, б – х100.

Интраоперационно визуализированы инкапсулированные опухолевые массы, кортикальная пластинка нижней челюсти частично разрушена. Заключение гистологического исследования – миофиброма нижней челюсти (рис. 3).

На основании клинической и рентгенологической картины, заключения гистологического исследования и изучения литературы принято решение о проведении операции – удаления образования в виде экскохлеации. Образование удалено в полном объеме, с сохранением непрерывности нижней челюсти и зачатков постоянных зубов. Материал также отправлен на гистологическое исследование, где сделано повторное заключение – миофиброма нижней челюсти, что еще раз подтвердило ранее поставленный диагноз (рис. 4).

Пациентка выписана на 10-е сутки после операции в удовлетворительном состоянии.

Через 6 месяцев ребенок осмотрен по алгоритму диспансерного учета. Жалоб нет. При осмотре конфигурация лица не изменена, нарушений окраски кожи не выявлено, регионарные лимфоузлы не увеличены. Рот открывается безболезненно в полном объеме, видимая слизистая оболочка полости рта физиологической окраски, умеренно увлажнена, зубы неподвижны. Проведено контрольное МСКТ-исследование (рис. 5). По нижнему контуру дистального отдела нижней челюсти справа

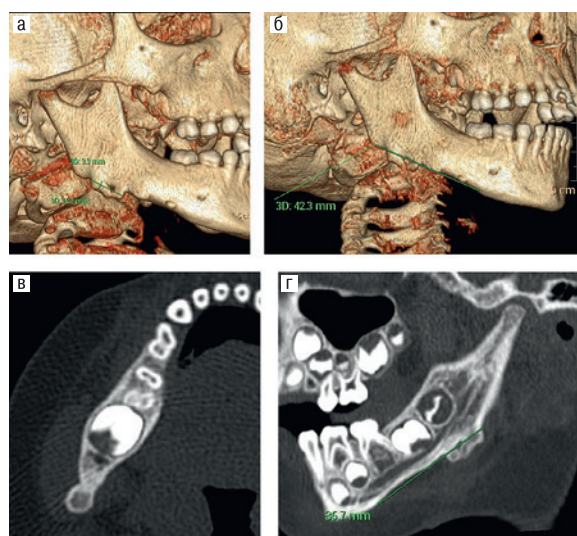


Рис. 5. МСКТ

а, б – 3D-реконструкции, в – изображение в аксиальной плоскости, г – МРР в кососагитальной плоскости.

Fig. 5. MSCT

а, б – 3D-reconstructions, в – axial view, г – MPR in oblique sagittal view.

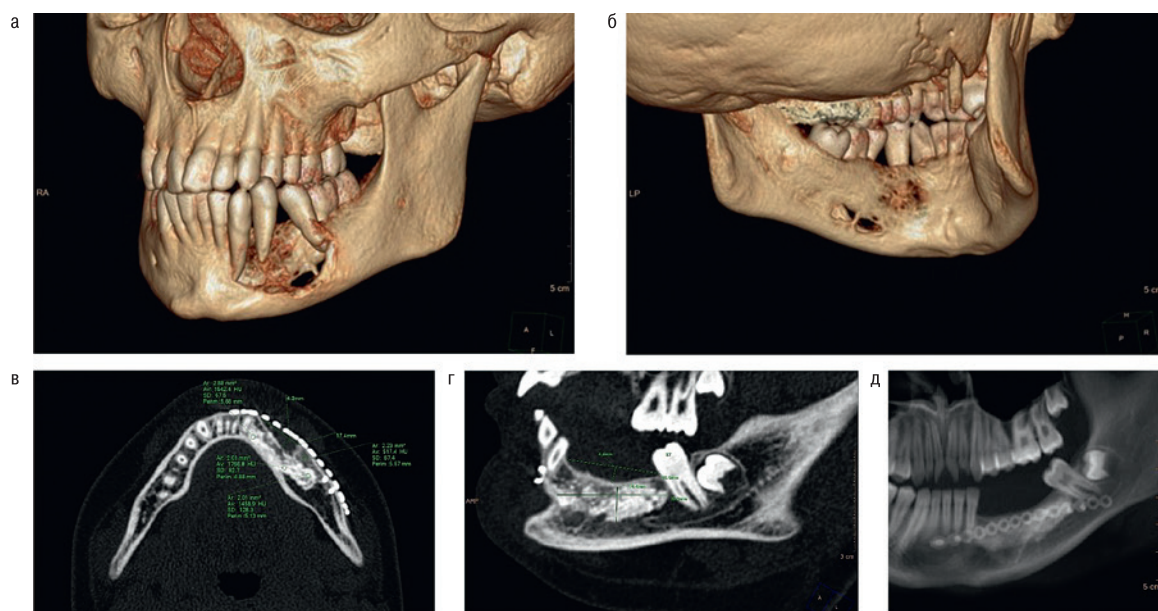


Рис. 6. МСКТ

а, б — 3D-реконструкции, в — изображение в аксиальной плоскости, г — MPR в кососагиттальной плоскости, д — фрагмент MPR (панорамная реконструкция).

Fig. 6. MSCT

а, б — 3D-reconstructions, в — axial view, г — MPR in oblique sagittal view, д — MPR fragment (panoramic reconstruction).

с переходом на нижние отделы ветви челюсти (примерно от уровня зуба 8.5 до нижней трети ветви) определяется краевой костный дефект с четкими бугристыми контурами за счет нескольких (3–4) краевых костных разрастаний. Кортикальная пластинка челюсти продолжается на зону дефекта и краевые разрастания, максимальный размер которых не превышает 12,3 мм, периостальная реакция отсутствует, подлежащая костная ткань имеет нормальную структуру, дополнительные включения и образования отсутствуют, положение временных зубов и зачатков постоянных зубов не изменено.

По результатам комплексного обследования на данный момент можно говорить о полном выздоровлении ребенка и восстановлении структуры нижней челюсти, что свидетельствует о правильно выбранной тактике хирургического лечения.

Клинический случай 2

Пациент Д., 15 лет, поступил в отделение детской челюстно-лицевой хирургии «Клинического центра челюстно-лицевой, пластической хирургии и стоматологии» Клиники ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава РФ с жалобами на наличие безболезненной припухлости в области нижней челюсти слева.

Со слов родителей, 4 месяца назад обратили внимание на припухлость нижней челюсти слева, месяц назад образование резко начало увеличиваться в размерах. Ни родители, ни ребенок не сообщили о какой-либо травме в области нижней челюсти, но ребенок профессионально занимается футболом, т.е. полностью исключить травму нельзя. Пораженных кариозным процессом зубов также не выявлено.

При осмотре конфигурация лица не изменена. Кожа над образованием в цвете не изменена, в складку собирается. Регионарные лимфатические узлы не увеличены. Открывание рта свободное, в полном объеме, безболезненное. Боковые движения нижней челюсти в полном объеме, безболезненные.

Пальпация височно-нижнечелюстного сустава безболезненна. При пальпации в области нижней челюсти справа по переходной складке от зуба 3.4 до верхней трети ветви нижней челюсти определяется незначительное выбухание кортикальной пластинки, безболезненное. В области зубов 3.4–3.7 визуализируются гипертрофические разрастания слизистой ярко-красного цвета. Зубы интактны, не смещены, без патологической подвижности.

С целью уточнения характера, объема и степени распространенности патологических изменений дополнительно выполнено МСКТ-исследование (рис. 6). Исследование выполнено в спиральном режиме сканирования без контрастного усиления, с закрытым ртом, с последующей реконструкцией изображений. Объем кости в переднебоковом отделе тела нижней челюсти слева на уровне зубов 3.3–3.6 увеличен за счет вздутия (преимущественно в вестибулярном направлении). Целостность вестибулярной и оральной кортикальных пластинок нарушена с образованием разнокалиберных дефектов, периостальная реакция отсутствует. Положение зубов 3.4, 3.5 нарушено за счет вестибулярной дислокации и дивергенции коронок и конвергенции корней. В переднебоковом отделе тела нижней челюсти слева на уровне зубов 3.3–3.6 имеется кистовидное образование общими размерами 42,8х23,5х15,6 мм с нечеткими, неровными контурами, неоднородным мягкотканым содержимым, плотностью 32–58 HU, имеющим мелкие более плотные включения (224–440 HU). Образование нарушает целостность канала нижнечелюстного нерва, стенки которого разрушены на протяжении не менее 25,0 мм, корни зубов 3.3–3.6 погружены в патологический участок, целостность их не нарушена.

На основании данных исследований поставлен предварительный диагноз: «Амелобластома нижней челюсти слева». Фиброма и фибросаркома рассматривались в качестве дифференциального диагноза. Учитывая возможный злокачественный характер поражения, большой объем предстоящего хирургического лечения принято решение о проведении инцизионной биопсии.

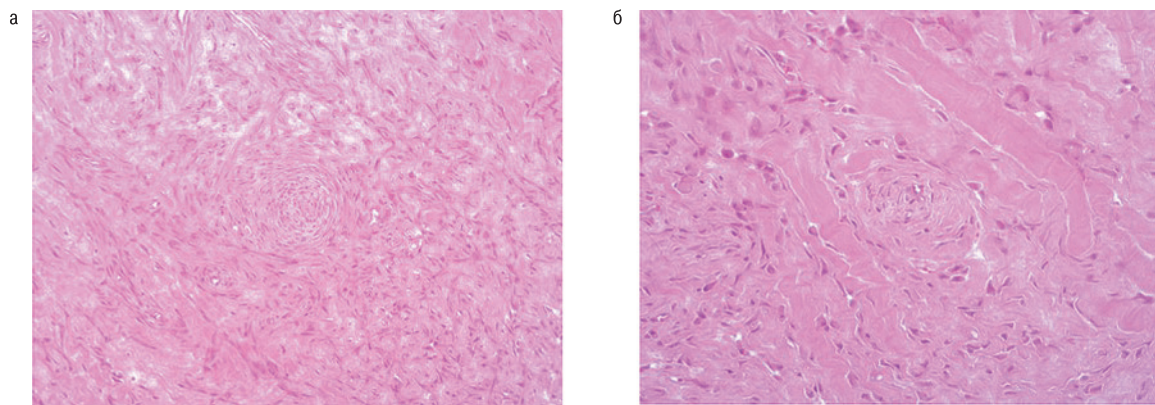


Рис. 7. Миофиброма

а — окраска гематоксилином и эозином. x100. б — окраска гематоксилином и эозином. x 200.

Fig. 7. Myofibroma

H/E. A — x100, b — x200.

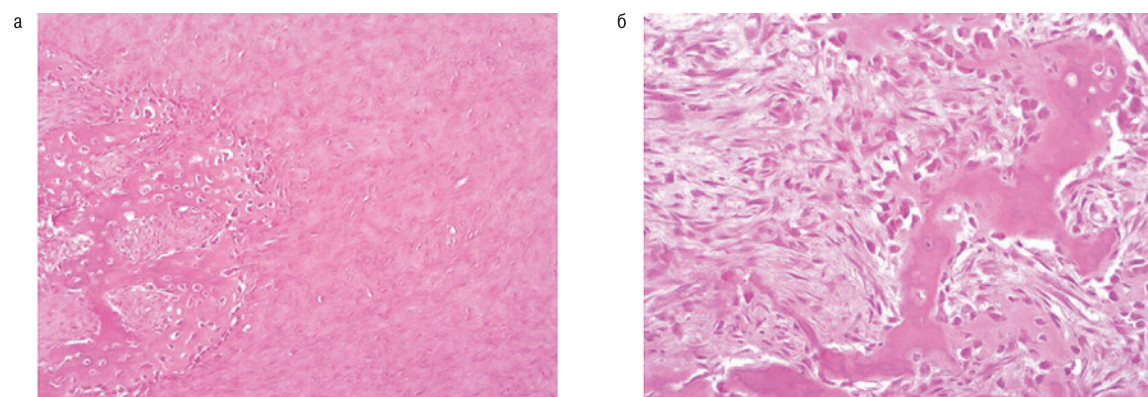


Рис. 8. Миофиброма

а — окраска гематоксилином и эозином. x100. б — окраска гематоксилином и эозином. x 200.

Fig. 8 Myofibroma

H/E. A — x100, b — x200.

Интраоперационно визуализировано ограниченное аваскулярное образование, макроскопически больше похожее на фиброму. Кортикальная пластинка нижней челюсти с язычной поверхности частично разрушена. Материал отправлен на морфологическое исследование (рис. 7). Заключение гистологии: в ткани опухоли преобладают дифференцированные миофибробласты, формирующие гнездовые структуры, разделенные коллагеновыми волокнами.

Основываясь на клинической и рентгенологической картине, заключении гистологического исследования поставлен диагноз «миофиброма нижней челюсти». Принято решение о проведении операции — удаление образования в виде экскохлеации. Образование было удалено в полном объеме с удалением зубов 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, с сохранением непрерывности нижней челюсти, с замещением дефекта комбинированным аутоотрансплантатом с остеопластическим материалом и укреплением титановой пластиной. Материал также отправлен на гистологическое исследование, повторное заключение — миофиброма нижней челюсти (рис. 8). По описанию гистологического исследования опухоль состоит из зрелого миофибробластного компонента, располагается в костной ткани и частично резорбирует ее.

Через 6 месяцев и год ребенок осмотрен по алгоритму диспансерного учета. Жалоб нет. При осмотре конфигурация лица не изменена, нарушений окраски кожи не выявлено, регионарные лимфоузлы не увеличены. Рот открывается безболезненно

в полном объеме, видимая слизистая оболочка полости рта физиологической окраски, умеренно увлажнена. Проведено контрольное МСКТ-исследование (рис. 9), на котором видны последствия экскохлеации опухоли с замещением дефекта костно-пластическим материалом. Переднебоковой отдел нижней челюсти слева деформирован, присутствует краевой дефект альвеолярного края, переходящий на вестибулярную поверхность, на которой расположена фиксирующая 14-звеньевая титановая пластина с 4 винтами. Значимые дефекты и деформации оральной кортикальной пластинки и периостальная реакция по поверхностям челюсти отсутствуют. Зубы 3.3–3.6 отсутствуют, ментальное отверстие значимо не дислоцировано, просвет несколько сужен. Кистовидное образование в переднебоковом отделе тела нижней челюсти слева на уровне зубов 3.3–3.6 отсутствует. В данной зоне определяется послеоперационный дефект альвеолярного края с переходом на вестибулярную поверхность, размерами 23,6x4,3x4,4 мм, имеющий четкие, достаточно ровные, склерозированные контуры. Внутрикостно на данном участке определяется полностью консолидированный с окружающей костной тканью конгломерат остеопластического материала, плотностью 1458–1766 HU, размерами 33,3x6,6x10,4 мм. Ход канала нижнечелюстного нерва изменен, в проксимальном отделе он смещен вестибулярно, раздваивается, целостность стенок восстановлена, просвет незначительно сужен.

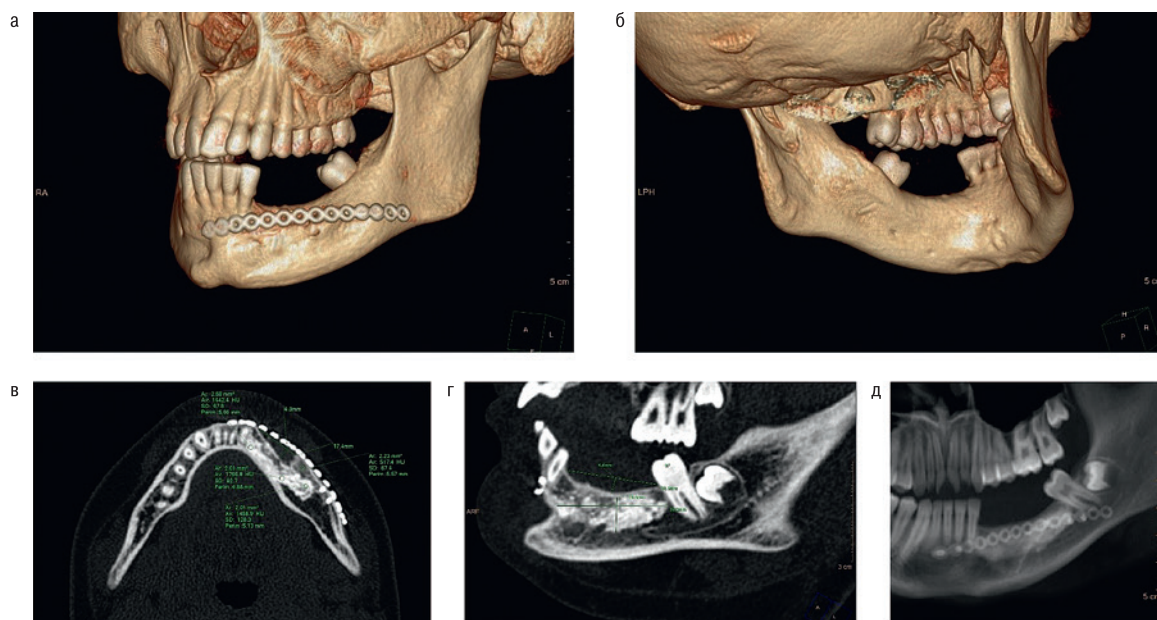


Рис. 9. МСКТ

а, б — 3D реконструкции, в — изображение в аксиальной плоскости, г — MPR в кососагиттальной плоскости, д — фрагмент MPR (панорамная реконструкция).

Fig. 9. MSCT

а, б — 3D-reconstructions, в — axial view, г — MPR in oblique sagittal view, д — MPR fragment (panoramic reconstruction).

Пациенту изготовлен съемный замещающий пластинчатый протез. В дальнейшем планируется проведение костной пластики аутотрансплантатом с целью увеличения объема кости для замещения дефекта зубного ряда несъемной конструкцией на имплантатах.

Обсуждение

Миофиброма нижней челюсти представляет собой редкое новообразование веретенообразных клеток, состоящее из миофибробластов, клеток с характеристиками, промежуточными между гладкими мышцами, фибробластами и недифференцированными клетками.

Многие авторы предполагают, что опухоль наследуется по аутосомно-доминантному [11] или аутосомно-рецессивному признаку [12]. Поскольку поражение представлено доброкачественной пролиферацией миофибробластов (считается, что эти клетки играют важную роль в заживлении раны), то предполагается, что травма приводит к пролиферации миофибробластов в пораженной области.

У детей может встречаться внутрикостная миофиброма с преобладающим поражением нижней челюсти, что подтверждается представленными клиническими наблюдениями. Миофиброма нижней челюсти обычно диагностируется у детей в первое десятилетие жизни (средний возраст 6 лет), при этом с определенным преобладанием у мальчиков 2,3:1. [2]. Дистальные отделы нижней челюсти поражаются чаще, чем фронтальный отдел [2]. Внутрикостная миофиброма обычно проявляется как бессимптомная припухлость, вызывающая асимметрию лица, в редких случаях вызывающая ограничение открывания рта и парестезию чувствительных нервов [2, 3]. Иногда поражается слизистая оболочка полости рта в результате перфорации кортикальной пластинки цент-

ральной опухоли, что мы наблюдали во втором клиническом случае.

Длительность заболевания трудно оценить, срок обнаружения варьируется от нескольких месяцев до нескольких лет, бессимптомное течение продлевает срок выявления поражения. Отсутствие симптомов затрудняет правильную диагностику.

Рентгенологическим признаком миофибромы нижней челюсти является очаг разрежения костной ткани, чаще однокамерный (70%) с четко выраженными границами (67%), сопровождающийся истончением и/или перфорацией кортикальных пластинок челюсти.

На основании рентгенологических особенностей, скудной клинической картины наряду с молодым возрастом пациентов дифференциальную диагностику необходимо проводить с амелобластомой, гигантоклеточной опухолью, кератокистой и одонтогенной фибромой. Более того, даже фибросаркома и саркома Юинга могут рассматриваться в дифференциальном диагнозе при агрессивном течении процесса.

Гистологически переплетение пучков веретенообразных клеток с заостренными и тупоконечными ядрами и эозинофильной цитоплазмой предполагает дифференцировку гладких мышц и фибробластов. Обычно наблюдается двухфазный или зональный рисунок, состоящий из узловых пучков веретенообразных клеток, окружающих клеточные зоны недифференцированных клеток с небольшими круглыми базофильными ядрами. Последние демонстрируют разбросанные нормальные митотические фигуры и организованы в центральные сосудистые гемангиоперицитомы.

По данным литературы, в хирургическом лечении миофибромы нижней челюсти чаще применялось удаление образования в виде экскохлеации (75%). Только в нескольких случаях (25%) при обширном и деструктивном поражении челюсти было проведено оперативное лечение в виде сегментарной резекции нижней

челюсти, что требует дополнительных реконструктивных операций в дальнейшем [3, 6] и тяжелее переносится пациентами, что, конечно, влияет на функциональное, эстетическое и психологическое состояние. С учетом того, что ни одно из зарегистрированных поражений не рецидивировало, экскохлеация является методом выбора при хирургическом лечении миофибром нижней челюсти у детей.

Заключение

Миофиброма челюстных костей – опухоль, характерная для детского и подросткового возраста с преимущественной локализацией в нижней челюсти. Рентгенологически – это обычно однокамерный очаг разрежения костной ткани, с четко очерченными границами и нарушением целостности кортикальной пластинки челюсти. Низкая скорость роста и тенденция к истончению кортикальных пластинок имитируют поведение одонтогенных опухолей и опухолеподобных поражений. Клинически и микроскопически миофиброма может быть ошибочно принята за иную доброкачественную опухоль (амелобластома, гигантоклеточная опухоль, кератокиста), агрессивное пограничное повреждение (десмопластическая фиброма) или даже за злокачественную опухоль веретенообразных клеток (фибросаркома). Методом выбора в хирургическом лечении миофибромы является экскохлеация опухоли.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Abramowicz S., Simon L.E., Kozakewich H.P., et al. Myofibromas of the jaws in children. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 2012;70(8):1880–4. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2011.09.029>.
2. Cunha J.L.S., Rodrigues-Fernandes C.I., Soares C.D., et al. Aggressive intraosseous myofibroma of the maxilla: report of a rare case and literature review. *Head Neck Pathol.* 2021;15(1):303–10. <https://doi.org/10.1007/s12105-020-01162-y>.
3. Dhupar A., Carvalho K., Sawant P., et al. Children (Basel). Solitary intra-osseous myofibroma of the jaw: a case report and review of literature. 2017;4(10):91. <https://doi.org/10.3390/children4100091>.
4. Lee Y.M., Son S.M., Kim K.W., Lee O.J. Solitary myofibroma of the adult mandible: a case report and review of literature. *Korean J. Pathol.* 2014;48(4):307–10. <https://doi.org/10.4132/KoreanJPathol.2014.48.4.307>.
5. Shemesh S., Kosashvili Y., Sidon E., et al. Solitary intraosseous myofibroma of the tibia in an adult patient: a case report. *J. Bone Oncol.* 2014;3(3–4):80–3. <https://doi.org/10.1016/j.jbo.2014.06.002>.
6. Tanaka Y., Yamada H., Saito T., et al. Solitary myofibroma of the mandible in an adult with magnetic resonance imaging and positron emission tomography findings: a case report. *World J. Surg. Oncol.* 2014;12:69. <https://doi.org/10.1186/1477-7819-12-69>.
7. Tsuchie H., Bianchi G., Gambarotti M., Donati D.M. Solitary intraosseous myofibroma of the ilium in an adult patient: A Case Report and literature review. *J. Orthop. Sci.* 2020;25(4):729–33. <https://doi.org/10.1016/j.jos.2017.10.010>.
8. Urs A.B., Mohanty S., Arora S., et al. Pediatric Solitary intraosseous myofibroma of the Mandible. *J. Dent. Child. (Chic)*. 2014;81(1):42–6. PMID: 24709433.
9. Williams J.O., Schrum D. Congenital fibrosarcoma; report of a case in a newborn infant. *AMA. Arch. Pathol.* 1951;51(5):548–52. PMID: 14818531.

Поступила 06.09.21

Получены положительные рецензии 20.10.22

Принята в печать 25.10.22

Received 06.09.21

Positive reviews received 20.10.22

Accepted 25.10.22

Информация об авторах:

Яковлев Сергей Васильевич – к.м.н., доцент кафедры детской челюстно-лицевой хирургии ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Минздрава РФ. Адрес: 127206 Москва, ул. Вучетича, д. 9а; e-mail: serg.yak@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2502-8552>.

Топольницкий Орест Зиновьевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой детской челюстно-лицевой хирургии ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Минздрава РФ. Адрес: 127206 Москва, ул. Вучетича, д. 9а; e-mail: profptopol@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3896-3756>.

Лежнев Дмитрий Анатольевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Минздрава РФ. Адрес: 127206 Москва, ул. Вучетича, д. 9а; e-mail: lezhnevdm@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7163-2553>.

Журавлева Анна Владимировна – ассистент кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Минздрава РФ. Адрес: 127473 Москва, ул. Делегатская, д.20. стр. 1; e-mail: Zhuravleva_a.v@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9655-9383>.

Гуренадзе Анна Панаевна – к.м.н., доцент кафедры детской челюстно-лицевой хирургии ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Минздрава РФ. Адрес: 127206 Москва, ул. Вучетича, д. 9а; e-mail: @gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7296-5800>.

Федотов Роман Николаевич – к.м.н., доцент кафедры детской челюстно-лицевой хирургии ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Минздрава РФ. Адрес: 127206 Москва, ул. Вучетича, д. 9а; e-mail: serg.yak@mail.ru.

Information about the authors:

Yakovlev Sergey Vasilyevich – Ph. D., Department of Children Maxillo-Facial Surgery, Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Ministry of Healthcare of Russia.

Address: 127206 Moscow, 9a, ul. Vucheticha; e-mail: serg.yak@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2502-8552>.

Topolnitsky Orest Zinovievich – M.D. Med., Professor, Head of Department of Children Maxillo-Facial Surgery, Dentistry named after A. I. Evdokimov, Ministry of Healthcare of Russia. Address: 127206 Moscow, 9a, ul. Vucheticha; e-mail: profptopol@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3896-3756>.

Lezhnev Dmitriy Anatol'evich – M.D. Med., Professor, Head of Department of Radiology, Dentistry named after A.I. Evdokimov, Ministry of Healthcare of Russia. Address: 127206 Moscow, 9a, ul. Vucheticha; e-mail: lezhn.u. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7163-2553>.

Zhuravleva Anna Vladimirovna – Assistant, Department of Pathological Anatomy of A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry MoH of Russian Federation. Address: 127473 Moscow, 20/1 Delegatskaya street; e-mail: Zhuravleva_a.v@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9655-9383>.

Gurgenadze Anna Panaytovna – Ph. D., Department of Children Maxillo-Facial Surgery, Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A. I. Evdokimov, Ministry of Healthcare of Russia. Address: 127206 Moscow, 9a, ul. Vucheticha. e-mail: @gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7296-5800>.

Fedotov Roman – Ph. D., Department of Children Maxillo-Facial Surgery, Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Ministry of Healthcare of Russia. Address: 127206 Moscow, 9a, ul. Vucheticha; e-mail: serg.yak@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org>.

© Team of authors, 2022 / © Коллектив авторов, 2022

Human papillomavirus and upper respiratory diseases: head and neck cancer and respiratory papillomatosis

S.V. Vinokurova, A.N. Katargin

Research Institute of Carcinogenesis, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia
Contacts: Svetlana Vladimirovna Vinokurova – e-mail: s.vinokurova@ronc.ru

Вирус папилломы человека и заболевания верхних дыхательных путей: рак головы и шеи и респираторный папилломатоз

С.В. Винокурова, А.Н. Катаргин

НИИ канцерогенеза ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава РФ, Москва, Россия
Контакты: Винокурова Светлана Владимировна – e-mail: s.vinokurova@ronc.ru

人乳头瘤病毒与上呼吸道疾病：头颈部癌症和呼吸道乳头状瘤病

S.V. Vinokurova, A.N. Katargin

Research Institute of Carcinogenesis, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia
通讯作者: Svetlana Vladimirovna Vinokurova — e-mail: s.vinokurova@ronc.ru

Doi: 10.25792/HN.2023.11.1.62–73

Human papillomaviruses (HPV) are epitheliotropic viruses that affect the cutaneous and mucosal epithelium of the genitals and oral cavity. High-risk HPV (HPV type 16, 18, etc.) infection induces the development of cervical cancer, anogenital carcinomas, and a large proportion of head and neck squamous cell carcinomas. Low-risk HPVs, mainly HPV types 6 and 11, cause benign lesions, such as exophytic condyloma of the anogenital tract, as well as inverted papilloma of the nasal cavity and paranasal sinuses, laryngeal papillomatosis, which also have the potential for malignant transformation in a long-term recurrent course. Head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) is the main histological subtype of head and neck cancer and one of the most common types of cancer worldwide. The main risk factors for the development of head and neck cancer are alcohol and tobacco consumption, as well as high-risk HPV infection. In recent decades, there has been a downward trend in the incidence of the HNSCC associated with smoking, but an increase in HPV-induced tumors in younger adults. Despite significant advances in diagnostics and modern clinical oncology, head and neck cancer mortality has not declined for several decades. One of the effective methods of combating viral infection is vaccine prevention. Currently available vaccines against HPV 6, 11, 16, 18, and other high-risk HPVs are widely used to prevent HPV-associated malignant and benign lesions according to the registered indications for use in both males and females.

Keywords: human papillomaviruses, head and neck cancer, oropharyngeal cancer, respiratory papillomatosis, prophylactic vaccination

Conflicts of interest. The authors have no conflicts of interest to declare.

Funding. There was no funding for this study

For citation: Vinokurova S.V., Katargin A.N. Human papillomavirus and upper respiratory diseases: head and neck cancer and respiratory papillomatosis. *Head and neck. Russian Journal.* 2023;11(1):62–73

The authors are responsible for the originality of the data presented and the possibility of publishing illustrative material – tables, drawings, photographs of patients.

Вирусы папилломы человека (ВПЧ) относятся к эпителиотропным вирусам, которые поражают кожный и слизистый эпителий половых органов и ротовой полости. ВПЧ высокого канцерогенного риска (ВПЧ типа 16, 18 и др.) являются этиологическим фактором развития злокачественных опухолей шейки матки, карцином аногенитального тракта и значительной части плоскоклеточных карцином различных отделов головы и шеи. ВПЧ низкого онкогенного риска, главным образом, ВПЧ 6 и 11 типов, вызывают доброкачественные поражения, такие как экзофитные кондиломы аногенитального тракта, а также инвертированные папилломы полости носа и околоносовых пазух, папилломатоз гортани, которые при длительном рецидивирующем течении также обладают потенциалом злокачественной трансформации. Плоскоклеточные карциномы головы и шеи (ПКГШ) являются основным гистологическим подтипом опухолей головы и шеи и одним из самых распространенных форм рака во всем мире. Основными факторами риска развития опухолей

головы и шеи являются употребление алкоголя и табака, а также инфекция ВПЧ высокого канцерогенного риска. В последние десятилетия отмечается тенденция снижения заболеваемости ПКГШ, связанных с курением, но при этом возрастает число ВПЧ-индуцированных опухолей у людей более молодого возраста. Несмотря на значительные достижения в диагностике и современной клинической онкологии, смертность от злокачественных новообразований головы и шеи не снижается уже на протяжении нескольких десятилетий. Одним из эффективных методов борьбы с вирусной инфекцией является вакцинопрофилактика. Существующие на сегодняшний день вакцины против ВПЧ 6, 11, 16, 18 и других высокоонкогенных ВПЧ получили широкое распространение в качестве средства профилактики ВПЧ-ассоциированных злокачественных и доброкачественных поражений в соответствии с зарегистрированными показаниями к применению, как у женщин, так и у мужчин.

Ключевые слова: вирусы папилломы человека, рак головы и шеи, рак ротоглотки, респираторный папилломатоз, профилактическая вакцинация

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки

Для цитирования: Винокурова С.В., Катаргин А.Н. Вирус папилломы человека и заболевания верхних дыхательных путей: рак головы и шеи и респираторный папилломатоз. Head and neck. Голова и шея. Российский журнал. 2023;11(1):62–73.

Авторы несут ответственность за оригинальность представленных данных и возможность публикации иллюстративного материала – таблиц, рисунков, фотографий пациентов

Человеческий папилломавирус (HPV) – это вирус, который может повлиять на кожу и слизистые оболочки. Высокий риск HPV (HPV 16-типа, 18-типа и др.) может вызвать рак шейки матки, рак анального канала и большинство случаев плоскоклеточного рака головы и шеи. Низкий риск HPV, в основном 6-типа и 11-типа, может вызвать доброкачественные заболевания, такие как остроконечные кондиломы, а также доброкачественные опухоли глотки и гортани. Эти заболевания могут повторяться, но также могут превратиться в рак. Рак головы и шеи (HNSCC) – это основной тип рака головы и шеи.

Основными факторами риска развития рака головы и шеи являются употребление алкоголя и табака, а также высокая нагрузка HPV. В последние десятилетия, несмотря на снижение распространенности курения, заболеваемость раком головы и шеи продолжает расти. Несмотря на то, что в последние десятилетия в диагностике и лечении рака головы и шеи取得了重大进展, но смертность от этого заболевания не снижается. Вакцинация – это один из эффективных методов профилактики вирусных инфекций. В настоящее время существуют вакцины против HPV 6, 11, 16, 18 и других высокоонкогенных HPV, которые широко используются для профилактики HPV-ассоциированных злокачественных и доброкачественных заболеваний, как у женщин, так и у мужчин.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, рак головы и шеи, рак ротоглотки, респираторный папилломатоз, профилактическая вакцинация

Конфликт интересов: Автор не имеет конфликта интересов.

Финансирование: Эта работа не была спонсирована.

Для цитирования: Винокурова С.В., Катаргин А.Н. Вирус папилломы человека и заболевания верхних дыхательных путей: рак головы и шеи и респираторный папилломатоз. Head and neck. Russian Journal. 2023;11(1):62–73

Авторы несут ответственность за оригинальность представленных данных и возможность публикации иллюстративного материала – таблиц, рисунков, фотографий пациентов

Введение

Рак головы и шеи, или плоскоклеточная карцинома головы и шеи (ПКГШ), включает в себя группу злокачественных опухолей, которые поражают слизистые оболочки в различных анатомических участках верхних дыхательных путей, включая полость рта, носоглотку и околоносовые пазухи, ротоглотку и гортань.

ПКГШ является седьмым по распространенности раком во всем мире, при этом ежегодно на долю этих злокачественных новообразований (ЗНО) приходится более 887 659 новых случаев заболевания и более 453 307 смертей [1]. Основными факторами риска развития этих опухолей являются употребление табака и алкоголя, однако в последние несколько десятилетий вирусы папилломы человека стали новым важным фактором риска развития ПКГШ, особенно для плоскоклеточной карциномы ротоглотки, что позволило выделить новый подтип вирус-ассоциированных опухолей, отличный от ВПЧ-отрицательных ПКГШ.

Заболеваемость ПКГШ зависит от анатомической области головы и шеи и географического региона. Например, рак полости рта и рак гортани являются наиболее распространенными ПКГШ во всем мире, а показатели заболеваемости и смертности выше в развитых странах [1]. ПКГШ чаще встречается у мужчин, чем у женщин, соотношение заболеваемости примерно равно 3:1 и, как правило, выявляется в возрасте 50–70 лет [2, 3]. В последние десятилетия наблюдается рост заболеваемости плоскоклеточной карциномой ротовой полости и основания языка у более молодых пациентов без традиционных факторов риска, таких как употребление алкоголя или табака [4], что отчасти может быть связано с резким всплеском частоты ВПЧ-ассоциированной плоскоклеточной карциномы ротоглотки [5]. Кроме рака ротоглотки ВПЧ-инфекция также связана с небольшим числом других локализаций ПКГШ. Данные по этому вопросу весьма противоречивы, в основном из-за недостаточной детализации анатомической локализации опухоли и

различных методов выявления ВПЧ. Средние показатели частоты ВПЧ-положительных опухолей других областей головы и шеи, таких как гортань и полость рта, в целом ниже, чем при опухолях ротоглотки [6]. Так, на долю плоскоклеточной карциномы полости рта, вызванной ВПЧ, приходится всего 3,9% случаев, в отличие от 47% случаев плоскоклеточной карциномы миндалин, которые связывают с ВПЧ [7]. Папилломатоз гортани (ПГ) является одним из наиболее распространенных доброкачественных поражений верхних отделов дыхательных путей, встречающихся как у детей первых лет жизни, так и взрослых. Несмотря на то что ПГ в 90% случаев этиологически связан с инфекцией ВПЧ низкого канцерогенного риска, преимущественно ВПЧ 6 и 11 [8], он имеет тенденцию к озлокачествлению в 2–10% случаев, особенно при рецидивирующем течении заболевания [9, 10].

Другие вирусы, такие как вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ) и полиомавирусы, также играют патогенную роль в развитии некоторых редких типов ПКГШ, иногда совместно с ВПЧ. Однако ВПЧ-ассоциированные карциномы ПКГШ представляют собой отдельную многочисленную группу опухолей, отличающуюся по молекулярно-биологическим и клиническим характеристикам от ВПЧ-отрицательных ЗНО головы и шеи. Следует отметить, что во всем мире заболеваемость ПКГШ за последнее десятилетие выросла на 36,5% [1, 11], при этом число ВПЧ-ассоциированных опухолей растет и по прогнозам будет продолжать увеличиваться.

Для всех отделов головы и шеи доля ВПЧ 16/18-ассоциированных опухолей составляет около 84,9%, а для основных типов ВПЧ (6/11/16/18 и др) в совокупности – 89,7% [12], и поэтому ожидается, что вирус-положительные ПКГШ можно предотвратить профилактической вакцинацией против ВПЧ

Роль ВПЧ в развитии ЗНО головы и шеи

Онкогенная роль ВПЧ была впервые выявлена 40 лет назад благодаря работам будущего Нобелевского лауреата, профессора Х. Хаузена, который предположил связь между вирусом и возникновением рака шейки матки [13]. Более поздние исследования подтвердили этиологическую роль нескольких типов ВПЧ в развитии рака шейки матки и других эпителиальных опухолей [14, 15]. Доказательства причинно-следственной связи между ВПЧ и некоторыми видами рака головы и шеи были впервые представлены M.L. Gillison и соавт. в 2000 г. [16]. В этих исследованиях убедительно показано наличие вирусной ДНК в ядрах опухолевых клеток и выявлены морфологические и генетические особенности вирус-ассоциированного рака.

ВПЧ – это гетерогенная группа ДНК-содержащих вирусов, относящихся к семейству *Papillomaviridae*. ВПЧ относятся к эпителиотропным вирусам и инфицируют базальные клетки плоскоклеточного эпителия кожных или слизистых покровов ротовой и генитальной областей. В связи с этим их подразделяют на кожные и мукозальные ВПЧ. Из 205 типов ВПЧ около 40 инфицируют слизистый эпителий генитального тракта и эпителий различных анатомических участков верхних дыхательных путей [17–19]. По степени риска развития онкологических заболеваний их подразделяют на 2 основные группы: высокого и низкого канцерогенного риска. К группе высокого риска относят ВПЧ 16-го, 18, 31, 33, 34, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68 и 70-го типов, к ВПЧ низкого риска – 6-го, 11, 42, 43 и 44-го типов [15]. Среди ВПЧ высокого риска 16-й тип представляет собой наиболее распространенную ВПЧ-инфекцию как при раке шейки матки, так и при карциномах различных анатомических

участков головы и шеи, в то время как ВПЧ низкого риска 6/11 связаны с доброкачественными поражениями аногенитальной области, а также головы и шеи.

Геномы всех типов ВПЧ имеют сходную структуру и представляют собой двуцепочечную кольцевую молекулу ДНК размером около 8000 пар оснований, которая содержит 8–10 рамок считывания в зависимости от типа ВПЧ. В геноме ВПЧ выделяют несколько основных районов: некодирующий регуляторный участок; участок, кодирующий ранние гены *E1–E5* (*E* – early genes); и участок, кодирующий поздние гены *L1* и *L2* (*L* – late genes) [20]. Продукты вирусных генов *E1* и *E2* вовлечены в контроль вирусной репликации, кроме того, *E2* – основной регулятор вирусной транскрипции, а продукт гена *E5* обеспечивает механизмы иммунной эвазии и оптимизации эффективности амплификации вирусного генома. Белок *E4* играет важную роль в созревании вирусных частиц и высвобождении вируса с поверхности эпителия. *E6* и *E7* являются главными вирусными онкобелками и играют ключевую роль в период нормального вирусного цикла и процессе трансформации инфицированного эпителия. Поздние гены *L1* и *L2* кодируют малый и главный капсидные белки.

Одними из важных факторов, необходимых для инициации процесса трансформации и прогрессии рака, является повышенная экспрессия вирусных онкобелков *E6* и *E7* [21], которая зависит от нарушения *E2*-опосредованной регуляции вирусной транскрипции. Это может быть связано с разрывом рамки считывания вирусного белка *E2* во время интеграции генома вируса в хромосомы клетки-хозяина [22] или блокированием сайтов связывания этого транскрипционного фактора за счет ДНК-метилирования [23, 24]. Эти закономерности продемонстрированы как для рака шейки матки [25, 26], так и для ВПЧ-положительных случаев ПКГШ [27, 28].

Вирусный онкобелок *E6* способен воздействовать на множество клеточных факторов хозяина и нарушать сигнальные пути в инфицированной клетке. Наиболее изученной функцией *E6* ВПЧ высокого канцерогенного риска является деградация белка-супрессора опухолевого роста *p53* с целью нарушения про-апоптотической передачи сигнала в инфицированной клетке [29]. *E6* ВПЧ низкого канцерогенного риска (ВПЧ 6 и 11) не проявляют способности к деградации *p53*, однако *E6* ВПЧ как высокого, так и низкого риска способны ингибировать *p53* сигнальные пути, предотвращая ацетилирование *p53* [30, 31] или препятствуя взаимодействию *p53* с ДНК [32]. В случае персистирующей вирусной инфекции длительная потеря функции *p53* приводит к накоплению генетических нарушений и таким образом способствует инициации процесса трансформации в инфицированном эпителии и прогрессии злокачественного роста.

Онкобелок *E7*, как и *E6*, является многофункциональным и взаимодействует с многочисленными клеточными белками. Наиболее известной функцией *E7* является нарушение регуляции перехода *G1/S*-фазы клеточного цикла с целью увеличения пролиферации путем нарушения активности фактора транскрипции *E2F*. В неинфицированных клетках фосфорилирование *pRb* с помощью различных циклин-зависимых протеинкиназ (*CDK2*, *CDK4* или *CDK6*) в фазе *G1*, вызывает диссоциацию *E2F*, что приводит к экспрессии генов, необходимых для продвижения клетки в *S*-фазу клеточного цикла. Однако во время инфекции ВПЧ нарушение регуляции факторов транскрипции *E2F* достигается в основном за счет связывания *E7* с *pRb*, что приводит к разрушению комплекса *pRb-E2F* и освобождению *E2F*

с последующей активацией экспрессии E2F-зависимых генов, связанных с прогрессией клеточного цикла и пролиферацией [21]. В отличие от этого белки E7 ВПЧ низкого канцерогенного риска имеют значительно более слабое сродство к pRb, что, вероятно, обуславливает отсутствие у них выраженной трансформирующей активности [33].

Частота встречаемости ВПЧ-ассоциированных поражений головы и шеи

ЗНО органов головы и шеи – это гетерогенная группа опухолей. За исключением небольшой части опухолей слюнных желез, плоскоклеточные карциномы в совокупности составляют более 90% всех опухолей в области головы и шеи. Карциномы головы и шеи происходят из клеток плоскоклеточного эпителия различных органов и в связи с неоднородностью получили специфический идентификатор по Международной классификации болезней-10 (МКБ-10) для каждого анатомического сайта происхождения опухоли. Опухоли органов головы и шеи можно условно разбить на подгруппы в соответствии с локализацией: ротовую и носовую полости, ротоглотку, гортань и гортаноглотку, что соответствует кодам МКБ-10 (C00–C06, C09–C10, C11, C13, C14, C32).

В совокупности, общее число случаев ЗНО головы и шеи (МКБ-10: C00–13 и 32) составляет 2 287 731 случаев с годовым уровнем заболеваемости и смертности 887 659 и 453 307 соответственно [34]. Эти виды ЗНО преобладают среди мужчин (3:1) и классически связаны с курением. Существует значительный разброс в заболеваемости ПКГШ по отдельным локализациям [35]. Различия были объяснены вкладом дополнительных факторов, таких как употребление алкоголя, жевание бетеля, курение местных сигар [36], воздействие органических растворителей, древесной и стальной пыли, неудовлетворительная гигиена полости рта [37, 38], пищевые привычки, генетическая предрасположенность [39], а также воздействие инфекции вируса Эпштейна-Барр [40, 41] и ВПЧ [42, 43].

Инфекция ВПЧ выделяется как независимый фактор риска развития рака для отдельных сублокализаций головы и шеи. С изменением образа жизни ВПЧ-положительные ПКГШ заболевания растут с угрожающей скоростью [44]. Несмотря на то что многочисленные исследования посвящены анализу инфекции ВПЧ в области головы и шеи, точная оценка частоты ВПЧ-положительных ЗНО остается неопределенной [45]. Анализ литературы показывает значительные колебания частоты встречаемости ВПЧ при ПКГШ, которые варьируются от 0 до 100% в различных исследованиях [46, 47]. При комплексном анализе 60 исследований из разных географических регионов, показано, что на долю ВПЧ-ассоциированных ЗНО головы и шеи в мире приходится от 25,9 [46] до 30% [48]. Данные по частоте встречаемости ВПЧ-положительных доброкачественных и злокачественных поражений в различных анатомических участках головы и шеи представлены на рис. 1.

Данные о распространенности и распределении типов ВПЧ по участкам в различных областях головы и шеи в целом подразделяют на полость носа с околоносовыми пазухами, полость рта (первые две трети языка, дно полости рта, десна, небо, слизистая губ и другие участки), глотку (ротоглотка с миндалинами и основанием языка, носоглотка), гортань. Данные (средние значения), представленные на рис. 1, получены из различных систематических обзоров и мета-анализов [47, 49–56].

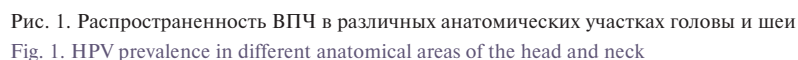
Частота ВПЧ-ассоциации различна в зависимости от локализации опухоли. Самая высокая частота (35%) наблюдается при опухолях, расположенных в ротоглотке [46, 57], особенно при опухолях в лимфоэпителиальных участках головы и шеи, таких как небная миндалина (56–62%) [12, 58] и основание языка (40%) [58]. Установлено, что клетки тонзиллярных крипт, похожие на клетки на границе перехода однослойного цилиндрического и многослойного плоского эпителия (в зоне трансформации) шейки матки [46, 59], образуют прерывистый однослойный эпителий, который более восприимчив к воздействию вирус-индуцированной онкогенной трансформации, чем эпителиальные клетки ротовой полости. Этот факт объясняет, что более низкие показатели ВПЧ-положительных опухолей наблюдаются в полости рта (от 5,8 до 23,5%), в гортани (от 3,3 до 24,0%) или в мягком небе (3,1%) [60]. Несмотря на то что глотка включает в себя гортаноглотку, ротоглотку и носоглотку, все три участка демонстрируют различную восприимчивость к ВПЧ-инфекции. В ротоглотке чаще всего встречаются ВПЧ-инфекции высокого риска. В носоглотке чаще встречается вирус Эпштейна-Барр, чем ВПЧ. Около 14% рака гортаноглотки и 18% карциномы гортани связаны с ВПЧ-инфекцией высокого канцерогенного риска [61], а 90% доброкачественных поражений гортани вызваны инфекцией ВПЧ низкого риска.

Для всех отделов головы и шеи доля ВПЧ16/18 положительных ПКГШ составляет около 84,9%, а для всех основных типов ВПЧ (ВПЧ6/11/16/18/31/33/45/52/58) в совокупности – 89,7% [48]. При этом важно отметить, что распространенность ВПЧ 16 в опухолях головы и шеи составляет 83,0% [62], что значительно выше, чем при раке шейки матки – 55,5% [46, 63]. Гортань обычно инфицирована ВПЧ низкого риска (ВПЧ 6-го и 11-го типов), что клинически проявляется в развитии папилломатоза гортани – доброкачественного поражения, однако при этом показано, что около 2–10% инфекций приводят к злокачественной трансформации, особенно в случае рецидивирующего течения заболевания [9, 10]. Частота встречаемости ВПЧ-ассоциированных доброкачественных и злокачественных поражений головы и шеи представлена в таблице.

Синоназальная плоскоклеточная карцинома (СНПК) – редкая и агрессивная злокачественная опухоль с плохим прогнозом. На долю СНПК приходится 5% случаев рака головы и шеи. Наиболее представленным гистологическим типом является плоскоклеточная карцинома (35–60%), прогноз которой неблагоприятный: общая 5-летняя выживаемость составляет 34–40% [52]. Показано, что на долю ВПЧ 16/18-положительных СНПК приходится, по разным данным, от 15,2–30% [64]. Следует отметить, что в недавних сообщениях говорится о синоназальных карциномах, которые возникают из инвертированных папиллом и связаны с ВПЧ низкого риска 6/11 [50].

Инвертированная папиллома (ИП) – это доброкачественная опухоль [49], которая возникает из слизистой оболочки, выстилающей полость носа и околоносовых пазух. Встречается редко и составляет 0,5–4% всех новообразований синоназальной области [51]. Частота ВПЧ-положительных ИП составляет 27,8% (95% ДИ 18,2–37,3%). При ИП выявлено преобладание ВПЧ 6/11 по сравнению с ВПЧ 16/18 в соотношении 2,8:1 соответственно.

Плоскоклеточная карцинома полости рта (ПКПР) является наиболее частым типом ПКГШ. Ежегодно во всем мире диагностируются более 500 000 новых случаев ПКПР [1]. ПКПР чаще всего инвазирует местные ткани и распространяется на лимфатические узлы, а 5-летняя выживаемость пациентов составляет всего 50% [68]. Курение и употребление алкоголя



Отдел головы и шеи <i>Head and neck area</i>	Тип опухоли <i>Tumor type</i>	Частота ВПЧ, % <i>HPV presence frequency, %</i>	Подтипы ВПЧ <i>HPV subtypes</i>	Ссылка <i>Reference</i>
Голова и шея <i>Head and neck</i>	Плоскоклеточные карциномы всех отделов <i>Squamous cell carcinoma of all areas</i>	25,9–30,0	16, 18, 11, 6 и др.	[46, 47]
Полость носа (придаточные пазухи носа) <i>Nasal cavity (sinuses)</i>	Синоназальная карцинома <i>Sinonasal carcinoma</i>	15,2–30,0	16, 18, 11, 6	[50, 52, 64]
	Инвертированная папиллома <i>Inverted papilloma</i>	18,2–37,3	11, 6, 16, 18	[49, 51]
Полость рта <i>Oral cavity</i>	Плоскоклеточная карцинома полости рта <i>Oral squamous cell carcinoma</i>	5,8–23,5	16, 18, 11, 6	[65, 66]
	Карцинома языка <i>Tongue carcinoma</i>			
Ротоглотка <i>Oropharynx</i>	Карцинома миндалин <i>Carcinoma of the tonsil</i>	56–62	16, 18	[12, 58]
	Карцинома языка <i>Carcinoma of the tongue</i>	40	16, 18	[58]
Гортань <i>Larynx</i>	Карцинома гортани <i>Laryngeal carcinoma</i>	8–28	16, 18	[62, 67]
	Папилломатоз гортани <i>Laryngeal papillomatosis</i>	90	6, 11	[8]

являются основными факторами риска развития ПКПР. Однако инфекция ВПЧ была определена как еще один важный фактор риска развития этих карцином [69]. ВПЧ16/18 являются наиболее распространенными генотипами в ВПЧ-положительных ПКПР, частота встречаемости которых составляет 32,4 и 11,3% соответственно [65].

Плоскоклеточная карцинома ротоглотки (ПКР) включает в себя карциному миндалины, основания языка, мягкого неба и язычка. Как и другие ПКГШ, ПКР исторически связывали с употреблением алкоголя и табака. Снижение распространенности курения в большинстве стран с высоким уровнем дохода за последние 20 лет привело к снижению заболеваемости ПКР, однако инфекция онкогенными типами ВПЧ стала важным фактором риска, который привел к росту заболеваемости ПКР за тот же период. Так, на долю ВПЧ-положительных в настоящее время приходится 71 и 51,8% всех случаев ПКР в США и Великобритании соответственно. Среди опухолей ротоглотки сравнительно более высокая частота ВПЧ отмечается в тонзиллярных крипах и основании языка [58]. Из них 85–96% вызваны инфекцией ВПЧ 16 [70].

Карцинома языка (КЯ). Язык, наряду с губой и дном полости рта, представляет собой один из наиболее часто поражаемых участков ротовой полости [71, 72]. Передние две трети языка считаются частью ротовой полости, а задняя треть (основание языка) считается участком ротоглотки. У пациентов с карциномой языка ДНК ВПЧ была обнаружена у 15,7–28,6% пациентов [66, 73]. Причем ВПЧ высокого канцерогенного риска составляют 68,5%, а низкого канцерогенного риска – 21,1%, на долю других подтипов ВПЧ приходится 33,3% опухолей. Наиболее распространенным типом является ВПЧ 16 (42,1%) [66].

Рак гортани является наиболее распространенной злокачественной опухолью головы и шеи в северных районах Китая, а его основным патологическим типом является сквамозно-клеточная карцинома гортани (СККГ) [74]. В последние годы заболеваемость СККГ растет, серьезно угрожая жизни и здоровью людей. По данным многочисленных исследований, частота ВПЧ-инфекции при раке гортани варьируется от 8 до 83% и в среднем составляет 28% [67]. При этом на долю ВПЧ16 приходится 50,8% опухолей, ВПЧ45 – 8,5%, ВПЧ6 – 6,6%, ВПЧ18 – 5,1% [62].

Рецидивирующий респираторный папилломатоз (РРП) вызывается преимущественно ВПЧ6/11 и небольшая часть (менее 5%) – ВПЧ16 или другими типами [8]. Заболевание характеризуется ростом множественных папиллом, обычно возникающих в гортани. РРП может проявиться в раннем детстве (ювенильное начало) или во взрослом возрасте. РРП является редким заболеванием, частота которого составляет приблизительно 3 случая на 1 млн человеко-лет у детей, а распространенность – от 3 до 7 случаев на 100 тыс. как у детей, так и у взрослых [75]. Ювенильная форма заболевания обычно проявляется в возрасте от 1 года до 4 лет и одинаково распространена среди детей обоих полов. Заболевание у взрослых имеет широкий пик в возрасте от 20 до 40 лет, но может проявиться и позже, и имеет тенденцию 2:1 в сторону мужчин [8]. Основным фактором риска развития РРП с ювенильным началом является наличие у матери ВПЧ-инфекции во время беременности, при этом риск для потомства у ВПЧ-инфицированных женщин в 200 раз выше, чем у неинфицированных женщин [76]. Ювенильная форма заболевания ассоциируется с увеличением тяжести заболевания, определяемой по числу необходимых хирургических операций, выраженности охриплости или обструкции дыхательных путей [77–80]. Частота рецидивов у пациентов различна, в самых тяже-

лых случаях для поддержания проходимости дыхательных путей требуется хирургическое вмешательство под общим наркозом не реже одного раза в 3 недели. Респираторные папилломы располагаются преимущественно в гортани, но примерно у 17% пациентов поражается трахея, а у 5% – легкие [78]. Папилломы обычно доброкачественные, при этом риск злокачественной трансформации составляет около 2% [81], но может достигать 80% среди пациентов с обширным легочным поражением, причем большинство карцином содержат ВПЧ11 [82].

ВПЧ-положительные ПКГШ как отдельный молекулярный подтип

Выделение ВПЧ-положительных ПКГШ как отдельного молекулярного подтипа основано на широкомасштабных молекулярно-генетических и клинических исследованиях. Как правило, прогноз ВПЧ-ассоциированных ПКГШ значительно лучше, чем для ВПЧ-отрицательных случаев [83]. В мета-анализе, включавшем 42 исследования, показана значительно лучшая выживаемость без прогрессирования и безрецидивная выживаемость для пациентов с ВПЧ-положительными опухолями [84]. Принято считать, что независимо от локализации, ВПЧ-позитивность в ПКГШ является маркером, связанным с более благоприятным прогнозом [16]. Однако прогностическая ценность ВПЧ-статуса должна оцениваться по-разному в зависимости от гистологии опухоли. Большинство ВПЧ-положительных опухолей головы и шеи являются плоскоклеточными карциномами, но все гистотипы нейроэндокринных карцином [85] относятся к заболеваниям с плохим исходом, каким бы ни был их ВПЧ-статус.

Обширные молекулярно-генетические исследования, проведенные на первичных и метастатических опухолях ПКГШ, выявили ряд молекулярных различий между ВПЧ-положительными (ВПЧ+) и ВПЧ-отрицательными опухолями (ВПЧ-) [7] (рис. 2).

Основные молекулярные различия между ВПЧ+ и ВПЧ- ПКГШ были выявлены в результате исследований p53, pRB и p16, которые служат прямыми клеточными мишенями вирусных онкобелков, E6 и E7 ВПЧ высокого риска [86, 87]. Для ВПЧ+ опухолей характерно наличие функционально активного гена p53 дикого типа, тогда как ВПЧ- опухоли неизменно несут инактивирующие мутации p53. При этом E7-опосредованная деградация pRb связана с сопутствующей сверхэкспрессией ингибитора клеточного цикла INK4A в ВПЧ-положительных опухолях [87]. p16^{INK4A} показал прогностическую ценность в клинических исследованиях [88, 89], и впоследствии был признан в качестве суррогатного маркера трансформирующей ВПЧ-инфекции.

Значительные хромосомные нарушения в области 3q и 7q [90] обнаруживаются во всех ПКГШ. Однако ВПЧ+ тонзиллярные опухоли несут амплификацию ДНК в области 3q (72%) при отсутствии каких-либо изменений в локусе 7q, в то время как ВПЧ- опухоли содержат специфическую амплификацию локусов 3q (40%) и 7q (40%) в значительном числе случаев.

В общем, ВПЧ-положительные опухоли характеризуются более низкой частотой мутаций (2,28 мутаций на Mb), чем в ВПЧ-отрицательные опухоли (4,83 на Mb) [91]. ВПЧ-положительные опухоли характеризуются высокой частотой мутаций в генах *PTEN*, *TRAF3* (фактора 3, ассоциированного с рецептором TNF), активирующими мутациями и амплификацией гена *PIK3CA*, в то время как ВПЧ-негативные случаи характеризуются высокой частотой мутаций в генах супрессорах опухолевого роста (*TP53*, *CDKN2A* и др.). В целом, исследования показывают, что ВПЧ-положительные ПКГШ характеризуются низкой мутационной

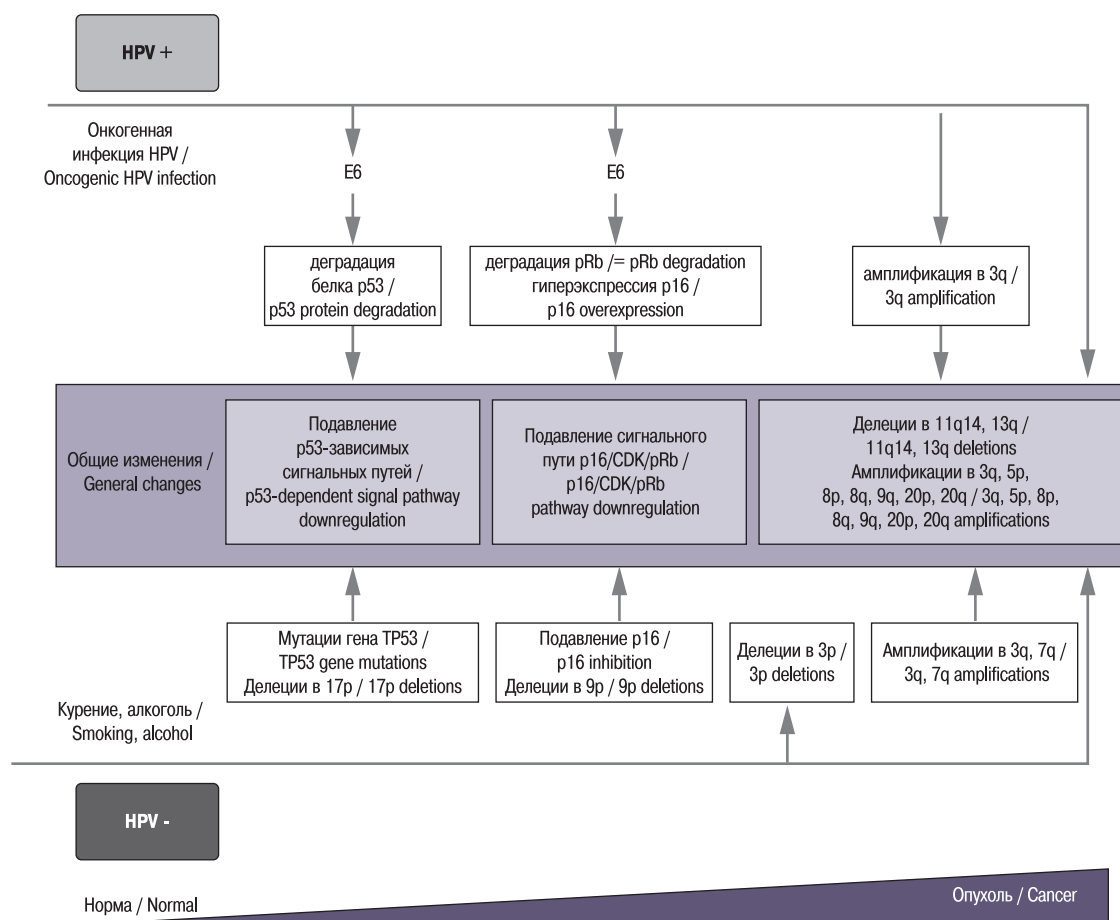


Рис. 2. Молекулярные характеристики ВПЧ-положительных и ВПЧ-отрицательных ПКГШ

Fig. 2. Molecular characteristics of HPV-positive and HPV-negative HNSCC

нагрузкой, высоким пролиферативным индексом, целостностью p53 и частым изменением пути PTEN/PIK3CA.

Факторы риска развития ВПЧ-ассоциированных ЗНО головы и шеи

К наиболее распространенным факторам риска развития ПКГШ относятся употребление табачных изделий, алкоголя и инфицирование ВПЧ [36, 92]. Курение табака увеличивает риск развития ПКГШ в 5–25 раз с четкой дозовой зависимостью между продолжительностью и числом употребляемых сигарет и заболеваемостью раком [93, 94]. Аналогичным образом, бездымный табак увеличивает риск развития рака ПКГШ, особенно в полости рта и ротоглотке, как минимум, в 2–4 раза [95, 96]. Алкоголь независимо удваивает риск развития ПКГШ, а одновременное употребление с табаком, как полагают, имеет синергетический эффект [93]. ВПЧ-инфекция высокого риска, включая генотипы ВПЧ16/18/31/33, все чаще становится причиной карцином ротоглотки, на долю которых приходится более 70% новых случаев ПКГШ в Северной Америке и Европе [97, 98].

Основными факторами риска развития ВПЧ-ассоциированных поражений головы и шеи у взрослых связан с числом сексуальных партнеров в течение жизни и практикой орально-генитального секса. Для ювенильной манифестации вирус-ассоциированных поражений основным фактором риска является наличие

ВПЧ-инфекции у матери во время беременности и родов [99]. При этом у детей возможны различные способы инфицирования от матери к ребенку: трансплацентарно, во время родов за счет аспирации цервикального и вагинального содержимого, через слюну или грудное молоко и т.д., посредством передачи вируса воздушно-капельным или контактным путем.

Другие факторы риска, не зависящие от табака, алкоголя и ВПЧ, также оказались важными в глобальном масштабе. Пациенты с хронической инфекцией гепатита С и/или хронической ВИЧ-инфекцией и связанным с ними иммунодефицитом подвержены повышенному риску развития ПКГШ и могут иметь худший прогноз течения заболевания [100–103]. У пациентов с ослабленным иммунитетом, особенно у тех, кто перенес трансплантацию органов, заболеваемость ПКГШ увеличивается в 3 раза [104, 105]. Наконец, различные генетические полиморфизмы способствуют предрасположенности и канцерогенезу ПКГШ и, вероятно, взаимодействуют с другими факторами риска [106].

Эпидемиология ВПЧ-ассоциированных ЗНО головы и шеи

Как упоминалось ранее, ПКГШ является седьмым по распространенности раком во всем мире с ежегодной регистрацией более 887 659 новых случаев заболевания и более 453 307 смертей [1]. Частота заболеваемости ПКГШ зависит от анато-

мической области головы и шеи и географического региона, в целом, за последние десятилетия заболеваемость для всех ПКГШ выросла на 36,5% [1, 92]. Исследования, посвященные выявлению клинически-значимой ВПЧ-инфекции, указывают на то, что распространенность ВПЧ в период с 1980-х по 2000 г. при раке ротоглотки составляла 40,5%, а после 2005 г. увеличилась до 72,2% [107].

Исследование пациентов из регистра SEER (The Surveillance, Epidemiology, and End Results, SEER; <https://seer.cancer.gov/>) показало, что частота ПКГШ, связанного с ВПЧ, увеличивалась на 2,5% в год в период с 2002 по 2012 г. [108]. В этом исследовании также показано, что распространенность опухолей, связанных с ВПЧ, увеличилась с 16,3% в 1984–1989 гг. до 72,7% в 2000–2004 гг. При этом взвешенный показатель прироста ВПЧ-положительных ПКГШ составил 225% с 1988 по 2004 г. с учетом изменения численности населения [109]. В исследовании Национальной базы данных по раку (NCDB) пациентов с диагнозом рака ротоглотки (в период с 2010 по 2013 г.) 65% случаев были зарегистрированы как ВПЧ-положительные в отличие от рака, связанного с табаком и алкоголем, большая доля пациентов с ВПЧ-положительными раком имеет более высокий социально-экономический статус [110].

В РФ в период с 2007 по 2016 г. было зарегистрировано 175 836 случаев ЗНО головы и шеи среди мужского населения (в среднем 17 583,6 случая ежегодно) и 35 349 случаев ЗНО головы и шеи среди женского населения (в среднем 3534,9 случая ежегодно). Из них порядка 25% могли быть обусловлены ВПЧ [48]. «Грубый» показатель заболеваемости ЗНО головы и шеи в 2016 г. в РФ среди мужского населения составил 27,8 на 100 тыс. мужчин (среднегодовой темп прироста – +0,8%), среди женского населения – 5,2 на 100 тыс. женщин (среднегодовой темп прироста – +2,1%) [111]. При этом динамика показателей заболеваемости населения России в 2011–2021 гг. для ЗНО полости рта и глотки составил 24,3 и 26,7% соответственно [112].

Вакцинация против ВПЧ и профилактика рака головы и шеи

Одним из ведущих способов борьбы со ЗНО, ассоциированными с ВПЧ, является первичная профилактика – вакцинация против вирусной инфекции.

После лицензирования FDA (Food and Drug Administration, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, США) в 2006 г. четырехвалентной вакцины для профилактики заболеваний, вызванных ВПЧ6, 11, 16 и 18 типов, в многочисленных исследованиях была продемонстрирована высокая эффективность этой вакцины против аногенитальных поражений, ассоциированных с вакцинными типами ВПЧ у женщин [113] и мужчин [114], а также против рака шейки матки [115]. В инструкции по применению четырехвалентной вакцины нет показания профилактики ПКГШ и рецидивирующего папилломатоза [116].

В 2014 г. получила одобрение девятивалентная вакцина, которая охватывает дополнительно пять типов ВПЧ (ВПЧ31, 33, 45, 52 и 58). В июне 2020 г. FDA одобрило расширенные показания к применению рекомбинантной девятивалентной вакцины против ВПЧ для профилактики рака ротоглотки и других новообразований головы и шеи [117]. Показания к применению для профилактики рака ротоглотки и других опухолей головы и шеи были одобрены в рамках ускоренной процедуры утвер-

ждения на основании эффективности девятивалентной вакцины для профилактики аногенитальных заболеваний, связанных с ВПЧ. Вакцина показана женщинам и мужчинам в возрасте от 9 до 45 лет. Девятивалентная вакцина не зарегистрирована на территории Российской Федерации.

ВОЗ считает, что вакцины против ВПЧ текущего поколения (ВПЧ16/18) обладают потенциалом для предотвращения более 90% ВПЧ-позитивного рака ротоглотки [116].

Заключение

Эпидемиологическая эффективность ВПЧ-вакцин в снижении заболеваемости и смертности от рака головы и шеи, связанного с ВПЧ, должна наблюдаться в долгосрочной перспективе. Поэтому необходимы дальнейшие исследования и мероприятия по увеличению охвата населения профилактическими прививками от ВПЧ, чтобы сдерживать неуклонный рост заболеваемости ВПЧ-ассоциированными ЗНО, в т.ч. головы и шеи.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., et al., *Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries*. *CA Cancer J. Clin.* 2021;71(3):209–49. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.
2. Hashim D., Genden E., Posner M., et al. *Head and neck cancer prevention: from primary prevention to impact of clinicians on reducing burden*. *Ann. Oncol.* 2019;30(5):744–56. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz084>.
3. Sabatini M.E.S. Chiocca, *Human papillomavirus as a driver of head and neck cancers*. *Br. J. Cancer.* 2020; 122(3): 306–314. <https://doi.org/10.1038/s41416-019-0602-7>.
4. Kato M.G., C.H. Baek, Chaturvedi P., et al., *Update on oral and oropharyngeal cancer staging - International perspectives*. *W. J. Otorhinolaryngol. Head Neck Surg.* 2020;6(1):66–75. <https://doi.org/10.1016/j.wjorl.2019.06.001>.
5. Paderno A., Morello R., Piazza C. *Tongue carcinoma in young adults: a review of the literature*. *Acta Otorhinolaryngol. Ital.* 2018;38(3):175–80. <https://doi.org/10.14639/0392-100X-1932>.
6. Gotz C., Bischof C., Wolff A.K.D., et al. *Detection of HPV infection in head and neck cancers: Promise and pitfalls in the last ten years: A meta-analysis*. *Mol. Clin. Oncol.* 2019;10(1):17–28. <https://doi.org/10.3892/mco.2018.1749>.
7. Leemans C.R., Snijders P.J.F., Brakenhoff R.H. *The molecular landscape of head and neck cancer*. *Nat. Rev. Cancer.* 2018;18(5):269–82. <https://doi.org/10.1038/nrc.2018.11>.
8. Abramson A.L., Steinberg B.M., Winkler B. *Laryngeal papillomatosis: clinical, histopathologic and molecular studies*. *Laryngoscope.* 1987;97(6):678–85. <https://doi.org/10.1288/00005537-198706000-00005>.
9. Torrente M.C., Rodrigo J.P., Haigentz M., et al. *Human papillomavirus infections in laryngeal cancer*. *Head Neck.* 2011;33(4):581–6. <https://doi.org/10.1002/hed.21421>.
10. Gama R.R., Carvalho A.L., Longatto Filho A., et al. *Detection of human papillomavirus in laryngeal squamous cell carcinoma: Systematic review and meta-analysis*. *Laryngoscope.* 2016;126(4):885–93. <https://doi.org/10.1002/lary.25738>.
11. McDermott J.D., Bowles D.W. *Epidemiology of Head and Neck Squamous Cell Carcinomas: Impact on Staging and Prevention Strategies*. *Curr. Treat. Option. Oncol.* 2019;20(5):43. <https://doi.org/10.1007/s11864-019-0650-5>.
12. Charfi L., Jouffroy T., de Cremoux P., et al., *Two types of squamous cell carcinoma of the palatine tonsil characterized by distinct etiology, molecular features and outcome*. *Cancer Lett.* 2008;260(1–2):72–8. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2007.10.028>.

13. zur Hausen H., Human papillomaviruses and their possible role in squamous cell carcinomas. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 1977;78:1–30. https://doi.org/10.1007/978-3-642-66800-5_1.
14. Bosch F.X., Manos M.M., Munoz N., et al., Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. *International biological study on cervical cancer (IBSCC) Study Group. J. Natl. Cancer Inst.* 1995;87(11):796–802. <https://doi.org/10.1093/jnci/87.11.796>.
15. Munoz N., Bosch F.X., de Sanjose S., et al., Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N. Engl. J. Med.* 2003;348(6):518–27. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa021641>.
16. Gillison M.L., Koch W.M., Capone R.B., et al., Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers. *J. Natl. Cancer Inst.* 2000;92(9):709–20. <https://doi.org/10.1093/jnci/92.9.709>.
17. Bernard H.U., Burk R.D., Chen Z. et al., Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. *Virology.* 2010;401(1):70–9. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2010.02.002>.
18. Van Doorslaer K., Li Z., Xirasagar S., et al., The Papillomavirus Episteme: a major update to the papillomavirus sequence database. *Nucleic. Acids Res.* 2017;45(D1):D499–506. <https://doi.org/10.1093/nar/gkw879>.
19. de Villiers E.M., Fauquet C., Broker T.R., Bernard H.U. zur Hausen, Classification of papillomaviruses. *Virology.* 2004;324(1):17–27. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2004.03.033>.
20. Doorbar J., Egawa N., Griffin H., Kranjec C. Murakami, Human papillomavirus molecular biology and disease association. *Rev. Med. Virol.* 2015;25(Suppl. 1):2–23. <https://doi.org/10.1002/rmv.1822>.
21. Moody C.A., Laimins L.A. Human papillomavirus oncoproteins: pathways to transformation. *Nat. Rev. Cancer.* 2010;10(8):550–60. <https://doi.org/10.1038/nrc2886>.
22. McBride A., Warburton A. The role of integration in oncogenic progression of HPV-associated cancers. *PLoS Pathog.* 2017;13(4):e1006211. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006211>.
23. Vinokurova S.M. von Knebel Doeberitz. Differential methylation of the HPV 16 upstream regulatory region during epithelial differentiation and neoplastic transformation. *PLoS One.* 2011;6(9):e24451. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0024451>.
24. Reuschenbach M., Huebbers C.U., Prigge E.S., et al. Methylation status of HPV16 E2-binding sites classifies subtypes of HPV-associated oropharyngeal cancers. *Cancer.* 2015;121(12):1966–76. <https://doi.org/10.1002/ncr.29315>.
25. Vinokurova S., Wentzensen N., Kraus I., et al., Type-dependent integration frequency of human papillomavirus genomes in cervical lesions. *Cancer Res.* 2008;68(1):307–13. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-07-2754>.
26. Wentzensen N., Ridder R., Klaes R., et al., Characterization of viral-cellular fusion transcripts in a large series of HPV16 and 18 positive anogenital lesions. *Oncogene.* 2002;21(3):419–26. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1205104>.
27. Olthof N.C., Speel E.J., Kolligs J. et al. Comprehensive analysis of HPV16 integration in OSCC reveals no significant impact of physical status on viral oncogene and virally disrupted human gene expression. *PLoS One.* 2014;9(2):e88718. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0088718>.
28. Cancer Genome Atlas N. Comprehensive genomic characterization of head and neck squamous cell carcinomas. *Nature.* 2015;517(7536):576–82. <https://doi.org/10.1038/nature14129>.
29. Scheffner M., Werness B.A., Huibregtse J.M., et al. The E6 oncoprotein encoded by human papillomavirus types 16 and 18 promotes the degradation of p53. *Cell.* 1990;63(6):1129–36. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(90\)90409-8](https://doi.org/10.1016/0092-8674(90)90409-8).
30. Patel D., Huang S.M., Baglia L.A., McCance D.J. The E6 protein of human papillomavirus type 16 binds to and inhibits co-activation by CBP and p300. *EMBO J.* 1999;18(18):5061–72. <https://doi.org/10.1093/emboj/18.18.5061>.
31. Zimmermann H., Degenkolbe R., Bernard H.U., O'Connor M.J. The human papillomavirus type 16 E6 oncoprotein can down-regulate p53 activity by targeting the transcriptional coactivator CBP/p300. *J. Virol.* 1999;73(8):6209–19. <https://doi.org/10.1128/JVI.73.8.6209-6219.1999>.
32. Lechner M.S.L.A. Laimins, Inhibition of p53 DNA binding by human papillomavirus E6 proteins. *J. Virol.* 1994;68(7):4262–73. <https://doi.org/10.1128/JVI.68.7.4262-4273.1994>.
33. Munger K., Werness B.A., Dyson N., et al., Complex formation of human papillomavirus E7 proteins with the retinoblastoma tumor suppressor gene product. *EMBO J.* 1989;8(13):4099–105. <https://doi.org/10.1002/j.1460-2075.1989.tb08594.x>.
34. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., et al., Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.* 2018;68(6):394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>.
35. Shield K.D., Ferlay J., Jemal A., et al., The global incidence of lip, oral cavity, and pharyngeal cancers by subsite in 2012. *CA Cancer J. Clin.* 2017;67(1):51–64. <https://doi.org/10.3322/caac.21384>.
36. Sankaranarayanan R., Masuyer E., Swaminathan R., et al. Whelan, Head and neck cancer: a global perspective on epidemiology and prognosis. *Anticancer Res.* 1998;18(6B):4779–86.
37. Shangina O., Brennan P., Szeszenia-Dabrowska N., et al., Occupational exposure and laryngeal and hypopharyngeal cancer risk in central and eastern Europe. *Am. J. Epidemiol.* 2006;164(4):367–75. <https://doi.org/10.1093/aje/kwj208>.
38. Rosenquist K. Risk factors in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma: a population-based case-control study in southern Sweden. *Swed. Dent. J. Suppl.* 2005;(179):1–66.
39. Louvanto K., Roger M., Faucher M.C., et al., HLA-G and vertical mother-to-child transmission of human papillomavirus infection. *Hum. Immunol.* 2018;79(6):471–6. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2018.03.002>.
40. Young L.S., Dawson C.W., Clark D., et al., Epstein-Barr virus gene expression in nasopharyngeal carcinoma. *J. Gen. Virol.* 1988;69(Pt. 5):1051–65. <https://doi.org/10.1099/0022-1317-69-5-1051>.
41. Niedobitek G., Agathangelou A., Nicholls J.M. Epstein-Barr virus infection and the pathogenesis of nasopharyngeal carcinoma: viral gene expression, tumour cell phenotype, and the role of the lymphoid stroma. *Semin. Cancer Biol.* 1996;7(4):165–74. <https://doi.org/10.1006/scbi.1996.0023>.
42. Herrero R., Castellsague X., Pawlita M., et al., Human papillomavirus and oral cancer: the International Agency for Research on Cancer multicenter study. *J. Natl. Cancer Inst.* 2003;95(23):1772–83. <https://doi.org/10.1093/jnci/djg107>.
43. Herrero R. Chapter 7: Human papillomavirus and cancer of the upper aerodigestive tract. *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.* 2003;(31):47–51. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.jncimonographs.a003482>.
44. Shah A., Malik A., Garg A., et al., Oral sex and human papilloma virus-related head and neck squamous cell cancer: a review of the literature. *Postgrad. Med. J.* 2017;93(1105):704–9. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2016-134603>.
45. Aggarwal N., Yadav J., Thakur K., et al., Human Papillomavirus Infection in Head and Neck Squamous Cell Carcinomas: Transcriptional Triggers and Changed Disease Patterns. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2020;10:537650. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.537650>.
46. Kreimer A.R., Clifford G.M., Boyle P., Franceschi S. Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2005;14(2):467–75. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-04-0551>.
47. Syrjanen S., Rautava J., Syrjanen K. HPV in Head and Neck Cancer-30 Years of History. *Recent Results Cancer Res.* 2017;206:3–25. https://doi.org/10.1007/978-3-319-43580-0_1.

48. de Martel C., Plummer M., Vignat J., Franceschi S. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *Int. J. Cancer*. 2017;141(4):664–70. <https://doi.org/10.1002/ijc.30716>.
49. Lawson W., Schlecht N.F., Brandwein-Gensler M. The role of the human papillomavirus in the pathogenesis of Schneiderian inverted papillomas: an analytic overview of the evidence. *Head Neck Pathol*. 2008;2(2):49–59. <https://doi.org/10.1007/s12105-008-0048-3>.
50. Mehrad M., Stelow E.B., Bishop J.A., et al., Transcriptionally Active HPV and Targetable EGFR Mutations in Sinonasal Inverted Papilloma: An Association Between Low-risk HPV, Condylomatous Morphology, and Cancer Risk? *Am. J. Surg. Pathol*. 2020;44(3):340–6. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000001411>.
51. Scheel A., Lin G.C., McHugh J.B., et al., Human papillomavirus infection and biomarkers in sinonasal inverted papillomas: clinical significance and molecular mechanisms. *Int. Forum. Allergy Rhinol*. 2015;5(8):701–7. <https://doi.org/10.1002/alr.21524>.
52. Tendron A., Classe M., Casiraghi O., et al. Prognostic Analysis of HPV Status in Sinonasal Squamous Cell Carcinoma. *Cancers (Basel)*. 2022;14(8). <https://doi.org/10.3390/cancers14081874>.
53. Zhu C., Ling Y., Dong C., et al. The relationship between oral squamous cell carcinoma and human papillomavirus: a meta-analysis of a Chinese population (1994–2011). *PLoS One*. 2012;7(5):e36294. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0036294>.
54. Oliveira A.C., Cavalcanti de Lima I.C., Frez Marques V.M., et al. Human papillomavirus prevalence in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma in South America: A systematic review and meta-analysis. *Oncol. Rev*. 2022;16(1):552. <https://doi.org/10.4081/oncol.2022.552>.
55. Miller C.S., Johnstone B.M. Human papillomavirus as a risk factor for oral squamous cell carcinoma: a meta-analysis, 1982–1997. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod*. 2001;91(6):622–35. <https://doi.org/10.1067/moe.2001.115392>.
56. Onerci Celebi O., Sener E., Hosal S., et al., Human papillomavirus infection in patients with laryngeal carcinoma. *BMC. Cancer*. 2018;18(1):1005. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4890-8>.
57. Anantharaman D., Abedi-Ardekani B., Beachler D.C., et al., Geographic heterogeneity in the prevalence of human papillomavirus in head and neck cancer. *Int. J. Cancer*. 2017;140(9):1968–75. <https://doi.org/10.1002/ijc.30608>.
58. Haegglblom L., Ramqvist T., Tommasino M., et al. Time to change perspectives on HPV in oropharyngeal cancer. A systematic review of HPV prevalence per oropharyngeal sub-site the last 3 years. *Papillomavirus Res*. 2017;4:1–11. <https://doi.org/10.1016/j.pvr.2017.05.002>.
59. Herfs M., Yamamoto Y., Laury A., et al. A discrete population of squamocolumnar junction cells implicated in the pathogenesis of cervical cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*. 2012;109(26): 10516–21. <https://doi.org/10.1073/pnas.1202684109>.
60. Gelwan E., Malm I.J., Khararjian A., et al. Nonuniform Distribution of High-risk Human Papillomavirus in Squamous Cell Carcinomas of the Oropharynx: Rethinking the Anatomic Boundaries of Oral and Oropharyngeal Carcinoma From an Oncologic HPV Perspective. *Am. J. Surg. Pathol*. 2017;41(12):1722–8. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000929>.
61. Shi J., Wang L., Yao N., et al. The effect of HPV DNA and p16 status on the prognosis of patients with hypopharyngeal carcinoma: a meta-analysis. *BMC Cancer*. 2022;22(1):658. <https://doi.org/10.1186/s12885-022-09769-w>.
62. Castellsague X., Alemany L., Quer M., et al. HPV Involvement in Head and Neck Cancers: Comprehensive Assessment of Biomarkers in 3680 Patients. *J. Natl. Cancer Inst*. 2016;108(6):djv403. <https://doi.org/10.1093/jnci/djv403>.
63. de Cremoux P., de la Rochefordiere A., Savignoni A., et al., Different outcome of invasive cervical cancer associated with high-risk versus intermediate-risk HPV genotype. *Int. J. Cancer*. 2009;124(4):778–82. <https://doi.org/10.1002/ijc.24075>.
64. Chang Sing Pang K.J.W., Mur T., Collins L., et al. Human Papillomavirus in Sinonasal Squamous Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel)*. 2020;13(1). <https://doi.org/10.3390/cancers13010045>.
65. Sritippho T., Chotjumlong P., Iamaroon A. Roles of Human Papillomaviruses and p16 in Oral Cancer. *Asian Pac. J. Cancer Prev*. 2015;16(15):6193–200. <https://doi.org/10.7314/apjcp.2015.16.15.6193>.
66. Huang K., Ni G., Ma B., et al. Importance of human papillomavirus infection in squamous cell carcinomas of the tongue in Guangdong Province, China. *J. Int. Med. Res*. 2020;48(1):300060519897187. <https://doi.org/10.1177/0300060519897187>.
67. Li X., Gao L., Li H., et al. Human papillomavirus infection and laryngeal cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *J. Infect. Dis*. 2013;207(3):479–88. <https://doi.org/10.1093/infdis/jis698>.
68. Gupta S., Kong W., Peng et al. Temporal trends in the incidence and survival of cancers of the upper aerodigestive tract in Ontario and the United States. *Int. J. Cancer*. 2009;125(9):2159–65. <https://doi.org/10.1002/ijc.24533>.
69. Tokuzen N., Nakashiro K.I., Tojo S., et al., Human papillomavirus-16 infection and p16 expression in oral squamous cell carcinoma. *Oncol. Lett*. 2021;22(1):528. <https://doi.org/10.3892/ol.2021.12789>.
70. Lechner M., Liu J., Masterson L., et al. T.R. Fenton, HPV-associated oropharyngeal cancer: epidemiology, molecular biology and clinical management. *Nat. Rev. Clin. Oncol*. 2022;19(5):306–27. <https://doi.org/10.1038/s41571-022-00603-7>.
71. Rivera C., Essentials of oral cancer. *Int. J. Clin. Exp. Pathol*. 2015;8(9): 11884–94.
72. Eitinger K.S., Ganry L., Fernandes R.P. Oral Cavity Cancer. *Oral Maxillofac. Surg. Clin. North Am*. 2019;31(1):13–29. <https://doi.org/10.1016/j.coms.2018.08.002>.
73. Zhang H., Zhang Y., Zhao H., et al., HPV Infection and Prognostic Factors of Tongue Squamous Cell Carcinoma in Different Ethnic Groups from Geographically Closed Cohort in Xinjiang, China. *Biochem. Res. Int*. 2016;2016:7498706. <https://doi.org/10.1155/2016/7498706>.
74. Almadori G., Bussu F., Cadoni G., et al., Molecular markers in laryngeal squamous cell carcinoma: towards an integrated clinicobiological approach. *Eur. J. Cancer*. 2005;41(5):683–93. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2004.10.031>.
75. Seedat R.Y., Dikkers F.G. Global epidemiology of HPV-associated recurrent respiratory papillomatosis and effect of vaccination. *Future Virology*. 2022;17(5):265–8. <https://doi.org/10.2217/fvl-2021-0278>.
76. Silverberg M.J., Thorsen P., Lindeberg H., et al. Condyloma in pregnancy is strongly predictive of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Obstet. Gynecol*. 2003;101(4):645–52. [https://doi.org/10.1016/s0029-7844\(02\)03081-8](https://doi.org/10.1016/s0029-7844(02)03081-8).
77. Silverberg M.J., Thorsen P., Lindeberg H., et al. Clinical course of recurrent respiratory papillomatosis in Danish children. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg*. 2004;130(6):711–6. <https://doi.org/10.1001/archotol.130.6.711>.
78. Wiatrak B.J., Wiatrak D.W., Broker T.R., Lewis L. Recurrent respiratory papillomatosis: a longitudinal study comparing severity associated with human papilloma viral types 6 and 11 and other risk factors in a large pediatric population. *Laryngoscope*. 2004;114(11 Pt. 2 Suppl 104):1–23. <https://doi.org/10.1097/01.mlg.000148224.83491.0f>.
79. Buchinsky F.J., Donfack J., Derkay C.S., et al. Age of child, more than HPV type, is associated with clinical course in recurrent respiratory papillomatosis. *PLoS One*. 2008;3(5):e2263. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0002263>.
80. Buchinsky F.J., Valentino W.L., Ruszkay N., et al, Age at diagnosis, but not HPV type, is strongly associated with clinical course in recurrent respiratory papillomatosis. *PLoS One*. 2019;14(6):e0216697. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0216697>.
81. Dedo H.H., Yu K.C. CO(2) laser treatment in 244 patients with respiratory papillomas. *Laryngoscope*. 2001;111(9):1639–44. <https://doi.org/10.1097/00005537-200109000-00028>.

82. Gerein V., Rastorguev E., Gerein J., et al. Incidence, age at onset, and potential reasons of malignant transformation in recurrent respiratory papillomatosis patients: 20 years experience. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2005;132(3):392–4. <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2004.09.035>.
83. Ang K.K., Harris J., Wheeler R., et al., Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N. Engl. J. Med.* 2010;363(1):24–35. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0912217>.
84. O'Rourke M.A., Ellison M.V., Murray L.J., et al. Human papillomavirus related head and neck cancer survival: a systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol.* 2012;48(12):1191–201. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2012.06.019>.
85. Westra W.H., Human Papillomavirus-Related Neuroendocrine Carcinomas of the Head and Neck. *Head Neck Pathol.* 2018;12(1):9–12. <https://doi.org/10.1007/s12105-018-0886-6>.
86. van Houten V.M., Snijders P.J., van den Brekel M.W., et al. Biological evidence that human papillomaviruses are etiologically involved in a subgroup of head and neck squamous cell carcinomas. *Int. J. Cancer.* 2001;93(2):232–5. <https://doi.org/10.1002/ijc.1313>.
87. Hafkamp H.C., Speel E.J., Haesevoets A., et al. A subset of head and neck squamous cell carcinomas exhibits integration of HPV 16/18 DNA and overexpression of p16INK4A and p53 in the absence of mutations in p53 exons 5–8. *Int. J. Cancer.* 2003;107(3):394–400. <https://doi.org/10.1002/ijc.11389>.
88. Licitra L., Perrone F., Bossi P., et al. High-risk human papillomavirus affects prognosis in patients with surgically treated oropharyngeal squamous cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2006;24(36):5630–6. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.04.6136>.
89. Chung C.H., Guthrie V.B., Masica D.L., et al. Genomic alterations in head and neck squamous cell carcinoma determined by cancer gene-targeted sequencing. *Ann. Oncol.* 2015;26(6):1216–23. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv109>.
90. Dahlgren L., Mellin H., Wangsa D., et al. Comparative genomic hybridization analysis of tonsillar cancer reveals a different pattern of genomic imbalances in human papillomavirus-positive and -negative tumors. *Int. J. Cancer.* 2003;107(2):244–9. <https://doi.org/10.1002/ijc.11371>.
91. Stransky N., Egloff A.M., Tward A.D., et al. The mutational landscape of head and neck squamous cell carcinoma. *Science.* 2011;333(6046):1157–60. <https://doi.org/10.1126/science.1208130>.
92. Pezzuto F., Buonaguro L., Caponigro F., et al. Update on Head and Neck Cancer: Current Knowledge on Epidemiology, Risk Factors, Molecular Features and Novel Therapies. *Oncol.* 2015;89(3):125–36. <https://doi.org/10.1159/000381717>.
93. Hashibe M., Brennan P., Benhamou S., et al. Alcohol drinking in never users of tobacco, cigarette smoking in never drinkers, and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *J. Natl. Cancer Inst.* 2007;99(10):777–89. <https://doi.org/10.1093/jnci/djk179>.
94. Wyss A., Hashibe M., Chuang S.C., et al. Cigarette, cigar, and pipe smoking and the risk of head and neck cancers: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Am. J. Epidemiol.* 2013;178(5):679–90. <https://doi.org/10.1093/aje/kwt029>.
95. Zhou J., Michaud D.S., Langevin S.M., et al. Smokeless tobacco and risk of head and neck cancer: evidence from a case-control study in New England. *Int. J. Cancer.* 2013;132(8):1911–7. <https://doi.org/10.1002/ijc.27839>.
96. Wyss A.B., Hashibe M., Lee Y.A., et al. Smokeless Tobacco Use and the Risk of Head and Neck Cancer: Pooled Analysis of US Studies in the INHANCE Consortium. *Am. J. Epidemiol.* 2016;184(10):703–716. <https://doi.org/10.1093/aje/kww075>.
97. O'Sullivan B., Huang S.H., Su J., et al. Development and validation of a staging system for HPV-related oropharyngeal cancer by the International Collaboration on Oropharyngeal cancer Network for Staging (ICON-S): a multicentre cohort study. *Lancet. Oncol.* 2016;17(4):440–51. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00560-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00560-4).
98. Vokes E.E., Agrawal N., T.Y. Seiwert, HPV-Associated Head and Neck Cancer. *J. Natl Cancer Inst.* 2015; 107(12): djv344. <https://doi.org/10.1093/jnci/djv344>.
99. Gillison M.L., L. Alemany, Snijders P.J., et al., Human papillomavirus and diseases of the upper airway: head and neck cancer and respiratory papillomatosis. *Vaccine.* 2012;30(Suppl. 5):F34–54. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.05.070>.
100. Economides M.P., Amit M., Mahale P.S., et al. Impact of chronic hepatitis C virus infection on the survival of patients with oropharyngeal cancer. *Cancer.* 2018;124(5):960–5. <https://doi.org/10.1002/cncr.31146>.
101. Mahale P., Sturgis E.M., Twardy D.J., et al. Torres, Association Between Hepatitis C Virus and Head and Neck Cancers. *J. Natl. Cancer Inst.* 2016;108(8). <https://doi.org/10.1093/jnci/djw035>.
102. D'Souza G., Carey T.E., William W.N., et al. Epidemiology of head and neck squamous cell cancer among HIV-infected patients. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2014;65(5):603–10. <https://doi.org/10.1097/QAI.000000000000083>.
103. Liu Q., Yan L., Xu C., et al. Increased incidence of head and neck cancer in liver transplant recipients: a meta-analysis. *BMC. Cancer.* 2014;14:776. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-14-776>.
104. Rabinovics N., Mizrahi A., Hadar T., et al. Cancer of the head and neck region in solid organ transplant recipients. *Head Neck.* 2014;36(2):181–6. <https://doi.org/10.1002/hed.23283>.
105. Vigneswaran N.M.D. Williams, Epidemiologic trends in head and neck cancer and aids in diagnosis. *Oral Maxillofac. Surg. Clin. North Am.* 2014;26(2):123–41. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2014.01.001>.
106. Vukovic V., Stojanovic J., Vecchioni A., et al. Systematic Review and Meta-analysis of SNPs from Genome-Wide Association Studies of Head and Neck Cancer. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2018;159(4):615–24. <https://doi.org/10.1177/0194599818792262>.
107. Mehanna H., Beech T., Nicholson T., et al. Prevalence of human papillomavirus in oropharyngeal and nonoropharyngeal head and neck cancer--systematic review and meta-analysis of trends by time and region. *Head Neck.* 2013;35(5):747–55. <https://doi.org/10.1002/hed.22015>.
108. Mourad M., Jetmore T., Jategaonkar A.A., et al. Epidemiological Trends of Head and Neck Cancer in the United States: A SEER Population Study. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 2017;75(12):2562–72. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2017.05.008>.
109. Chaturvedi A.K., Engels E.A., Pfeiffer R.M., et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *J. Clin. Oncol.* 2011;29(32):4294–301. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.36.4596>.
110. Liederbach E., Kyrillos A., Wang C.H., et al. The national landscape of human papillomavirus-associated oropharynx squamous cell carcinoma. *Int. J. Cancer.* 2017;140(3):504–12. <https://doi.org/10.1002/ijc.30442>.
111. Briko N.I., Lopukhov P.D., Kaprin A.D., et al. HPV-associated lesions in the Russian Federation: assessment of the problem. *J. Modern Oncol.* 2019;21(1):45–50. <https://doi.org/10.26442/18151434.2019.190199>.
112. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой, Злокачественные новообразования в России в 2021 г. (Заболееваемость и смертность).
113. Kjaer S.K., Nygard M., Sundstrom K., et al. Final analysis of a 14-year long-term follow-up study of the effectiveness and immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in women from four nordic

- countries. *EClinicalMed.* 2020;23:100401. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100401>.
114. Goldstone S.E., Giuliano A.R., Palefsky J.M., et al. Efficacy, immunogenicity, and safety of a quadrivalent HPV vaccine in men: results of an open-label, long-term extension of a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet. Infect. Dis.* 2022;22(3):413–425. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00327-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00327-3).
 115. Lei J., Ploner A., Elfstrom K.M., et al. HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2020;383(14):1340–8. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1917338>.
 116. Инструкция по медицинскому применению вакцины против вируса папилломы человека квадριвалентной рекомбинантной. Регистрационный номер ЛС-002293.
 117. Diana G., Corica C. Human Papilloma Virus vaccine and prevention of head and neck cancer, what is the current evidence? *Oral Oncol.* 2021;115:105168. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2020.105168>.

Поступила 01.02.23

Получены положительные рецензии 20.02.23

Принята в печать 25.02.23

Received 01.02.23

Positive reviews received 20.02.23

Accepted 25.02.23

Вклад авторов: С.В. Винокурова — разработка концепции статьи, написание текста статьи. А.Н. Катаргин — написание текста статьи, подготовка иллюстративного материала.

Contribution of the authors: S.V. Vinokurova — development of the concept of the article, writing the text of the article. A.N. Katargin — writing the text of the article, preparation of illustrative material.

Информация об авторах:

Винокурова Светлана Владимировна — к.биол.н., заведующая лабораторией молекулярной биологии вирусов НИИ канцерогенеза ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава РФ. Адрес: 115478 Москва, Каширское шоссе, д. 24, строение 15; e-mail: s.vinokurova@ronc.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1615-3928>.

Катаргин Алексей Николаевич — к.биол.н., научный сотрудник лаборатории молекулярной биологии вирусов НИИ канцерогенеза ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава РФ; Адрес: 115478 Москва, Каширское шоссе, д. 24, строение 15; e-mail: akatar@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7405-0671>.

Information about the authors:

Svetlana V. Vinokurova — Candidate of Biological Sciences, Head of Viral Molecular Biology Department, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia. Address: 115478 Moscow, 24 Kashirskoe Shosse; e-mail: s.vinokurova@ronc.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1615-3928>.

Alexey N. Katargin — Candidate of Biological Sciences, Research Scientist, Viral Molecular Biology Department, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia. Address: 115478 Moscow, 24 Kashirskoe Shosse; e-mail: akatar@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7405-0671>

© Team of authors, 2022 / © Коллектив авторов, 2022

Treatment of young adults with oral cancer: current state and outlook (The Consortium «Etiology and pathogenesis of oral cancer in young adults»). Part 2

I.K. Fedorova¹, D.E. Kulbakin¹, E.S. Kolegova¹, M.R. Patysheva¹, E.V. Denisov¹, A.P. Polyakov², A.V. Mordovsky², I.V. Rebrikova², A.D. Kaprin², D.A. Averinskaya², M.E. Romanova², P.A. Shatalov², P.V. Shegay², D.S. Kudashkina², L.P. Yakovleva³, A.S. Vyalov³, M.A. Kropotov⁴, V.T. Tsiklauri⁴, O.A. Saprina⁴, N.S. Sukortseva⁵, S.I. Samoilova⁵, I.V. Reshetov⁵, E.L. Choinzonov¹

¹Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

²P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – a branch of the National Medical Radiology Research Center, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

³A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

⁴N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

⁵I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Contacts: Elena Sergeevna Kolegova – e-mail: elenakolegova@oncology.tomsk.ru

Лечение молодых пациентов с раком полости рта: текущее состояние и перспективы (консорциум «Этиология и патогенез рака полости рта у пациентов молодого возраста»). Часть 2

И.К. Федорова¹, Д.Е. Кульбакин¹, Е.С. Колегова¹, М.Р. Патышева¹, Е.В. Денисов¹, А.П. Поляков², А.В. Мордовский², И.В. Ребрикова², А.Д. Каприн², Д.А. Аверинская², М.Э. Романова², П.А. Шаталов², П.В. Шегай², Д.С. Кудашкина², Л.П. Яковлева³, А.С. Вялов³, М.А. Кротов⁴, В.Т. Циклаури⁴, О.А. Саприна⁴, Н.С. Сукорцева⁵, С.И. Самойлова⁵, И.В. Решетов⁵, Е.Л. Чойнзонов¹

¹НИИ онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия

²МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава РФ, Москва, Россия

³ГБУЗ Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

⁴ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава РФ, Москва, Россия

⁵ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава РФ, Москва, Россия

Контакты: Колегова Елена Сергеевна – e-mail: elenakolegova@oncology.tomsk.ru

口腔癌青年人的治疗现状与展望（青年口腔癌的病因学与发病机制）第2部分

I.K. Fedorova¹, D.E. Kulbakin¹, E.S. Kolegova¹, M.R. Patysheva¹, E.V. Denisov¹, A.P. Polyakov², A.V. Mordovsky², I.V. Rebrikova², A.D. Kaprin², D.A. Averinskaya², M.E. Romanova², P.A. Shatalov², P.V. Shegay², D.S. Kudashkina², L.P. Yakovleva³, A.S. Vyalov³, M.A. Kropotov⁴, V.T. Tsiklauri⁴, O.A. Saprina⁴, N.S. Sukortseva⁵, S.I. Samoilova⁵, I.V. Reshetov⁵, E.L. Choinzonov¹

¹Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

²P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – a branch of the National Medical Radiology Research Center, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

³A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

⁴N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

⁵I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

通讯作者: Elena Sergeevna Kolegova – e-mail: elenakolegova@oncology.tomsk.ru

Doi: 10.25792/HN.2023.11.1.74–84

The review is devoted to the current state and prospects for the treatment of young adults with oral cancer. The article analyzes the possible methods of treatment for this category of patients: immunotherapy, radiation and phototherapy, hyperthermia, surgical treatment, and also discusses the prospects for antibiotic therapy and regulation of the epigenetic landscape of oral cancer in young adults.

Key words: oral cancer, young adults, therapy, immunotherapy, radiotherapy, phototherapy, hyperthermia, reconstructive plastic surgery, antibiotic therapy, epigenetic regulation

Conflicts of interest. The authors have no conflicts of interest to declare.

Funding. This work was supported by the Russian Science Foundation (grant № 22-15-00308).

For citation: Fedorova I.K., Kulbakin D.E., Kolegova E.S., Patysheva M.R., Denisov E.V., Polyakov A.P., Mordovsky A.V., Rebrikova I.V., Kaprin A.D., Averinskaya D.A., Romanova M.E., Shatalov P.A., Shegay P.V., Kudashkina D.S., Yakovleva L.P., Vyalov A.S., Kropotov M.A., Tsiklauri V.T., Saprina O.A., Sukortseva N.S., Samoilova S.I., Reshetov I.V., Choinzonov E.L. Treatment of young adults with oral cancer: current state and outlook (The Consortium «Etiology and pathogenesis of oral cancer in young adults»). Part 2. Head and neck. Russian Journal. 2023;11(1):74–84

The authors are responsible for the originality of the data presented and the possibility of publishing illustrative material – tables, drawings, photographs of patients.

Обзор посвящен современному состоянию и перспективам терапии молодых пациентов с раком полости рта. В статье дан анализ возможных методов лечения больных данной категории: иммунотерапия, лучевая и фототерапия, гипертермия, хирургическое лечение, а также обсуждены перспективы антибиотикотерапии и регуляции эпигенетического ландшафта рака полости рта у молодых пациентов.

Ключевые слова: рак полости рта, молодые, терапия, иммунотерапия, лучевая терапия, фотодинамическая терапия, гипертермия, реконструктивно-пластические операции, антибиотикотерапия, эпигенетическая регуляция

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 22-15-00308).

Для цитирования: Федорова И.К., Кульбакин Д.Е., Колегова Е.С., Патышева М.Р., Денисов Е.В., Поляков А.П., Мордовский А.В., Ребрикова И.В., Каприн А.Д., Аверинская Д.А., Романова М.Э., Шаталов П.А., Шегай П.В., Кудашкина Д.С., Яковлева Л.П., Вялов А.С., Кротов М.А., Циклаури В.Т., Саприна О.А., Сукорцева Н.С., Самойлова С.И., Решетов И.В., Чойнзон Е.Л. Лечение молодых пациентов с раком полости рта: текущее состояние и перспективы (консорциум «Этиология и патогенез рака полости рта у пациентов молодого возраста»). Часть 2. Head and neck. Голова и шея. Российский журнал. 2023;11(1):74–84

Авторы несут ответственность за оригинальность представленных данных и возможность публикации иллюстративного материала – таблиц, рисунков, фотографий пациентов

这篇综述致力于研究年轻人口腔癌症治疗的现状和前景。

本文分析了这类患者可能的治疗方法：免疫疗法、放射和光疗、热疗、外科治疗，并讨论了抗生素治疗的前景和年轻人口腔癌症表观遗传景观的调控。

关键词：口腔癌症、年轻人、治疗、免疫治疗、放射治疗、光疗、热疗、重建整形手术、抗生素治疗、表观遗传调节

利益冲突：提交人没有需要声明的利益冲突。

资助：这项工作得到了俄罗斯科学基金会（基金№ 22–15–00308）。

引用: Fedorova I.K., Kulbakin D.E., Kolegova E.S., Patysheva M.R., Denisov E.V., Polyakov A.P., Mordovsky A.V., Rebrikova I.V., Kaprin A.D., Averinskaya D.A., Romanova M.E., Shatalov P.A., Shegay P.V., Kudashkina D.S., Yakovleva L.P., Vyalov A.S., Kropotov M.A., Tsiklauri V.T., Saprina O.A., Sukortseva N.S., Samoilova S.I., Reshetov I.V., Choinzonov E.L. Treatment of young adults with oral cancer: current state and outlook (The Consortium «Etiology and pathogenesis of oral cancer in young adults»). Part 2. Head and neck. Russian Journal. 2023;11(1):74–84

作者对所提供数据的独创性以及发布说明性材料（表格、图纸、患者照片）的可能性负责。

Введение

Рак головы и шеи является седьмым по распространенности типом рака во всем мире, почти в половине случаев поражая ротовую полость [1]. Чаще всего (около 60%) рак полости рта (РПР) диагностируется на III–IV стадиях, что определяет плохой прогноз

выживания пролеченных больных. Ежегодно в мире от РПР умирают более 180 000 человек, большинство из которых трудоспособного возраста [1, 2]. Рак головы и шеи обычно считается заболеванием пожилых людей. Хотя в последние годы продемонстрировано, что заболеваемость РПР растет среди младших возрастных групп (в возрасте до 45 лет) практически во всех странах [2–4].

РПР – это сложное многофакторное заболевание, ассоциированное с различными молекулярными повреждениями [5]. Молекулярные поражения включают соматические мутации и эпигенетические модификации, что приводит к нарушению регуляции экспрессии генов и, как следствие, изменению уровня транскриптов, белков и метаболитов. Опухолевый рост и прогрессия являются результатом кумулятивных изменений в различных путях, ведущих к повреждению ДНК, чрезмерной пролиферации, ангиогенезу, ингибированию апоптоза, инвазии в окружающие ткани и отдаленному метастазированию [5].

Современная концепция выбора оптимального варианта лечения больных РПР основывается на междисциплинарном подходе с учетом этиологических факторов, сопутствующей патологии, ожидаемых функциональных и косметических результатов. Общепринятым методом лечения больных местнораспространенными формами РПР является комбинированный, включающий в себя лучевую терапию (ЛТ), химиотерапию и хирургический метод лечения в различной последовательности [4, 6]. Тем не менее, очевидно, что современный принцип лечения должен учитывать этиологические факторы заболевания, а также молекулярно-генетические характеристики опухоли.

Иммунотерапия РПР у молодых

На данный момент не существует различий в рекомендациях по лекарственному лечению и применению иммунотерапии для больных РПР молодого и старшего возраста, хотя разница в этиологии и клиническом течении позволяет предполагать, что данные категории пациентов могут иметь и различные приоритеты в назначении лекарственного лечения, возможно, с наибольшим преимуществом для иммунотерапевтических препаратов.

До появления иммунотерапии варианты лечения второй линии рака головы и шеи, рефрактерного к химиотерапии на основе платины, основывались на применении цетуксимаба, таксанов или метотрексата [7, 8]. Доля ответов, достигнутых этими препаратами, варьировалась от 4 до 14% с медианой безрецидивной выживаемости, равной всего 2–3 месяцам [7, 8].

В 2016 г. были одобрены первые иммунотерапевтические препараты пембролизумаб и ниволумаб, ингибирующие контрольную точку PD-L1/PD-1, для лечения пациентов с рецидивирующей плоскоклеточной карциномой головы и шеи, невосприимчивой к лечению препаратами платины. KEYNOTE-012 было одним из первых исследований, продемонстрировавших стойкий ответ на пембролизумаб у пациентов с платинорезистентным метастатическим или рецидивным плоскоклеточным раком головы и шеи с экспрессией PD-L1 $\geq 1\%$ при общей частоте ответа 16% [9, 10]. Вскоре после этого данные рандомизированного исследования III фазы CheckMate 141, в котором принял участие 361 пациент, показали улучшение общей выживаемости и качества жизни по сравнению со стандартной системной терапией платинорезистентного заболевания [11]. В этом исследовании ниволумаб удвоил показатели общей выживаемости через 1 год (36% при применении ниволумаба против 17% при химиотерапии). В 2017 г. комиссия Европейского медицинского агентства одобрила применение ниволумаба для лечения пациентов с раком головы и шеи, а вскоре после этого рекомендовала монотерапию пембролизумабом для лечения рецидивирующего или метастатического рака головы и шеи у пациентов старше 18 лет. Критериями назначения терапии были экспрессия PD-L1 с показателем индекса содержания PD-L1 позитивных клеток к общему числу опухолевых клеток (combined positive score, CPS)

в опухоли $\geq 50\%$ либо прогрессирование на фоне терапии препаратами платины [12]. В 2019 г. Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрено ингибирование PD-1 в качестве первой линии для пациентов с метастатическим или неоперабельным рецидивирующим плоскоклеточным раком, предложив использование пембролизумаба в комбинации с препаратами платины и фторурацилом для всех пациентов с данной патологией [13]. Эти рекомендации послужили основой для изменения парадигмы лечения пациентов с опухолями головы и шеи и дали понимание роли иммунотерапии при этом заболевании.

Поскольку основную группу больных раком головы и шеи составляют лица старше 65 лет [14], важный вопрос заключается в том, различается ли эффективность иммунотерапии в разных возрастных группах. Исследование CheckMate 141 показало, что ниволумаб улучшал общую выживаемость у лиц моложе и старше 65 лет с одинаковой частотой побочных эффектов во всех возрастных группах [14]. Интересно, что молодые больные раком головы и шеи с преобладанием экспрессии CD163, характерного для макрофагов, обладающих проопухолевой активностью над экспрессией CD8, маркером Т-киллеров в сочетании с повышенным уровнем PD-L1 в ткани опухоли имели плохой прогноз в отношении сроков безрецидивной выживаемости [14].

Путь PD-1/PD-L1 является ключевым механизмом иммунного ответа при плоскоклеточном раке и потенциальной терапевтической мишенью. Анти-PD1/PD-L1 агенты блокируют имunosупрессивную активность опухолей и усиливают противоопухолевый иммунный ответ [15]. Биологическое обоснование нацеливания на анти-PD1/PD-L1 путь при плоскоклеточном раке было подкреплено недавними крупными клиническими испытаниями, демонстрирующими улучшенные результаты иммунотерапии по сравнению со стандартной терапией [14]. В отношении опухолей ротовой полости молодых пациентов имеются предпосылки для применения иммунотерапевтических препаратов, что основано на нескольких наблюдениях. В то время как активное вовлечение иммунной системы может способствовать развитию плоскоклеточного рака органов головы и шеи, для микроокружения молодых пациентов с РПР, напротив, характерна супрессия иммунного ответа [16]. У многих пациентов молодого возраста наблюдается нарушение инфильтрации опухолевых Т-лимфоцитов на фоне повышения уровня факторов иммунного истощения, таких как FOXP3 и ICOS [17], и функций Т-киллеров [18], а также снижение мутационной нагрузки [18]. У пациентов моложе 44 лет в опухолевом микроокружении отмечалась сниженная экспрессия Tregs и CTLA4 [19]. Для молодых пациенток с РПР также показано повышенное содержание транскриптов PD-1/PD-L1 [19]. При этом группа больных, которая отличалась низким содержанием цитотоксических CD8+ лимфоцитов в опухоли, показала повышенный риск рецидивов [19].

В настоящее время неоадьювантное иммунотерапевтическое лечение РПР не одобрено. Однако этот подход интенсивно изучается в крупных клинических исследованиях (NCT02296684, NCT02641093, NCT03765918, NCT02882282, NCT03721757, NCT03021993, NCT03172624, NCT04862650). В опубликованном в 2020 г. исследовании II фазы неоадьювантное применение пембролизумаба за 2–3 недели до операции не было связано с выраженными побочными эффектами и приводило к 44% частичному ответу у молодых женщин с РПР [20]. Также описаны отдельные случаи успешного применения пембролизумаба у молодых пациенток с РПР в неоадьювантном режиме [21].

Одной из значимых проблем при интерпретации клинических испытаний иммунотерапии по сравнению с химиотерапией является оценка ответа на лечение. Эффективность терапии традиционно измеряется с использованием критериев RECIST, разработанных для пациентов, получающих химиотерапию [22]. Рекомендации RECIST предполагают, что ранний рост опухоли при лечении указывает на прогрессирование заболевания. Однако использование стандартных критериев RECIST для оценки ответа при иммунотерапии может привести к неправильному определению прогрессирования заболевания и преждевременному прекращению лечения. В то время как химиотерапия может демонстрировать отчетливый ответ при иммунотерапии возможна ранняя псевдопрогрессия в результате инфильтрации опухоли иммунными клетками, за которой следует объективный ответ [23].

Поскольку основательной доказательной базы для выбора иммунотерапии в качестве монорежима нет, в настоящий момент этот подход является методом лечения РПР молодых пациентов в случаях, когда нет возможности проведения хирургического или лучевого лечения. Подробные клинические рекомендации по предварительному отбору пациентов, подходящих для иммунотерапии, включая сроки, дозировку и число циклов неоадьювантного либо адьювантного лечения, еще не разработаны. Проводимые в настоящий момент испытания нацелены на дополнительные исследования по оценке критериев отбора пациентов и вариантов контроля лечения при иммунотерапии РПР. Данные исследования находятся на этапе разработки, и не исключается, что их результаты приведут к изменению существующей в настоящее время клинической практики лечения молодых пациентов с РПР.

Радио- и фототерапия/гипертермия РПР у молодых

Использование послеоперационной ЛТ в комбинированном лечении улучшает прогноз заболевания и влияет на показатели выживаемости у пациентов с местно-распространенными формами РПР (T3-T4), близкими или положительными краями резекции, периневральной или сосудистой инвазией, наличием метастатических лимфатических узлов (N1-3) и экстракапсулярным ростом [24]. ЛТ как самостоятельный вид лечения применяется в 17% всех случаев РПР [25].

Согласно клиническим рекомендациям Минздрава РФ от 2020 г., пациентам с плоскоклеточным РПР вне зависимости от возраста при противопоказаниях к хирургическому лечению, нерезектабельном опухолевом процессе или отказе от хирургического лечения и наличии показаний к дистанционной ЛТ в самостоятельном варианте рекомендуется ЛТ на первичный очаг и клинически определяемые регионарные метастазы в дозе 66–70 Грей (Гр) (1,8–2,0 Гр/фракция) ежедневно с понедельника по пятницу в течение 6–7 недель на локорегионарную область, включая дозу 50–54 Гр (1,8–2,0 Гр/фракция) на зону лимфатических узлов.

ЛТ используется в составе комбинированного лечения пациентов с местно-распространенными стадиями опухолей или при наличии факторов риска развития локорегионарного рецидива. При R0 на область удаленной первичной опухоли и регионарных метастазов рекомендуется доза не менее 60 Гр (2,0 Гр/фракция). При R+ рекомендованная суммарная доза излучения составляет не менее 66 Гр (2,0 Гр/фракция). На локорегионарную область, включая неизмененные регионарные лимфоузлы, суммарная

доза составляет 50–54 Гр (1,8–2,0 Гр/фракция). Несмотря на проведение стандартного комбинированного лечения у пациентов молодого возраста с плоскоклеточным РПР, показатели общей и безрецидивной выживаемости хуже [26]. Учитывая эти данные, некоторые авторы рекомендуют проведение более агрессивного лечения [27].

Методы ЛТ и химиолучевой терапии (ХЛТ) обладают высоким потенциалом прямого повреждения здоровых тканей полости рта. Ранние осложнения ЛТ/ХЛТ обычно развиваются в начале периода ЛТ и сохраняются в течение 2–3 недель после завершения лечения, тогда как поздние осложнения могут проявиться в любое время после завершения лечения, в период от нескольких недель до нескольких лет. Известно, что у пациентов, получавших ЛТ на зону полости рта, в 90–100% случаев развиваются осложнения. К этим осложнениям относятся оральный мукозит, дисгевзия, ксеростомия, связанная с потерей функции слюнных желез и остеорадионекроз [27–29].

Одним из современных методов физического воздействия на первичный очаг опухоли является гипертермия. Гипертермия – это состояние, при котором температура тела повышается выше физиологической нормы. Терапия гипертермией включает в себя контролируемое локальное или избирательное повышение температуры в нужной анатомической области. Температурный диапазон от 40 до 43 °C чаще всего используется в контексте гипертермии при лечении рака [30]. В большинстве случаев гипертермию применяют в сочетании с другими методами лечения для повышения их эффективности, например, накопительного эффекта лекарственных препаратов за счет повышенной температуры опухоли [31]. Очень часто гипертермию сочетают с химиотерапией или ЛТ [32]. Гипертермия является радиосенсибилизатором, который повышает чувствительность опухолевых клеток к облучению путем ингибирования репарации ДНК и увеличения агрегации поврежденных ядерных белков [33, 34]. Кроме того, связанный с гипертермией повышенный кровоток и сосудистая проницаемость в нагретой области опухоли также способствуют более высоким внутриопухолевым и перитуморальным концентрациям лекарственных средств, что повышает эффективность химиотерапии [33]. Таким образом, гипертермия действует как дополнение к ЛТ, химиотерапии и молекулярной таргетной монотерапии.

Несмотря на то что гипертермия обычно используется в качестве дополнительного метода, она может непосредственно способствовать гибели клеток, вызывая повреждение белково-липидной клеточной мембраны, а также вызывать денатурацию внутриклеточных белков, в т.ч. белков цитоскелета [35]. Также гипертермия может приводить к разрушению белков, ответственных за репарацию повреждений ДНК, вызванных химиотерапией, и таким образом ингибировать репарацию двухцепочечных разрывов ДНК в процессе гомологичной рекомбинации [35]. Гипертермия, как вспомогательный вид лечения, может успешно быть использована у пациентов молодого и пожилого возраста в качестве радиосенсибилизатора к проводимой ЛТ или в качестве повышения эффективности химиотаргетной терапии [34].

Фотодинамическая терапия (ФДТ) — это малоинвазивный метод лечения, применяемый при лечении опухолей различной анатомической локализации. В основе ФДТ лежат три компонента: фотосенсибилизатор (химиотерапевтическое вещество), свет (лазер) и кислород. На эффективность ФДТ влияют несколько факторов: концентрация фотосенсибилизатора в патологической ткани, интенсивность света и мощность дозы, доступность кислорода, локализация фотосенсибилизатора внутри клетки.

В результате реакция трех компонентов приводит к ишемии и в дальнейшем к апоптозу клеток опухоли [36]. ФДТ обладает рядом преимуществ по сравнению с традиционными методами лечения, такими как минимальная инвазивность, повторяемость без кумулятивной токсичности, пространственный и временной контроль, удовлетворительные функциональные и косметические результаты, минимальные отдаленные осложнения и улучшение качества жизни пациентов [37]. Основным преимуществом ФДТ является возможность фокусированного воздействия в зоне патологического очага, что снижает повреждение окружающей здоровой ткани [38].

Несмотря на преимущества ФДТ, ее клиническое применение в терапии рака ограничено поверхностным расположением опухоли, что связано с ограниченной глубиной проникновения света в ткани. Когда излучение видимого света взаимодействует с тканями, явления отражения, преломления, рассеивания и поглощения способствуют общему снижению интенсивности света, что приводит к неэффективности лечения [39].

Достижение хорошего косметического и функционального результата при лечении больных РПР молодого возраста является важной задачей. В виду чего сами пациенты и их лечащие врачи стараются выбирать более щадящие методы лечения (ХЛТ, ФДТ) по сравнению с хирургическим лечением. Однако, как показывает мировой опыт, подобная тактика часто не приносит желаемого эффекта из-за развития ранних рецидивов, воспалительно-трофических изменений тканей после воздействия ЛТ. В дальнейшем хирургам приходится выполнять более широкие резекции в худших условиях, связанных с ранним или поздним лучевыми осложнениями. На сегодняшний день не существует различий в методиках проведения ЛТ или ХЛТ у пациентов молодого и старшего возраста.

Хирургическое лечение с реконструктивно-пластическим этапом у молодых пациентов с РПР

Несмотря на стремительное развитие лекарственной и ЛТ в лечении РПР, хирургический этап по-прежнему остается наиболее эффективным методом лечения больных данной группы [40]. В последние годы показатели качества жизни вызывают огромный интерес в изучении лечения пациентов с РПР, становясь вторичными конечными точками огромного ряда исследований, в то время как онкологические результаты общей и безрецидивной выживаемости, безусловно, являются основными результатами лечения.

Как известно, операции на органах полости рта сопряжены с утратой физиологических и социально значимых функций человека: глотания, жевания, речи, что приводит к значимому снижению качества жизни, депрессии, безработице и высокой степени социальной дезадаптации пациентов, составляющих основу работоспособного населения [40]. Хотя эти проблемы характерны для большинства пациентов с РПР, они более выражены у молодых пациентов. В связи с этим качественное и функциональное устранение послеоперационного дефекта у молодых пациентов является одним из социально-экономически значимых этапов проводимого лечения.

При хирургическом лечении наименее травматичным является трансоральный доступ, который обычно используется для ранних стадий опухолей переднего отдела дна полости рта, альвеолярного края нижней или верхней челюстей и языка. Более инвазивный подход, с выполнением мандибулотомии

или фаринготомии, становится необходимым при опухолях, расположенных в задних отделах полости рта или при наличии ограничения открывания рта за счет тризма [40]. С развитием и внедрением в хирургическую работу увеличительных оптических инструментов, таких как операционный микроскоп и видеоэндоскоп, возможности применения трансоральной хирургии расширились. Появились такие направления, как трансоральная лазерная микрохирургия, трансоральная роботизированная хирургия и трансоральная ультразвуковая хирургия [41]. Однако при тесном прилегании или инвазии опухоли к костным структурам нижней или верхней челюсти возникает необходимость выполнения краевой либо сегментарной их резекции.

Ввиду выполнения подобных обширных хирургических резекций неизбежно возникает вопрос адекватного устранения послеоперационных дефектов. В настоящее время существует множество вариантов реконструкции различных анатомических структур полости рта с применением как перемещенных, так и свободных ревааскуляризованных аутооткаек. Несомненно, на сегодняшний день лечение больных опухолями головы и шеи с использованием одномоментной микрохирургической реконструкции позволяет сохранить преемственность и сроки проведения комбинированного или комплексного лечения [27]. С другой стороны, использование перемещенных (ротированных) кожно-фасциальных или кожно-мышечных лоскутов с области шеи не является методом выбора у молодых больных ввиду выраженного косметического и функционального дефицита в донорской области, а также худших функциональных результатов реконструкции полости рта по сравнению со свободными ревааскуляризованными лоскутами.

Мета-анализ современных клинических данных демонстрирует преимущества в использовании реиннервированных, ревааскуляризованных аутоотрансплантатов над перемещенными [42]. Важным аспектом хирургического лечения является сокращение сроков послеоперационного восстановления после расширенных операций и снижение осложнений при проведении адьювантной терапии.

Традиционно метод выбора реконструкции определяется в зависимости от объема и расположения дефекта. Сохранение формы и функции оставшегося органа также имеет решающее значение. Однако применительно к пациентам молодого возраста очень важен индивидуальный подход в выборе места для формирования аутоотрансплантата. Поэтому в настоящее время все большее значение приобретает «донорский ущерб». Это необходимо учитывать у молодых пациентов, потому что ряд методов реконструкции предполагает образование выраженного косметического дефекта в донорской области, что влияет на эстетический результат хирургического лечения и как следствие приводит к заметному снижению качества жизни. По этой причине на данный момент предпочтение должно отдаваться лоскутам, после формирования которых травма донорской области соотносима с лучшими эстетическими результатами, но при этом должны сохраняться в той же мере функциональные результаты реконструкции [42]. Таким требованиям в большей степени отвечают перфорантные лоскуты с проксимальных отделов конечностей (бедро, плечо), либо с области спины и живота. Дефект в донорской области в этом случае менее заметен и часто не сопряжен с функциональным дефицитом.

Ведение пациентов в послеоперационном периоде после реконструктивных операций с использованием свободных ревааскуляризованных лоскутов кардинально не меняется в зависимости от их возраста. В исследовании, посвященном

сравнительному анализу частоты возникновения осложнений у пациентов после микрохирургической реконструкции, доказано, что возраст не является значимым фактором развития хирургических осложнений [42]. В то же время увеличение возраста пациентов коррелирует с накоплением сопутствующих патологий, а коморбидность в свою очередь влияет на частоту развития осложнений в послеоперационном периоде, связанных с системными нарушениями в организме (сердечно-сосудистая, легочная недостаточность, развитие тромбозов, нарушения мозгового кровообращения и т.д.) [42]. Развитие осложнений после операции увеличивает длительность нахождения пациента в стационаре. В связи с этим установлено, что пациенты молодого возраста занимают меньше койко-дней в клинике по сравнению с пациентами старшего возраста, раньше реабилитируются и приступают к следующим этапам комбинированного лечения.

Из всего вышесказанного следует, что варианты хирургического лечения, в т.ч. с реконструктивно-пластическим этапом, пациентов с РПР в настоящее время не зависят от возрастной группы и основываются в первую очередь на распространенности опухолевого процесса.

Возможности антибиотикотерапии РПР у молодых

Термин микробиом в широком смысле означает коллективный геном сложных сообществ бактерий, архей, вирусов, грибов и протистов, каждое из которых играет важную роль в поддержании микробного разнообразия. База данных микробиома человека насчитывает более 700 бактериальных штаммов в полости рта [43].

Изменение нормальной резидентной бактериальной флоры полости рта на нерезидентные патогенные микробы при воздействии известных этиологических факторов, таких как курение и употребление алкоголя, способствует канцерогенезу полости рта [43]. Патогенные микроорганизмы и продукты их жизнедеятельности, включая нитрозамины и ацетальдегид, стимулируют воспаление, способствуют усилению клеточной пролиферации, мутагенезу, активации онкогенов и ангиогенезу, что приводит к развитию РПР [44].

Микробиота полости рта является потенциальным биомаркером возникновения и прогноза плоскоклеточного РПР. В ряде исследований описаны наиболее часто встречающиеся (до 80% случаев) 3 вида бактерий при РПР: *Campylobacter gingivalis*, *Prevotella melaninogenica* и *Streptococcus mitis* [45]. Также при плоскоклеточном РПР отмечается повышенная концентрация грибов *Rhodotorula*, *Geotrichum* и *Pneumocystis* и микроспоридий *Phialophora* [45]. В ткани РПР также часто распространены *Acinetobacter* и *Fusobacterium* [46]. Повышенная концентрация данных бактерий была обнаружена преимущественно на поздних стадиях РПР. Предполагается, что развитие инфекционных осложнений и местного воспаления является потенциальным фактором риска прогрессирования плоскоклеточного РПР [46].

Сообщается, что патогенные микроорганизмы *Porphyromonas gingivalis* и *Fusobacterium nucleatum* способствуют прогрессированию РПР, вызывая хроническое воспаление и нарушая местный иммунный ответ [47]. *P. gingivalis* индуцирует гиперэкспрессию рецепторов B7-H1 и B7-DC в эпителиальных клетках полости рта, которые ответственны за развитие хронического воспаления за счет повышенной продукции интерлейкина-1 (ИЛ-1), ИЛ-6, ИЛ-8 и фактора некроза опухоли α . *P. gingivalis*

и *F. nucleatum* ответственны за клеточную инвазию при плоскоклеточном РПР [48]. *P. gingivalis* индуцирует эпителиально-мезенхимальный переход за счет подавления E-кадгерина и накопления в ядре β -катенина, что обуславливает агрессивность и высокий метастатический потенциал РПР [43]. *F. nucleatum* активирует гиперпродукцию матриксной металлопротеиназы 13 (коллагеназы 3) за счет активации митоген-активируемой протеинкиназы p38 и Etk/BMX, киназы p70 S6 и ГТФазы RhoA, которые ответственны за клеточную инвазию и миграцию [49]. *F. nucleatum* синергетически с другими бактериями, грибами и вирусами может индуцировать провоспалительную и проопухолевую микросреду за счет активации инфильтрирующих опухоль иммунных клеток [50].

Проведенный анализ микробиоты РПР у молодых и пожилых пациентов показал, что в обеих группах часто присутствуют *Proteobacteria*. Протеобактерии наблюдаются в микробиоте ткани РПР, поскольку кислая и анаэробная среда подходит для роста представителей этого типа [51]. Однако на уровне рода было обнаружено, что относительная численность *Ochrobactrum*, *Prevotella* и *Ralstonia* была значительно выше у молодых пациентов [52]. Кроме того, показано, что в слюне молодых здоровых людей выше уровень *Porphyromonas endodontalis*, *Alloprevotella tannerae*, *Filifactor alocis*, *Treponema*, *Lautropia Mirabilis* и *Pseudopropionibacterium* sp._HMT_194 по сравнению со слюной пожилых здоровых людей [53].

Современный подход к персонализированному лечению онкологических больных может включать воздействие на микробиом с помощью синбиотиков (пробиотики и пребиотики), антибиотиков или диеты [54–57]. На животных моделях показано, что пробиотики обладают протективным эффектом в отношении развития рака, а некоторые пробиотические штаммы снижают частоту воспалительных и инфекционных осложнений в послеоперационном периоде [58]. Большинство коммерческих пробиотических продуктов, как правило, безопасны и могут улучшать местный иммунитет, воздействуя на микробиоту и иммунный ответ [59]. Соответственно, можно предположить, что пробиотические штаммы могут быть использованы и для профилактики и/или в терапии РПР [60]. Было показано, что пастилки *Lactobacillus brevis* CD2 снижают тяжесть и частоту возникновения мукозита, вызванного ХЛТ, у пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи [61, 62].

Таким образом, для комплексного подхода и определения стратегии лечения молодых пациентов с РПР важно определять виды бактерий, потенциально ответственные за развитие данного заболевания. Изучение микробных сообществ полости рта молодых пациентов может также предоставить информацию о новых диагностических и прогностических маркерах плоскоклеточного РПР.

Возможности эпигенетической регуляции в терапии РПР у молодых

Изменение эпигенетического ландшафта клеток является одним из механизмов канцерогенеза и прогрессирования злокачественных новообразований [63]. Эпигенетические модификации представляют собой обратимые изменения, не связанные с изменением структуры ДНК, которые могут наследоваться и сохраняться в течение нескольких поколений. Недавние исследования показывали, что эпигенетическое перепрограммирование опухолевых стволовых клеток является ключевым этапом ранней опухолевой прогрессии [65].

Одним из наиболее изученных эпигенетических процессов является метилирование ДНК в основном CpG островков, которые состоят из динуклеотидных повторов CpG (гуанин-цитозин), чаще расположенных в промоторных областях генов [66, 67]. Гипометилирование большей части генома является характерной чертой злокачественных новообразований и приводит к повышенной хромосомной нестабильности из-за транскрипции повторяющихся элементов и активации протоонкогенов. Противоположный процесс, гиперметилирование, затрагивает гены-супрессоры опухолевого роста и способствует нарушению механизмов регуляции клеточного цикла, усилению пролиферации и снижению апоптоза [65].

При РПР определенные факторы риска, такие как табак и алкоголь, а также хроническое воспаление слизистой оболочки полости рта, связаны с нарушением метилирования ДНК. Например, у курильщиков РПР ассоциирован с общим гипометилированием [68], в то время как потребление алкоголя приводит к гиперметилированию CpG сайтов генома [69]. Эпигенетический статус может также использоваться в качестве инструмента прогноза, где гиперметилирование промотора гена DAPK является независимым фактором, влияющим на общую выживаемость больных плоскоклеточным РПР [70].

Поддержание эпигенетического ландшафта клеток также осуществляется длинными некодирующими РНК (lncRNAs) и микроРНК [65]. Изменение экспрессии микроРНК является одним из ключевых событий в развитии, инвазии и метастазировании рака. MiR-34 являются наиболее изученными микроРНК, обладающими супрессорными функциями при многих типах злокачественных новообразований, включая РПР. В клеточных линиях РПР обнаружена сниженная экспрессия miR-34a, miR-137, miR-193a и miR-203. Поскольку эти микроРНК расположены вблизи CpG-островков, нарушение их экспрессии может быть связано с гиперметилированием промоторных областей [71]. Изменение экспрессии miR-200 и s/miR-205, характерных для клеток РПР, связано со степенью дифференцировки. Более того экспрессия miR-200 и s/miR-205 снижается в CD44 позитивных опухолевых стволовых клетках [72]. Что касается молодых больных РПР (<30 лет), в частности раком языка, то для них характерен высокий уровень микроРНК let-7c, miR-130a-3p, miR-361-5p, miR-99a-5p, miR-29c-3p и let-7d-5p по сравнению с пациентами старшего возраста [73].

Обратимость эпигенетических модификаций открывает возможность для новых терапевтических стратегий, поиска диагностических и прогностических маркеров [74]. Хотя на данный момент подходы, основанные на изменении эпигенетического ландшафта клеток, находятся в зачаточном состоянии, некоторые из них показали высокую эффективность на моделях *in vitro*. Многообещающими являются использование миметиков микроРНК, либо подавление специфических микроРНК. Целью подходов, использующих синтетические молекулы малой двухцепочечной РНК с последовательностью и функцией, идентичными зрелым эндогенным микроРНК (миметики, микроРНК), является подавление экспрессии онкогенов. Другой вариант терапии представляет собой подавление микроРНК, которые ингибируют экспрессию генов онкосупрессоров. Тем не менее предлагаемые подходы требуют клинических испытаний.

Выводы

Проблема омоложения злокачественных опухолей различных локализаций чрезвычайно актуальна, не исключение и

РПР. При этом последние являются высоко агрессивными и часто рецидивирующими у пациентов молодого возраста. Предполагается, что РПР у молодых больных является отдельной клинической формой и характеризуется специфической этиологией и патогенезом. Однако в настоящее время не существует особого подхода к лечению больных РПР с учетом возраста, и используются общепризнанные методы (хирургическое лечение, ЛТ и лекарственная терапия). Необходимо проведение дополнительных исследований для поиска новых молекулярно-генетических маркеров и мишеней лекарственного лечения, что позволит выделить перспективные направления в лечении больных РПР молодого возраста. Изучение микробиома полости рта позволит определить особенности его количественного и качественного состава у молодых пациентов с РПР и предложить новые решения для его коррекции с целью предотвращения развития рака, ранней диагностики, лечения и прогнозирования. Наиболее оптимальным в этом плане является выполнение многоцентровых исследований с целью создания персонализированного подхода для лечения больных РПР молодого возраста.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.* 2018;68:394–424.
2. Toporcov T.N., Znaor A., Zhang Z.F., et al. Risk factors for head and neck cancer in young adults: a pooled analysis in the INHANCE consortium. *Int. J. Epidemiol.* 2015;44:169–85.
3. Hussein A.A., Helder M.N., de Visscher J.G., et al. Global incidence of oral and oropharynx cancer in patients younger than 45 years versus older patients: A systematic review. *Eur. J. Cancer.* 2017;82:115–27.
4. Tota J.E., Anderson W.F., Coffey C., et al. Rising incidence of oral tongue cancer among white men and women in the United States, 1973–2012. *Oral Oncol.* 2017;67:146–52.
5. Kolegova E.S., Patysheva M.R., Larionova I.V., et al. Early-onset oral cancer as a clinical entity: aetiology and pathogenesis. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2022;51:1497–509.
6. Dos Santos Costa S.F., Brennan P.A., Gomez R.S., et al. Molecular basis of oral squamous cell carcinoma in young patients: Is it any different from older patients? *J. Oral Pathol. Med.* 2018;47(6):541–6.
7. León X., Hitt R., Constenla M., et al. A retrospective analysis of the outcome of patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck refractory to a platinum-based chemotherapy. *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.)*. 2005;17(6):418–24.
8. Lala M., Chirovsky D., Cheng J.D., et al. Clinical outcomes with therapies for previously treated recurrent/metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC): A systematic literature review. *Oral Oncol.* 2018;84:108–20.
9. Seiwert T.Y., Burtneß B., Mehra R., et al. Safety and clinical activity of pembrolizumab for treatment of recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-012): an open-label, multicentre, phase 1b trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(7):956–65.
10. Mehra R., Seiwert T.Y., Gupta S., et al. Efficacy and safety of pembrolizumab in recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma: pooled analyses after long-term follow-up in KEYNOTE-012. *Br. J. Cancer.* 2018;119(2):153–9.
11. Ferris R.L., Blumenschein G., Fayette J., et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N. Engl. J. Med.* 2016;375(19):1856–67.

12. Wu X., Gu Z., Chen Y., et al. Application of PD-1 Blockade in Cancer Immunotherapy. *Comput. Struct. Biotechnol. J.* 2019;17:661–74.
13. Burtneß B., Harrington K.J., Greil R., et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2019;394(10212):1915–28.
14. Argiris A., Li Y., Murphy B.A., et al. Outcome of elderly patients with recurrent or metastatic head and neck cancer treated with cisplatin-based chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* 2004;22(2):262–8.
15. Hiam-Galvez K.J., Allen B.M., Spitzer M.H. Systemic immunity in cancer. *Nat. Rev. Cancer.* 2021;21(6):345–59.
16. Cottin S.C., Turcotte S., Douville P., et al. Predictors of circulating INTERLEUKIN-6 levels in head and neck cancer patients. *Cancers Head Neck.* 2018;3.
17. Ryu H.J., Kim E.K., Cho B.C., et al. Characterization of head and neck squamous cell carcinoma arising in young patients: Particular focus on molecular alteration and tumor immunity. *Head Neck.* 2019;41(1):198–207.
18. Maroun C.A., Zhu G., Fakhry C. et al. An Immunogenomic Investigation of Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma in Patients Aged 45 Years and Younger. *Laryngoscope.* 2021;131(2):304–11.
19. Hanna G.J., Woo S.B., Li Y.Y., et al. Tumor PD-L1 expression is associated with improved survival and lower recurrence risk in young women with oral cavity squamous cell carcinoma. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2018;47(5):568–77.
20. Bauernhofer T., Kuss I., Henderson B., et al. Preferential apoptosis of CD56dim natural killer cell subset in patients with cancer. *Eur. J. Immunol.* 2003;33(1):119–24.
21. Olmos M., Glajzer J., Büntemeyer T.O., et al. Neoadjuvant Immunotherapy of Oral Squamous Cell Carcinoma: Case Report and Assessment of Histological Response. *Front. Oncol.* 2021;11:720951.
22. Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J., et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur. J. Cancer.* 2009;45(2):228–47.
23. Baxi S.S., Dunn L.A., Burtneß B.A. Amidst the excitement: A cautionary tale of immunotherapy, pseudoprogression and head and neck squamous cell carcinoma. *Oral Oncol.* 2016;62:147–8.
24. Rogers S.N., Brown J.S., Woolgar J.A., et al. Survival following primary surgery for oral cancer. *Oral Oncol.* 2009;45(3):201–11.
25. Patel S.C., Carpenter W.R., Tyree S., et al. Increasing incidence of oral tongue squamous cell carcinoma in young white women, age 18 to 44 years. *J. Clin. Oncol.* 2011;29(11):1488–94.
26. Brägelmann J., Dagogo-Jack I., El Dinali M., et al. Oral cavity tumors in younger patients show a poor prognosis and do not contain viral RNA. *Oral Oncol.* 2013;49(6):525–33.
27. Sarkaria J.N., Harari P.M. Oral tongue cancer in young adults less than 40 years of age: rationale for aggressive therapy. *Head Neck.* 1994;16(2):107–11.
28. Kalavrezos N., Scully C. Mouth Cancer for Clinicians. Part 1: Cancer. *Dent. Update.* 2015;42(3):250–2, 5–6, 9–60.
29. Kalavrezos N., Scully C. Mouth cancer for clinicians. Part 2: Epidemiology. *Dent. Update.* 2015;42(4):354–6, 8–9.
30. van den Tempel N., Horsman M.R., Kanaar R. Improving efficacy of hyperthermia in oncology by exploiting biological mechanisms. *Int. J. Hyperthermia.* 2016;32(4):446–54.
31. Seynhaeve A.L.B., Amin M., Haemmerich D., et al. Hyperthermia and smart drug delivery systems for solid tumor therapy. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2020;163–4:125–44.
32. Rao W., Deng Z.S., Liu J. A review of hyperthermia combined with radiotherapy/chemotherapy on malignant tumors. *Crit. Rev. Biomed. Eng.* 2010;38(1):101–16.
33. Krenacs T., Meggyeshazi N., Forika G., et al. Modulated Electro-Hyperthermia-Induced Tumor Damage Mechanisms Revealed in Cancer Models. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(17).
34. Lepock J.R. Role of nuclear protein denaturation and aggregation in thermal radiosensitization. *Int. J. Hyperthermia.* 2004;20(2):115–30.
35. Eppink B., Krawczyk P.M., Stap J., et al. Hyperthermia-induced DNA repair deficiency suggests novel therapeutic anti-cancer strategies. *Int. J. Hyperthermia.* 2012;28(6):509–17.
36. dos Santos A.F., de Almeida D.R.Q., Terra L.F., et al. Photodynamic therapy in cancer treatment. *J. Cancer Metastasis Treat.* 2019;5:25.
37. Ulfo L., Costantini P.E., Di Giosia M., et al. EGFR-Targeted Photodynamic Therapy. *Pharmaceutics.* 2022;14(2).
38. Agostinis P., Berg K., Cengel K.A., et al. Photodynamic therapy of cancer: an update. *CA Cancer J. Clin.* 2011;61(4):250–81.
39. Kim M.M., Darafsheh A. Light Sources and Dosimetry Techniques for Photodynamic Therapy. *Photochem. Photobiol.* 2020;96(2):280–94.
40. Montero P.H., Patel S.G. Cancer of the oral cavity. *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* 2015;24(3):491–508.
41. Tirelli G., Boscolo Nata F., Piovesana M., et al. Transoral surgery (TOS) in oropharyngeal cancer: Different tools, a single mini-invasive philosophy. *Surg. Oncol.* 2018;27(4):643–9.
42. Sakuraba M., Miyamoto S., Kimata Y., et al. Recent advances in reconstructive surgery: head and neck reconstruction. *Int. J. Clin. Oncol.* 2013;18(4):561–5.
43. Chattopadhyay I., Verma M., Panda M. Role of Oral Microbiome Signatures in Diagnosis and Prognosis of Oral Cancer. *Technol. Cancer Res. Treat.* 2019;18:1533033819867354.
44. Hooper S.J., Wilson M.J., Crean S.J. Exploring the link between microorganisms and oral cancer: a systematic review of the literature. *Head Neck.* 2009;31(9):1228–39.
45. Banerjee S., Tian T., Wei Z., et al. Microbial Signatures Associated with Oropharyngeal and Oral Squamous Cell Carcinomas. *Sci. Rep.* 2017;7(1):4036.
46. Zhang Z., Yang J., Feng Q., et al. Compositional and Functional Analysis of the Microbiome in Tissue and Saliva of Oral Squamous Cell Carcinoma. *Front. Microbiol.* 2019;10:1439.
47. Whitmore S.E., Lamont R.J. Oral bacteria and cancer. *PLoS Pathog.* 2014;10(3):e1003933.
48. Yuan X., Liu Y., Kong J., et al. Different frequencies of *Porphyromonas gingivalis* infection in cancers of the upper digestive tract. *Cancer Lett.* 2017;404:1–7.
49. Perera M., Al-Hebshi N.N., Speicher D.J., et al. Emerging role of bacteria in oral carcinogenesis: a review with special reference to periopathogenic bacteria. *J. Oral. Microbiol.* 2016;8:32762.
50. Bashir A., Miskeen A.Y., Bhat A., et al. *Fusobacterium nucleatum*: an emerging bug in colorectal tumorigenesis. *Eur. J. Cancer Prev.* 2015;24(5):373–85.
51. Ringel Y., Maharshak N., Ringel-Kulka T., et al. High throughput sequencing reveals distinct microbial populations within the mucosal and luminal niches in healthy individuals. *Gut Microbes.* 2015;6(3):173–81.
52. Zhang Z., Feng Q., Li M., et al. Age-Related Cancer-Associated Microbiota Potentially Promotes Oral Squamous Cell Cancer Tumorigenesis by Distinct Mechanisms. *Front. Microbiol.* 2022;13:852566.
53. Schwartz J.L., Peña N., Kavar N., et al. Old age and other factors associated with salivary microbiome variation. *BMC. Oral Health.* 2021;21(1):490.
54. Jia G., Zhi A., Lai P.F.H., et al. The oral microbiota – a mechanistic role for systemic diseases. *Br. Dent. J.* 2018;224(6):447–55.
55. Djzidic M., Collado M.C., Abrahamsson T., et al. Oral microbiome development during childhood: an ecological succession influenced by postnatal factors and associated with tooth decay. *ISME J.* 2018;12(9):2292–306.
56. Zhang Y., Wang X., Li H., et al. Human oral microbiota and its modulation for oral health. *Biomed. Pharmacother.* 2018;99:883–93.

57. Rajpoot M., Sharma A.K., Sharma A., et al. Understanding the microbiome: Emerging biomarkers for exploiting the microbiota for personalized medicine against cancer. *Semin. Cancer Biol.* 2018;52(Pt. 1):1–8.
58. Motevaseli E., Dianatpour A., Ghafouri-Fard S. The Role of Probiotics in Cancer Treatment: Emphasis on their. *Int. J. Mol. Cell Med.* 2017;6(2):66–76.
59. Yu A.Q., Li L. The Potential Role of Probiotics in Cancer Prevention and Treatment. *Nutr. Cancer.* 2016;68(4):535–44.
60. Patel S., Goyal A. Evolving Roles of Probiotics in Cancer Prophylaxis and Therapy. *Probiotics Antimicrob. Proteins.* 2013;5(1):59–67.
61. Sharma A., Tilak T., Bakhshi S., et al. CD2 lozenges prevent oral mucositis in patients undergoing high dose chemotherapy followed by haematopoietic stem cell transplantation. *ESMO Open.* 2016;1(6):e000138.
62. Sharma A., Rath G.K., Chaudhary S.P., et al. Lactobacillus brevis C/D2 lozenges reduce radiation- and chemotherapy-induced mucositis in patients with head and neck cancer: a randomized double-blind placebo-controlled study. *Eur. J. Cancer.* 2012;48(6):875–81.
63. Jones P.A., Baylin S.B. The fundamental role of epigenetic events in cancer. *Nat. Rev. Genet.* 2002;3(6):415–28.
64. Jones P.A., Baylin S.B. The epigenomics of cancer. *Cell.* 2007;128(4):683–92.
65. Gasche J.A., Goel A. Epigenetic mechanisms in oral carcinogenesis. *Future Oncol.* 2012;8(11):1407–25.
66. Irimie A.I., Ciocan C., Gulei D., et al. Current Insights into Oral Cancer Epigenetics. *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19(3).
67. Piyathilake C.J., Bell W.C., Jones J., et al. Pattern of nonspecific (or global) DNA methylation in oral carcinogenesis. *Head Neck.* 2005;27(12):1061–7.
68. Guerrero-Preston R., Báez A., Blanco A., et al. Global DNA methylation: a common early event in oral cancer cases with exposure to environmental carcinogens or viral agents. *P R Health Sci. J.* 2009;28(1):24–9.
69. Baba S., Yamada Y., Hatano Y., et al. Global DNA hypomethylation suppresses squamous carcinogenesis in the tongue and esophagus. *Cancer Sci.* 2009;100(7):1186–91.
70. Mancuso M., Matassa D.S., Conte M., et al. H3K4 histone methylation in oral squamous cell carcinoma. *Acta Biochim. Pol.* 2009;56(3):405–10.
71. Sethi N., Wright A., Wood H., et al. MicroRNAs and head and neck cancer: reviewing the first decade of research. *Eur. J. Cancer.* 2014;50(15):2619–35.
72. Wiklund E.D., Gao S., Hult T., et al. MicroRNA alterations and associated aberrant DNA methylation patterns across multiple sample types in oral squamous cell carcinoma. *PLoS One.* 2011;6(11):e27840.
73. Hilly O., Pillar N., Stern S., et al. Distinctive pattern of let-7 family microRNAs in aggressive carcinoma of the oral tongue in young patients. *Oncol Lett.* 2016;12(3):1729–36.
74. Yoo C.B., Jones P.A. Epigenetic therapy of cancer: past, present and future. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2006;5(1):37–50.

Поступила 09.11.2022

Получены положительные рецензии 01.12.22

Принята в печать 08.12.22

Received 09.11.2022

Positive reviews received 01.12.22

Accepted 08.12.22

Вклад авторов: Федорова И.К., Колегова Е.С., Патышева М.Р. — концепция исследования, сбор, анализ, интерпретация данных, обработка материала, написание текста, техническое редактирование, подготовка статьи, оформление библиографии. Д.Е. Кульбакин, А.В. Мордовский, И.В. Ребрикова, А.Д. Каприн, Д.А. Аверинская, М.Э. Романова, П.А. Шаталов, П.В. Шегай, Д.С. Кудашкина, А.С. Вялов, В.Т. Циклаури, О.А. Саприна, Н.С. Сукорцева, С.И. Самойлова — концепция исследования, сбор, анализ и интерпретация данных, написание текста, научное редактирование. Е.В. Денисов, Е.Л. Чойнзонов, А.П. Поляков, Л.П. Яковлева, М.А. Кропотов,

И.В. Решетов — концепция исследования, анализ, интерпретация данных, научное редактирование.

Contribution of the authors: I.K. Fedorova, E.S. Kolegova, M.R. Patysheva — research concept, collection, analysis, and interpretation of the data, material processing, text writing, article preparation, technical editing, bibliography design. D.E. Kulbakin, A.V. Mordovsky, I.V. Rebrikova, A.D. Kaprin, D.A. Averinskaya, M.E. Romanova, P.A. Shatalov, P.V. Shegai, D.S. Kudashkina, A.S. Vyalov, V.T. Tsiklauri, O.A. Saprina, N.S. Sukortseva, S.I. Samoilova — research concept, collection, analysis, and interpretation of the data, text writing, scientific editing. E.V. Denisov, E.L. Choinzonov, A.P. Polyakov, L.P. Yakovleva, M.A. Kropotov, I.V. Reshetov — research concept, analysis, data interpretation, scientific editing.

Информация об авторах:

Федорова Ирина Казановна — аспирант отделения опухолей головы и шеи НИИ онкологии, ФГБНУ Томский НИМЦ, Томск. Адрес: 634009 Томск, пер. Кооперативный 5; e-mail: irina_fedorova96@mail.ru.

ORCID: 0000-0002-7540-8532.

Кульбакин Денис Евгеньевич — д.м.н., старший научный сотрудник отделения опухолей головы и шеи НИИ онкологии, ФГБНУ Томский НИМЦ, Томск. Адрес: 634009 Томск, пер. Кооперативный 5; e-mail: kulbakin_d@mail.ru.

ORCID: 0000-0003-3089-5047.

Колегова Елена Сергеевна — к.м.н., научный сотрудник лаборатории биологии опухолевой прогрессии НИИ онкологии, ФГБНУ Томский НИМЦ, Томск. Адрес: 634009 Томск, пер. Кооперативный 5; e-mail: elenakolegova@oncology.tomsk.ru.

ORCID: 0000-0001-9122-3274.

Патышева Марина Ринатовна — младший научный сотрудник лаборатории биологии опухолевой прогрессии НИИ онкологии, ФГБНУ Томский НИМЦ, Томск. Адрес: 634009 Томск, пер. Кооперативный 5; e-mail: starin5@ya.ru.

ORCID: 0000-0003-2865-7576.

Денисов Евгений Владимирович — к.б.н., заведующий лабораторией биологии опухолевой прогрессии НИИ онкологии, ФГБНУ Томский НИМЦ, Томск. Адрес: 634009 Томск, пер. Кооперативный 5; e-mail: d_evgeniy@oncology.tomsk.ru.

ВЯORCID: 0000-0003-2923-9755.

Чойнзонов Евгений Лхамцыренович — д.м.н., профессор, академик РАН, директор НИИ онкологии, ФГБНУ Томский НИМЦ, Томск. Адрес: 634009 Томск, пер. Кооперативный 5; e-mail: choynzonov@nimc.ru.

ORCID: 0000-0002-3651-0665.

Поляков Андрей Павлович — д.м.н., руководитель отделения микрохирургии МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ НМИЦ радиологии Минздрава РФ, Москва. Адрес: 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3; e-mail: appolyakov@mail.ru.

ORCID: 0000-0003-2095-5931.

Мордовский Александр Валентинович — к.м.н., научный сотрудник отделения микрохирургии МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ НМИЦ радиологии Минздрава РФ, Москва. Адрес: 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3; e-mail: alexmord@live.com.

ORCID: 0000-0002-8500-8620.

Ребрикова Ирина Валерьевна — к.м.н., старший научный сотрудник отделения микрохирургии МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ НМИЦ радиологии Минздрава РФ, Москва. Адрес: 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3; e-mail: rebrikovaiv@mail.ru.

ORCID: 0000-0002-7854-9824.

Каприн Андрей Дмитриевич — д.м.н., профессор, академик Российской академии наук, директор ФГБУ НМИЦ радиологии Минздрава РФ, Обнинск. Адрес: 249036 Обнинск, Королева 4; e-mail: contact@nrmicr.ru.

ORCID: 0000-0001-8784-8415.

Аверинская Дарья Алексеевна — младший научный сотрудник отдела трансляционной онкологии МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ НМИЦ

радиологии Минздрава РФ, Москва. Адрес: 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3; e-mail: doraedum@gmail.com.

ORCID: 0000-0003-3936-4728.

Романова Марина Эдуардовна — к.б.н., заведующая отделом трансляционной онкологии МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ НМИЦ радиологии Минздрава РФ, Москва. Адрес: 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3; e-mail: m82p@yandex.ru.

ORCID: 0000-0003-2557-8346.

Шаталов Петр Алексеевич — к.б.н., руководитель молекулярно-генетической службы ФГБУ НМИЦ радиологии Минздрава РФ, Обнинск. Адрес: 249036 Обнинск, Королева 4; e-mail: Shatalov.peter@gmail.com.

ORCID: 0000-0001-5374-8547.

Шегай Петр Викторович — к.м.н., заместитель генерального директора по науке ФГБУ НМИЦ радиологии Минздрава РФ, Обнинск. Адрес: 249036 Обнинск, Королева 4; e-mail: dr.shegai@mail.ru.

ORCID: 0000-0001-9755-1164.

Кудашкина Дарья Сергеевна — аспирант отделения микрохирургии МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ НМИЦ радиологии Минздрава РФ, Москва. Адрес: 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3; e-mail: Dariakudashkina13@gmail.com.

ORCID: 0000-0002-1879-5548.

Яковлева Лилия Павловна — к.м.н., заведующая отделением опухолей головы и шеи ГБУЗ Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова ДЗМ, Москва. Адрес: 111123 Москва, шоссе Энтузиастов, 86; e-mail: L.yakovleva@mknc.ru.

ORCID: 0000-0002-7356-8321.

Вялов Алексей Сергеевич — младший научный сотрудник отделения опухолей головы и шеи ГБУЗ Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова ДЗМ, Москва. Адрес: 111123 Москва, шоссе Энтузиастов, 86; e-mail: a.vyalov@mknc.ru.

ORCID: 0000-0002-1519-2370.

Кропотов Михаил Алексеевич — д.м.н., заведующий хирургическим отделением №10 (опухолей головы и шеи) ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава РФ, Москва. Адрес: 115522 Москва, Каширское ш., 23; e-mail: drkropotov@mail.ru.

ORCID: 0000-0002-9132-3416.

Циклаури Василий Тамазиевич — к.м.н., врач-онколог хирургического отделения №10 (опухолей головы и шеи) ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава РФ, Москва. Адрес: 115522 Москва, Каширское ш., 23; e-mail: Tvtsiklauri@yandex.ru.

ORCID: 0000-0002-3090-695X.

Саприна Оксана Александровна — к.м.н., заведующая отделением пластической хирургии ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава РФ, Москва. Адрес: 115522 Москва, Каширское ш., 23; e-mail: isabekian@mail.ru.

ORCID: 0000-0002-2283-1812.

Сукорцева Наталья Сергеевна — ассистент кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава РФ, Москва. Адрес: 119048 Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр. 2; e-mail: sukorceva.nataly@mail.ru.

ORCID: 0000-0002-7704-1658.

Самойлова Светлана Ивановна — доцент кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава РФ, Москва. Адрес: 119048 Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр. 2; e-mail: sv_samoilova75@mail.ru.

ORCID: 0000-0003-4598-8625.

Решетов Игорь Владимирович — д.м.н., профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой онкологии, радиотерапии и пластической хирургии ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава РФ,

Москва. Адрес: 119048 Москва, Большая Пироговская ул., 2, стр.4; e-mail: reshetoviv@mail.ru.

ORCID: 0000-0002-0909-6278.

Information about the authors:

Fedorova Irina Kazanovna — Postgraduate student of the Department of Head and Neck Tumors of Cancer Research Institute of Tomsk NRMС, Tomsk. Address: 634009 Tomsk, per. Cooperative 5; e-mail: irina_fedorova96@mail.ru.

ORCID: 0000-0002-7540-8532.

Kulbakin Denis Evgenievich — Dr. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Department of Head and Neck Tumors of Cancer Research Institute of Tomsk NRMС, Tomsk. Address: 634009 Tomsk, per. Cooperative 5; e-mail: kulbakin_d@mail.ru.

ORCID: 0000-0003-3089-5047.

Kolegova Elena Sergeevna — Ph. D. (Med.), Researcher of the Laboratory of Cancer Progression Biology of Cancer Research Institute of Tomsk NRMС, Tomsk. Address: 634009 Tomsk, per. Cooperative 5; e-mail: elenakolegova@oncology.tomsk.ru.

ORCID: 0000-0001-9122-3274.

Patysheva Marina Rinatovna — Junior Researcher of the Laboratory of Cancer Progression Biology of Cancer Research Institute of Tomsk NRMС, Tomsk. Address: 634009 Tomsk, per. Cooperative 5; e-mail: starin5@ya.ru.

ORCID: 0000-0003-2865-7576.

Denisov Evgeniy Vladimirovich — Ph. D. (Biol.), Head of the Laboratory of Cancer Progression Biology of Cancer Research Institute of Tomsk NRMС, Tomsk. Address: 634009 Tomsk, per. Cooperative 5; e-mail: d_evgeniy@oncology.tomsk.ru.

ORCID: 0000-0003-2923-9755.

Choinzonov Evgeny Lkhamatsyrenovich — Dr. Sci. (Med.), Professor, Full Member of the Russian Academy of Sciences, Director of Cancer Research Institute of Tomsk NRMС, Tomsk. Address: 634009 Tomsk, per. Cooperative 5; e-mail: choynzonov@tmimc.ru.

ORCID: 0000-0002-3651-0665.

Polyakov Andrey Pavlovich — Dr. Sci. (Med.), Head of the Microsurgery Department of P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute — a branch of the National Medical Radiology Research Center of Ministry of Health of Russia, Moscow. Address: 125284 Moscow, 2nd Botkinsky pr-d, 3; e-mail: appolyakov@mail.ru.

ORCID: 0000-0003-2095-5931.

Mordovsky Alexander Valentinovich — Ph. D. (Med.), researcher of the Microsurgery Department of P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute — a branch of the National Medical Radiology Research Center of Ministry of Health of Russia, Moscow. Address: 125284 Moscow, 2nd Botkinsky pr-d, 3; e-mail: alexmord@live.com.

ORCID: 0000-0002-8500-8620.

Rebrikova Irina Valerievna — Ph. D. (Med.), Senior Researcher of the Microsurgery Department of P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute — a branch of the National Medical Radiology Research Center of Ministry of Health of Russia, Moscow. Address: 125284 Moscow, 2nd Botkinsky pr-d, 3; e-mail: rebrikovaiv@mail.ru.

ORCID: 0000-0002-7854-9824.

Kaprin Andrey Dmitrievich — Dr. Sci. (Med.), Professor, Full Member of the Russian Academy of Sciences, Director of the National Medical Radiology Research Center of Ministry of Health of Russia, Obninsk. Address: 249036 Obninsk, Koroleva Street 4; e-mail: contact@nmicr.ru.

ORCID: 0000-0001-8784-8415.

Averinskaya Daria Alekseevna — Junior Researcher of the Department of Translational Oncology of P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute — a branch of the National Medical Radiology Research Center of Ministry of Health of Russia, Address: 125284, Moscow, 2nd Botkinsky pr-d, 3; e-mail: doraedum@gmail.com. ORCID: 0000-0003-3936-4728.

Romanova Marina Eduardovna — Ph. D. (Biol.), Head of the Department of Translational Oncology of P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute — a branch of the National Medical Radiology Research Center of Ministry of Health of

Russia. Address: 125284, Moscow, 2nd Botkinsky pr-d, 3; e-mail: m82p@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-2557-8346.

Shatalov Petr Alekseevich – Ph. D. (Biol.), Head of the Molecular Genetic Service of the National Medical Radiology Research Center of Ministry of Health of Russia, Obninsk. Address: 249036 Obninsk, Koroleva Street 4; e-mail: Shatalov.peter@gmail.com.

ORCID: 0000-0001-5374-8547.

Shegai Petr Viktorovich – Ph. D. (Med.), Deputy General Director for Science of the National Medical Radiology Research Center of Ministry of Health of Russia, Obninsk. Address: 249036 Obninsk, Koroleva Street 4; e-mail: dr.shegai@mail.ru. ORCID: 0000-0001-9755-1164.

Kudashkina Daria Sergeevna – postgraduate student of the Microsurgery Department of P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – a branch of the National Medical Radiology Research Center of Ministry of Health of Russia, Moscow. Address: 125284 Moscow, 2nd Botkinsky pr-d, 3; e-mail: Dariakudashkina13@gmail.com.

ORCID: 0000-0002-1879-5548.

Yakovleva Liliya Pavlovna – Ph. D. (Med.), Head of the Department of Head and Neck Tumors of A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center of Moscow Healthcare Department, Moscow. Address: 111123 Moscow, highway Enthusiasts, 86; e-mail: L.yakovleva@mknc.ru.

ORCID: 0000-0002-7356-8321.

Vyalov Aleksey Sergeevich – Junior Researcher of the Department of Head and Neck Tumors of A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center of Moscow Healthcare Department, Moscow. Address: 111123 Moscow, highway Enthusiasts, 86; e-mail: a.vyalov@mknc.ru.

ORCID: 0000-0002-1519-2370.

Kropotov Mikhail Alekseevich – Dr. Sci. (Med.), Head of the Surgical Department N10 (tumors of the Head and Neck) of N.N. Blokhin National Medical Research

Center of Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow. Address: 115522 Moscow, Kashirskoe sh., 23; e-mail: drkropotov@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9132-3416.

Tsiklauri Vasily Tamazievich – Ph. D. (Med.), Oncologist of the Surgical Department N10 (tumors of the Head and Neck) of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow. Address: 115522 Moscow, Kashirskoe sh., 23; e-mail: drkropotov@mail.ru.

ORCID: 0000-0002-3090-695X.

Saprina Oksana Alexandrovna – Ph. D. (Med.), Head of the Department of Plastic Surgery of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow. Address: 115522 Moscow, Kashirskoe sh., 23; e-mail: isabekian@mail.ru. ORCID: 00.00-0002-2283-1812.

Sukortseva Natalya Sergeevna – Assistant of the Department of Oncology, Radiotherapy and Plastic Surgery of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow. Address: 119048 Moscow, Trubetskaya st., 8, building 2; e-mail: sukorceva.nataly@mail.ru.

ORCID: 0000-0002-7704-1658.

Samoilova Svetlana Ivanovna – Associate Professor of the Department of Oncology, Radiotherapy and Plastic Surgery of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow. Address: 119048 Moscow, Trubetskaya st., 8, building 2; e-mail: sv_samoilova75@mail.ru.

ORCID: 0000-0003-4598-8625.

Reshetov Igor Vladimirovich – Dr. Sci. (Med.), Professor, Full Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Oncology, Radiotherapy and Plastic Surgery of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow. Address: 119048 Moscow, Trubetskaya st., 8, building 2; e-mail: reshetoviv@mail.ru.

ORCID: 0000-0002-0909-6278.

© Team of authors, 2022 / © Коллектив авторов, 2022

Current perspectives and treatment options for anaplastic thyroid cancer

C.A. Ganina¹, A.A. Mahonin^{1,2}, T.Ju. Vladimirova¹

¹FSBEI HE Samara State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Samara, Russia

²FBHI Samara Regional Clinical Oncology Dispensary, Samara, Russia

Contacts: Christina Alexeyevna Ganina – e-mail: kristga@mail.ru

Современные возможности и перспективы лечения анапластического рака щитовидной железы

К.А. Ганина¹, А.А. Махонин^{1,2}, Т.Ю. Владимирова¹

¹ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Самара, Россия

²ГБУЗ Самарский областной клинический онкологический диспансер, Самара, Россия

Контакты: Ганина Кристина Алексеевна – e-mail: kristga@mail.ru

甲状腺间变性癌的现状和治疗选择

C.A. Ganina¹, A.A. Mahonin^{1,2}, T.Ju. Vladimirova¹

¹FSBEI HE Samara State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Samara, Russia

²FBHI Samara Regional Clinical Oncology Dispensary, Samara, Russia

通讯作者: Christina Alexeyevna Ganina – e-mail: kristga@mail.ru

Doi: 10.25792/HN.2023.11.1.85–92

Anaplastic thyroid cancer (TC) is one of the rarest and deadliest human malignancies. The low incidence of anaplastic TC created difficulties in the complex genomic characterization of this tumor, as a result of which new treatment approaches were not lacking for a long time. Over the past decade, anaplastic TC studies have involved sequencing to determine the genetic landscape of this tumor and identify new therapeutic targets. With the advent of new molecular tests and improvements in diagnostic methods, new targets for drug therapy have been identified. This fact has led to a rapidly expanding understanding of the molecular basis of anaplastic TR, providing the basis for targeted therapies, including BRAF inhibitors and drugs acting on immune checkpoints PD-1 (programmed death-1)/PD-L1 (programmed death-ligand 1). This review describes the molecular changes that occur in anaplastic TC, with an emphasis on those that are already being investigated and may also affect treatment strategy.

Key words: thyroid cancer, targeted therapy, tyrosine kinase inhibitors, immunotherapy

Conflicts of interest. The authors have no conflicts of interest to declare.

Funding. There was no funding for this study

For citation: Ganina C.A., Mahonin A.A., Vladimirova T.Ju. Current perspectives and treatment options for anaplastic thyroid cancer . Head and neck. Russian Journal. 2023;11(1):85–92

The authors are responsible for the originality of the data presented and the possibility of publishing illustrative material – tables, drawings, photographs of patients.

Анапластический рак щитовидной железы (РЩЖ) является одной из самых редких и смертоносных злокачественных опухолей человека. Редкая встречаемость анапластического РЩЖ создавала трудности в комплексной геномной характеристике этой опухоли, вследствие чего разработка новых методов лечения отсутствовала. За последнее десятилетие в исследованиях, посвященных анапластическому РЩЖ, производилось секвенирование для определения генетического ландшафта этой опухоли с целью выявления новых терапевтических мишеней. С появлением новых молекулярных тестов и усовершенствованных методов диагностики были выявлены новые точки приложения для лекарственной терапии. Данный факт привел к быстрому расширению понимания молекулярной основы анапластического РЩЖ, который послужил основой для таргетной терапии, в т.ч. применение ингибиторов BRAF-мутации и лекарств, действующих на контрольные точки иммунитета PD-1 (запрограммированная смерть-1)/PD-L1 (запрограммированная смерть-лиганд 1). В этом обзоре рассказывается о молекулярных изменениях, происходящих при анапластическом РЩЖ, с акцентом на те, которые уже исследуются, а также могут повлиять на стратегию лечения.

Ключевые слова: рак щитовидной железы, таргетная терапия, ингибиторы тирозинкиназы, иммунотерапия

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки

Для цитирования: Ганина К.А., Махонин А.А., Владимирова Т.Ю. Современные возможности и перспективы лечения анапластического рака щитовидной железы. *Head and neck. Голова и шея. Российский журнал.* 2023;11(1):85–92.

Авторы несут ответственность за оригинальность представленных данных и возможность публикации иллюстративного материала – таблиц, рисунков, фотографий пациентов

Интерстициальная карцинома (TC) – это самый редкий, самый смертельный тип опухоли. Интерстициальная TC имеет низкую частоту, что делает сложным изучение ее генетического профиля. Это привнесло трудности, поэтому на протяжении десятилетий не было новых методов лечения. В последние десятилетия, с развитием TC, исследованиями, направленными на определение ее генетического профиля, и определением новых мишеней для таргетной терапии. Это привнесло трудности, поэтому на протяжении десятилетий не было новых методов лечения. В последние десятилетия, с развитием TC, исследованиями, направленными на определение ее генетического профиля, и определением новых мишеней для таргетной терапии. Это привнесло трудности, поэтому на протяжении десятилетий не было новых методов лечения.

Ключевые слова: карцинома, таргетная терапия, ингибиторы тирозинкиназы, иммунотерапия

Конфликт интересов: Автор не имеет конфликта интересов.

Финансирование: Эта работа не финансировалась.

Цитирование: Ganina C.A., Mahonin A.A., Vladimirova T.Ju. Current perspectives and treatment options for anaplastic thyroid cancer. *Head and neck. Russian Journal.* 2023;11(1):85–92

Авторы несут ответственность за оригинальность представленных данных и возможность публикации иллюстративного материала (таблиц, рисунков, фотографий пациентов)

Введение

Анапластический рак щитовидной железы (АРЩЖ) является очень редкой злокачественной опухолью, на долю которой приходится 1–2% всех случаев РЩЖ, что в свою очередь составляет лишь 3,6% от всех опухолей [1]. Пик заболеваемости приходится на шестую и седьмую декады жизни, при этом большинство пациентов – старше 50 лет, соотношение женщин и мужчин составляет 1,5:2,0, а медиана выживаемости – в среднем 5–6 месяцев [2].

АРЩЖ является крайне агрессивным злокачественным новообразованием, и на момент осмотра у пациентов определяется не только опухоль с инвазией в соседние органы и ткани, но регионарные и отдаленные метастазы [3]. Американский объединенный комитет по раку (AJCC – American Joint Committee on Cancer) определяет все случаи АРЩЖ как стадию IV, а первичные опухоли всегда классифицируются как T4. На стадии IVA опухоли не имеют экстракраниального распространения (T4a) и не имеют поражения лимфатических узлов или отдаленных метастазов (N0 и M0, соответственно), а на стадии IVB у первичной опухоли определяется экстракраниальное распространение (T4b; любые N и M0). На стадии заболевания IVC у пациентов диагностируются отдаленные метастазы (любой T, любой N, M1)[4]. Поражение шейных лимфатических узлов и возвратного гортанного нерва отмечается у 40 и 30% пациентов соответственно, при этом у 65% в опухолевый процесс вовлечены мышцы шеи, у 46% – трахея, у 44% – пищевод и у 13% – гортань [5]. Отдаленные метастазы обнаруживаются у 50% пациентов на момент постановки диагноза и примерно у 25% пациентов метастазы диагностируются во время лечения [5]. Метастазы в легких выявляются чаще всего (80%), при этом пациенты отмечают появление одышки, потерю массы тела. Реже метастазы встречаются в костях (6–16%) и мозге (5–13%). Лечение АРЩЖ включает оперативное лечение пер-

вичной опухоли (за исключением случаев, когда она считается нерезектабельной), лучевую терапию (ЛТ) и лекарственную терапию. Идентификация различных молекулярных мишеней привела к разработке новой терапии и подходов к лечению пациентов с диагнозом АРЩЖ.

Патогенез и биология опухоли

Развитие АРЩЖ может быть многоступенчатым процессом с биологической трансформацией (синхронной или метасинхронной) из дифференцированного РЩЖ (ДРЩЖ). Это предположение подтверждалось наличием при морфологическом исследовании клеток ДРЩЖ, к тому же в 58–90% случаев ДРЩЖ наблюдался в анамнезе [6]. Папиллярный рак щитовидной железы из высоких клеток являлся наиболее частым подтипом ДРЩЖ при диагностике АРЩЖ [6]. Стоит отметить молекулярные механизмы опухоли, а именно дополнительные мутации промотора TP53 и/или TERT. Данные изменения обнаруживались в 80% случаев АРЩЖ и сопровождалась молекулярными изменениями ДРЩЖ в генах BRAF и RAS [7–9]. Эти данные позволили предположить, что дополнительные мутации в TP53 и TERT могут приводить к прогрессированию опухоли от ДРЩЖ до АРЩЖ [6] в этих трансформированных подтипах. Процесс трансформации АРЩЖ может протекать по-разному в зависимости от генетического фона мутации. При определении мутации RAS АРЩЖ наличие в анамнезе ДРЩЖ наблюдалось в 38% случаев и в 75% случаев с мутациями BRAF [6]. Анализ секвенирования всего экзома компонентов опухоли ДРЩЖ и АРЩЖ продемонстрировал, что большинство соматических мутаций, выявленных в образцах АРЩЖ, отличались от таковых в ДРЩЖ. Это привело к выводу о наличии очень небольшого числа общих мутаций и большой геномной вариации, что ставило под сомнение концепцию прогрессирования опухоли от ДРЩЖ до АРЩЖ [10]. Однако результаты ретроспективного многоцентрового иссле-

дования с использованием базы данных SEER (The Surveillance, Epidemiology, and End Results), из которых 642 первичных (т.е. опухоли, в которых не определялись клетки ДРЩЖ) и 47 вторичных случаев АРЩЖ (т.е. опухоли с наличием клеток ДРЩЖ) не выявило статистических различий с точки зрения демографии, клинических проявлений и выживаемости пациентов [11].

В одном из исследований с включением 126 образцов АРЩЖ методом NGS (Next Generation Sequencing) были определены наиболее распространенные молекулярные изменения в промоторе TERT (75%), TP 53 (63%), BRAF (45%), RAS (22%), PIK3CA (18%), EIF1AX (14%) и PTEN (14%) [6]. Также стоит отметить, что частота выявления мутации BRAF различалась в исследованиях, так, например в 40–45% случаев в исследованиях в США [6, 12], тогда как в европейских исследованиях они обнаруживаются в 14–37% случаев [9, 10], а по данным из Южной Кореи, в 41% случаев АРЩЖ [13].

Слияние NTRK и RET было обнаружено в 2–3% случаев АРЩЖ [14], что имеет первостепенное значение для пациентов и может играть роль при выборе таргетной терапии. Известно, что регуляция клеточного цикла, в частности метаболизм белков играет решающую роль в канцерогенезе опухолей, в т.ч. в случаях АРЩЖ. Например, около 10% пациентов с АРЩЖ имеют мутации EIF1AX, которые участвуют в регуляции синтеза белка [15]. Было установлено, что мутации EIF1AX могут сосуществовать с мутациями RAS и положительной обратной связью между белками RAS и EIF1AX, что усиливает экспрессию гена c-MYC [7]. Также можно было наблюдать молекулярные изменения сигнального пути Wnt, особенно при мутациях в гене β -катенина (CTNNB1), AXIN1 [15]. Изменения эпигенетически связанных генов, таких как комплекс SWI/SNF и связанные с ним группа генов, отвечающая за ремоделирование хроматина (ARID1A, SMARCB1, PBRM1), и гистоновые метилтрансферазы (KMT2A, KMT2C, KMT2D и SETD2), были обнаружены в 36 и 24% образцов АРЩЖ [2, 16–18].

В последнее время с появлением таргетной терапии знание молекулярных изменений у пациентов с АРЩЖ приобретает все большее значение в подходах к лечению. Данный факт был признан в последних рекомендациях ATA (American Thyroid Association) и ESMO (European Society for Medical Oncology), которые рекомендуют выполнять молекулярное тестирование всем пациентам с нерезектабельным АРЩЖ [2, 19].

Другой особенностью АРЩЖ является высокая доля связанных с опухолью макрофагов (TAM – tumor associated macrophages), которые играют важную роль в развитии и прогрессировании АРЩЖ, и может стать потенциальной мишенью для лекарственного лечения [20]. Среди TAM классически активированные макрофаги M1 (TAM1) ответственны за фагоцитоз в ответ на Т-хелперные цитокины 1-го типа [20]. Напротив, альтернативно активированные макрофаги M2 (TAM2) ответственны за иммуносупрессию и трофическую активность в ответ на Т-хелперные цитокины 2-го типа [21]. Повышенная плотность связанных с опухолью макрофагов коррелирует со снижением выживаемости, вероятно, из-за про-канцерогенных характеристик M2 макрофагов [21]. Исследования с использованием иммуноокрашивания продемонстрировали, что TAM присутствовали в АРЩЖ в различной степени в интервале от 22 до 95% [22]. В случае АРЩЖ определялась очень плотная сеть взаимосвязанных «разветвленных» TAM, которые могут выполнять метаболические и трофические функции через прямой контакт со злокачественными клетками. Однако эта сеть также наблюдается при других злокачественных новообразованиях,

которые метастазируют в ЩЖ, соответственно этот факт всегда должен учитываться при дифференциальной диагностике [22].

Совместное культивирование клеточных линий РЩЖ с TAM2 упрощало дедифференцировку, пролиферацию, миграцию и инвазию клеток АРЩЖ посредством активации пути Wnt/ β -катенина путем секреции Wnt1 и Wnt3a [23], а также посредством секреции IGF (Insulin-like growth factor), который способствует метастазированию путем активации пути PI3K/AKT/mTOR [23]. Исследование с включением 19 образцов АРЩЖ, оцененных с помощью автоматизированной оценки интенсивности реакции CD68 и CD163, подтвердило предполагаемую важность инфильтрации макрофагами. Инфильтрация макрофагами составила 17 и 23% для этих двух маркеров соответственно, и большинство образцов АРЩЖ показали низкий или умеренный уровень CD47, который физиологически связывается с сигнальным регуляторным белком α (SIRP α) на макрофагах и ингибирует фагоцитоз опухолевых клеток. С помощью антитела против CD47 фагоцитоз клеточных линий АРЩЖ макрофагами может быть индуцирован *in vitro* и в модели ксенотрансплантации [23].

При АРЩЖ высокая инфильтрация TAM в образцах опухоли приводит к изменению иммуносупрессивного иммунного микроокружения в 50% случаев с высокой экспрессией нескольких ингибирующих медиаторов иммунных контрольных точек, таких как CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4), PD-L1/PD-L2 (programmed death-ligand 1/2) TIGIT (T cell immunoreceptor with Ig and ITIM domains) и др., которые, как известно, ингибируют цитотоксические функции CD8 Т-клеток [24]. Экспрессия PD-L1 была выявлена в 70% образцов АРЩЖ в доклиническом исследовании С.М. Schürch и соавт. [25]. В микроокружении опухоли PD-L1 может повышаться как в опухолевых клетках, так и в клетках иммунного микроокружения, таких как TAM в образцах АРЩЖ [27]. Более того, экспрессия PD-L1 в опухолевых клетках способна предсказывать ответ на иммунотерапию [26] и к тому же может быть индуцирована иммунным микроокружением, особенно Т-клетками и TAM, различными сигнальными путями, вследствие чего может приводить к различным ответам на лечение ингибиторами иммунных контрольных точек. Следовательно, значение высокого уровня экспрессии PD-L1 в образцах АРЩЖ требует дополнительных исследований.

МикроРНК представляют собой одноцепочечные некодирующие РНК и регулируют экспрессию генов-мишеней, которая ассоциируется с опухолевой прогрессией различных опухолей [67–71]. Пониженная или повышенная регуляция микроРНК может влиять на прогрессирование опухоли. Имеются данные о нескольких микроРНК, обладающих способностью прогнозировать развитие опухоли при АРЩЖ. Было продемонстрировано, что микроРНК-146a/b, микроРНК-221/222 и кластерная микроРНК-17-92, микроРНК-200, семейство микроРНК-30 и семейство let-7 играют важную роль в пролиферации клеток и, как следствие, в инициации и метастазировании АРЩЖ. Данные функции осуществлялись путем воздействия на различные молекулы, такие как PTEN (микроРНК-146a/b, кластерная микроРНК-17-92), p27kip1 (микроРНК-221/222), p53 (микроРНК-146a/b, микроРНК-200 семейство), Beclin1 (белок, способствующий аутофагии, семейство микроРНК-30) и RAS (семейство let-7) [71–72].

Исследования выявили механизмы участия микроРНК в прогрессировании АРЩЖ. Повышенная регуляция микроРНК-195 подавляла прогрессирование анапластической карциномы ЩЖ, воздействуя на VEGF (vascular endothelial growth factor) и p53 [73–74]. Повышенная регуляция микроРНК-34b, микроРНК-205 и микроРНК-126 снижала рост опухоли путем подавления ангио-

генеза, путем снижения уровня VEGF и апоптоза при анапластической карциноме ЩЖ [75–76]. Следовательно, исследования роли микроРНК в АРЩЖ могли бы предоставить потенциально полезную информацию для разработки терапевтических подходов к лечению АРЩЖ.

Современные лечебные подходы

Хирургическое лечение

При резектабельных опухолях целесообразно выполнить операцию с целью достижения полной макроскопической резекции опухоли и получения микроскопически чистых границ резекции [28–29]. Полная резекция была определена как хороший прогностический фактор в нескольких отчетах о клинических случаях [30]. P.I. Naigh и соавт. продемонстрировали, что у пациентов, которым была проведена операция в пределах здоровых тканей, медиана выживаемости составила 43 месяца по сравнению с 3 месяцами у пациентов, которым выполнить такую операцию не удалось ($p=0,002$). Многие опухоли имеют слишком большие размеры, чтобы их можно было полностью удалить хирургическим путем. Тем не менее циторедуктивное удаление (т.е. удаление как можно большей части опухолевой массы для уменьшения давления на дыхательные пути, но без лечебных целей) улучшает продолжительность жизни, особенно в сочетании с другими видами лечения [31]. Местные методы лечения, такие как эндотрахеальное лазерное иссечение и установка эндотрахеального стента, могут выполняться для уменьшения местных обструкций из-за компрессии, вызванной опухолью или интратрахеальной инвазией [32]. Трахеостомия выполняется пациентам, которые подвержены риску обструкции дыхательных путей [32].

Хотя ЛТ (стандартный или гиперфракционный режим) может дать существенные преимущества в отношении местного контроля заболевания, в сочетании с хирургическим лечением и химиотерапией она может продлить продолжительность жизни у некоторых пациентов с АРЩЖ [33].

Химиотерапия и ЛТ

Что касается химиотерапии, наиболее эффективными классами агентов при АРЩЖ являются таксаны (паклитаксел или доцетаксел), антрациклины (доксорубин) и препараты платины (цисплатин или карбоплатин). Доксорубин был ключевым препаратом в лечении АРЩЖ, однако этот препарат не может обеспечить более 20% ответа у пациентов с поздней стадией (стадия IV) [34]. Доксорубин в сочетании с препаратами платины либо блеомицином показали более высокую эффективность, но при этом уступая таксанам в монорежиме. В исследовании II фазы у 10 из 19 пациентов с АРЩЖ отмечался ответ на паклитаксел (частота ответа 53%), включая 1 пациента, у которого был полный ответ, и у 9 пациентов, у которых был частичный ответ (ЧО) [35].

Например, R.L. Foote и соавт. сообщили о медиане выживаемости в 60 месяцев (общая выживаемость через 1 и 2 года составляет 70 и 60% соответственно) после химиолучевого режима, сочетающего ЛТ и комбинацию доцетаксел+доксорубин [36]. Было обнаружено, что пациенты, получающиеся «трехмодальной» терапии (хирургия, ЛТ и химиотерапия), имеют более длительную общую выживаемость до 22 месяцев по сравнению с 6,5 месяца у пациентов, получающих двойную терапию ЛТ с химиотерапией [37].

Если опухоль считается резектабельной, то операция проводится незамедлительно с последующей ЛТ примерно через

2–4 недели после операции. У пациента с нерезектабельной первичной опухолью без признаков отдаленных метастазов может быть рассмотрена ЛТ (≥ 60 Гр) с адьювантной системной химиотерапией [38, 39].

Таргетная терапия

Получение данных о геномном профиле АРЩЖ позволило эффективно применять таргетную терапию, в которой ведущую роль играют ингибиторы тирозинкиназы (TKI – tyrosine kinase inhibitor). Участие TKI в различных регуляторных процессах неограниченно, а именно участие в трансмембранной и внутриклеточной передаче сигналов. Установлено, что aberrантная активация TKI играет важную роль в развитии и прогрессировании АРЩЖ [40].

Мутация BRAFV600E, мутации TP53 повышенная экспрессия рецептора эпидермального фактора роста (EGFR – epidermal growth factor receptor) и повышенная секреция VEGF, а также aberrантная активация пути RAS–RAF–MAPK, как известно, являются важными факторами инициации и развития АРЩЖ. Эти процессы являются основой для разработки новых терапевтических подходов с использованием множественных TKI для подавления VEGF – опосредованной или EGFR-опосредованной пролиферации и преодоления нарушений апоптоза, например дефектов в сигнале ядерного фактора-kB – NF-kB, p53 и BCL-2) и, следовательно, снижения метастатического потенциала АРЩЖ [46]. Они включают нацеливание на EGFR, рецептор фактора роста фибробластов (FGFR – fibroblast growth factor receptors), фактор роста эндотелия сосудов (VEGFR – receptors for vascular endothelial growth factor vascular endothelial growth factor), c-kit, рецептор фактора роста тромбоцитов (PDGFR – Platelet-derived growth factor receptors), RET и последующие мишени, такие как BRAF, MEK и mTOR.

Сорафениб, ингибитор мультикиназ, нацеленный на VEGFR, PDGFR и BRAF [41]. S. Kim и соавт. показали, что сорафениб ингибирует ангиогенез и рост опухоли АРЩЖ в исследованиях in vivo и in vitro [43]. Однако клинические испытания не продемонстрировали явной эффективности. Ни один из пациентов с АРЩЖ не достиг полного ответа, 10% пациентов достигли ЧО, а медиана общей выживаемости пациентов составляла от 1,9 до 2,8 месяца [41]. Также было показано, что для достаточного ингибирования роста клеток АРЩЖ требовалась высокая доза сорафениба [43]. С другой стороны, исследование in vitro показало, что низкая доза сорафениба может снижать жизнеспособность клеток и фосфорилирование MEK в клетках анапластической карциномы ЩЖ с мутациями BRAFV600E [44]. Это может указывать на то, что сорафениб может быть эффективен для лечения АРЩЖ с мутацией BRAFV600E. Системная терапия мутаций BRAFV600E обычно проводится комбинацией ингибиторов BRAF и MEK (дабрафениб и траметиниб) или только ингибитором мультикиназ BRAF (вемурафениб), оба из которых показали эффективность у пациентов с АРЩЖ [45].

Комбинированная терапия ингибиторами BRAF и MEK, одобренная FDA (Food and Drug Administration), с дабрафенибом и траметинибом должна быть первой линией лечения у пациентов с BRAFV600E АРЩЖ. Дабрафениб, селективный мутантный ингибитор киназы BRAF, обычно используемый при лечении меланомы, показал хорошие результаты у 14 пациентов с метастатическим мутантным BRAFV600E с папиллярным РЩЖ [42]. Аналогичный положительный ответ был зарегистрирован в открытом исследовании фазы II комбинированного режима

(дабрафениб и траметиниб) среди 16 пациентов с АРЩЖ с мутацией BRAFV600E, с общим уровнем ответа 69% и общей выживаемостью 80% через 12 месяцев [42]. Считается, что комбинированная лекарственная терапия приводит к большей клинической эффективности, чем один дабрафениб, за счет вертикального ингибирования пути RAF/MAP/ERK и смягчения потенциальных механизмов устойчивости.

Гефитиниб является ингибитором EGFR, который оказывает ингибирующее действие как на аутофосфорилирование, так и на последующую передачу сигналов, конкурируя с аденозинтрифосфатом (АТФ) за каталитический домен EGFR и приводит к апоптозу в клетках с мутацией гена EGFR [47]. Исследования *in vivo* и *in vitro* показали, что высокая экспрессия EGFR была обнаружена в клетках АРЩЖ. Гефитиниб ингибировал клеточную пролиферацию и рост злокачественных клеток АРЩЖ у мышей [47]. Гефитиниб был впервые протестирован в качестве средства таргетной терапии, но ни один из пациентов не достиг полного ЧО [48].

Иматиниб является ингибитором белка слияния BCR-ABL, PDGFR и c-kit. A. Podtcheko и соавт. показали, что иматиниб ингибирует клеточный рост анапластических раковых клеток с мутированным или неопределенным p53 *in vitro* путем ингибирования ABL-киназы [49–51]. Следовательно, иматиниб был протестирован у пациентов с АРЩЖ, имеющих сверхэкспрессию PDGFR. По результатам исследования 25% пациентов достигли ЧО, в то время как 0% пациентов достигли полного ответа и 45% пациентов имели 6-месячную общую выживаемость [52].

Точно так же пазопаниб, нацеленный на VEGFR, PDGFR и c-kit, был изучен в клинических испытаниях фазы II на 15 пациентах с АРЩЖ. Ответов по RECIST не было, а средняя общая выживаемость составила 111 дней [53]. Ленватиниб, низкомолекулярный ингибитор VEGFR, в настоящее время одобрен FDA для лечения ДРЩЖ. Его использование для лечения пациентов с АРЩЖ оценивалось в международном клиническом исследовании фазы II с участием 51 пациента, 17 из которых имели АРЩЖ. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 7,4 месяца, а средняя общая выживаемость – 10,6 месяца [54].

Акситиниб является селективным ингибитором VEGFR с АТФ-конкурентным ингибированием, подобным пазопанибу, и сообщалось, что его эффективность в отношении VEGFR выше, чем у пазопаниба [55]. Акситиниб был протестирован в случаях метастатического РЩЖ, включая двух пациентов с АРЩЖ. У одного пациента с АРЩЖ был достигнут ЧО, хотя у другого наблюдалось прогрессирование заболевания [55].

Сунитиниб является ингибитором VEGFR, PDGFR и c-kit. Ингибирование VEGFR и PDGFR сунитинибом приводит к уменьшению васкуляризации злокачественной опухоли и апоптозу раковых клеток [56]. Кроме того, ингибирование c-kit сунитинибом используется для лечения опухолей стромальных клеток желудочно-кишечного тракта [56]. T. Di Desidero и соавт. показали, что сунитиниб обладает антипролиферативной и проапоптотической активностью в клетках АРЩЖ модели ксенотрансплантата путем ингибирования фосфорилирования AKT и ERK1/2 и посредством подавления циклина-D1 [56]. В клиническом исследовании с включением пациентов полный или ЧО составили 0%, а медиана общей выживаемости составила 5,7 месяца.

Мутации слияния NTRK редко определяются при РЩЖ [57]. Ларотректиниб, высокоселективный ингибитор TRKA, TRKB и TRKC, одобрен FDA для лечения солидных опухолей слиянием NTRK [58, 59]. Энтретиниб, другой селективный ингибитор TRKA, TRKB и TRKC, также ингибирует тирозинкиназы ALK и ROS1 и, как было показано, проникает через гематоэнцефалический

барьер, что делает его терапевтической мишенью для пациентов с метастазами в мозг от NTRK, ROS1 или слияния ALK [60, 61]. Оба препарата показали определенные перспективы в клинических испытаниях фаз I и II у пациентов с различными видами рака [62], включая небольшую часть (9%) пациентов с РЩЖ [63].

Мутации рапамицина (mTOR) являются распространенной генетической мутацией при злокачественных опухолях человека. mTOR регулирует клеточные функции, включая пролиферацию, рост, метаболизм [64]. Мутации mTOR связаны с некоторыми видами РЩЖ, включая АРЩЖ [65]. Эверолимус, ингибитор mTOR, одобренный FDA, в ходе нескольких клинических испытаний фазы II показал свою эффективность в исследовании фазы II эверолимуса среди 50, что дало многообещающие результаты в группе АРЩЖ, увеличивая выживаемость без прогрессирования до 17,9 месяца [65,66].

Иммунотерапия

За последние несколько лет использование иммунотерапии произвело революцию в области противоопухолевой терапии. Ингибиторы PD-1 были использованы для лечения многих злокачественных новообразований, таких как меланома, немелкоклеточный рак легких и почечноклеточный рак. Вследствие их эффективности при подавлении роста опухоли и индуцированию апоптоза опухолевой клетки, FDA одобрило использование ингибиторов PD-1, таких как пембролизумаб для меланомы и ниволумаб для немелкоклеточного рака легких [86]. До октября 2018 г. FDA одобрила 7 препаратов, ингибиторов контрольных точек иммунитета, которые могут быть использованы для лечения злокачественных новообразований, что основано на результатах соответствующих клинических испытаний и приносит надежды на лечение пациентов с АРЩЖ.

PD-L1 был предложен в качестве прогностического биомаркера ответа на иммунотерапию при нескольких видах рака. Как описано выше, PD-L1 часто экспрессируется на опухолевых клетках АРЩЖ, что указывает на новые возможности лечения этой злокачественной опухоли с помощью иммунотерапии [26, 79]. Одним из первых препаратов из группы иммунотерапии у пациентов с АРЩЖ был изучен спартализумаб [26]. Частота ответов составила 19% (наблюдалось 5 ЧО и 3 полных ответов). Медиана общей выживаемости во всей когорте составила 5,9 месяца, при этом 40% пациентов прожили один год. Выживаемость без прогрессирования составила 1,7 месяца, при этом у пациентов с экспрессией PD-L1 <1% медиана OS составляла 1,6 месяца, и в этой группе не было ответов. У пациентов с экспрессией PD-L1 1–49% и ≥50% медиана общей выживаемости не была достигнута, а общая частота ответов составила 18% (2/11) и 35% (6/17) соответственно. Самая высокая частота ответа наблюдалась в подгруппе пациентов с PD-L1 >50% (6/17; 35%). Следует отметить, что спартализумаб не одобрен FDA и не доступен в продаже. В исследовании S. Lebourneux и соавт. оценивалось применение пембролизумаба при редких злокачественных новообразованиях во Франции и включало когорту из 16 пациентов с АРЩЖ. Частота ответов составила 25% при медиане продолжительности ответа 7,3 месяца [80]. Эти результаты отличаются от результатов исследования II фазы пембролизумаба в сочетании с химиолучевой терапией в качестве начального лечения, в котором приняли участие только 3 пациента, поскольку все 3 пациента умерли в течение шести месяцев [77–78]. Можно было бы выдвинуть гипотезу о том, что применение иммунотерапии была бы более эффективной без одновременной ЛТ, но для оценки наиболее выгодной комбинации требуются дополнительные исследования.

Несмотря на свою эффективность, использование иммунотерапии показывает хорошие результаты в небольшой группе пациентов. Поэтому были разработаны комбинированные стратегии. В рамках исследования II фазы изучалось применение комбинации с включением атезолизумаба с вемурафенибом или кобиметинибом у пациентов с мутацией BRAF (когорта 1), отдельно с кобиметинибом у пациентов с мутациями RAS и NF1 (когорта 2) и бевацизумабом у пациентов без мутации (когорта 3) [81]. Медиана общей выживаемости не была достигнута в когорте 1, во 2-й когорте составила 18,23 и 6,21 месяца в 3-й когорте. Частота ответов составила 71% в когорте 1 и 7% в когорте 2. Таким образом, комбинация иммунотерапии с таргетной терапией у пациентов с АРЩЖ с молекулярными изменениями является многообещающей. В ретроспективном исследовании S. Dierks и соавт. проанализировали данные 6 пациентов с метастатическим АРЩЖ, получавших ингибиторы мультикиназы (ленватиниб) и иммунотерапию (пембролизумаб), и показали у 66% пациентов полную ремиссию (4/6), у 16% пациентов – стабилизацию заболевания (1/6) и 16% – прогрессирование заболевания (1/6). Медиана выживаемости без прогрессирования составила 16,8 месяца, а медиана общей выживаемости – 17,3 месяца [82].

Эти оптимистичные данные могут привести к систематическому скринингу статуса PD-L1. Однако сначала будет необходимы исследования относительно показателя экспрессии PD-L1 в АРЩЖ, показывающего наилучший результат в лечении. Также стоит отметить, что иммунное микроокружение АРЩЖ является иммуносупрессивной средой. Соответственно для повышения эффективности результатов лечения необходимы исследования с включением комбинаций иммунотерапии с таргетными препаратами.

Заключение

Таким образом, понимание специфического для опухоли мутационного ландшафта не только поможет в разработке индивидуального плана лечения, но и проложит путь к разработке новых терапевтических средств. Несомненно, оценка клеточных, геномных и молекулярных данных имеет решающее значение для разработки более эффективных диагностических и терапевтических подходов к этому заболеванию. Включение таких усилий может помочь лучше справиться с этим смертельным злокачественным новообразованием.

ЛИТЕРАТУРА

1. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer. J. Clin.* 2019;69(1):7–34.
2. Bible K.C., Kebebew E., Brierley J., et al. 2021 American Thyroid Association Guidelines for Management of Patients with Anaplastic Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2021;31:337–86. Doi: 10.1089/thy.2020.0944.
3. Simões-Pereira J., Capitão R., Limbert E., Leite V. Anaplastic Thyroid Cancer: Clinical Picture of the Last Two Decades at a Single Oncology Referral Centre and Novel Therapeutic Options. *Cancers (Basel).* 2019;11(8):1188. Doi: 10.3390/cancers11081188.
4. Onoda N., Sugitani I., Ito K., et al. Evaluation of the 8th Edition TNM Classification for Anaplastic Thyroid Carcinoma. *Cancers.* 2020;12:552. Doi: 10.3390/cancers12030552.
5. Glaser S.M., et al. Anaplastic thyroid cancer: prognostic factors, patterns of care, and overall survival. *Head Neck.* 2016;38(Suppl. 1):E2083–90. Doi: 10.1002/hed.24384.
6. Xu B., Fuchs T., Dogan S. et al. Dissecting Anaplastic Thyroid Carcinoma: A Comprehensive Clinical, Histologic, Immunophenotypic, and Molecular Study of 360 Cases. *Thyroid.* 2020;30:1505–17. Doi: 10.1089/thy.2020.0086.
7. Landa I., Ibrahimipasic T., Boucai L., et al. Genomic and Transcriptomic Hallmarks of Poorly Differentiated and Anaplastic Thyroid Cancers. *J. Clin. Invest.* 2016;126:1052–66. Doi: 10.1172/JCI85271.
8. Pozdeyev N., Gay L.M., Sokol E.S., et al. Genetic Analysis of 779 Advanced Differentiated and Anaplastic Thyroid Cancers. *Clin. Cancer Res.* 2018;24:3059–68. Doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-0373.
9. Romei C., Tacito A., Molinaro E., et al. Clinical, Pathological and Genetic Features of Anaplastic and Poorly Differentiated Thyroid Cancer: A Single Institute Experience. *Oncol. Lett.* 2018;15:9174–82. Doi: 10.3892/ol.2018.8470.
10. Capdevila J., Mayor R., Mancuso F.M., et al. Early Evolutionary Divergence between Papillary and Anaplastic Thyroid Cancers. *Ann. Oncol.* 2018;29:1454–60. Doi: 10.1093/annonc/ndy123.
11. Ngo T.N.M., Le T.T.B., Le T., et al. Primary Versus Secondary Anaplastic Thyroid Carcinoma: Perspectives from Multi-Institutional and Population-Level Data. *Endocr. Pathol.* 2021;32:489–500. Doi: 10.1007/s12022-021-09692-z.
12. Maniakas A., Dadu R., Busaidy N.L., et al. Evaluation of Overall Survival in Patients With Anaplastic Thyroid Carcinoma, 2000–2019. *JAMA. Oncol.* 2020;6:1397. Doi: 10.1001/jamaoncol.2020.3362.
13. Yoo S.-K., Song Y.S., Lee E.K., et al. Integrative Analysis of Genomic and Transcriptomic Characteristics Associated with Progression of Aggressive Thyroid Cancer. *Nat. Commun.* 2019;10:2764. doi: 10.1038/s41467-019-10680-5.
14. Yakushina V.D., Lerner L.V., Lavrov A.V. Gene Fusions in Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2018;28:158–167. doi: 10.1089/thy.2017.0318.
15. Prete A., Matrone A., Gambale C., et al. Poorly Differentiated and Anaplastic Thyroid Cancer: Insights into Genomics, Microenvironment and New Drugs. *Cancers.* 2021;13:3200. Doi: 10.3390/cancers13133200.
16. Ravi N., Yang M., Gretarsson S., et al. Identification of Targetable Lesions in Anaplastic Thyroid Cancer by Genome Profiling. *Cancers.* 2019;11:402. Doi: 10.3390/cancers11030402.
17. Rocha M.L., Schmid K.W., Czapiewski P. The Prevalence of DNA Microsatellite Instability in Anaplastic Thyroid Carcinoma—Systematic Review and Discussion of Current Therapeutic Options. *Contemp. Oncol.* 2021;25:213–23. Doi: 10.5114/wo.2021.110052.
18. Wong K.S., Lorch J.H., Alexander E.K., et al. Clinicopathologic Features of Mismatch Repair-Deficient Anaplastic Thyroid Carcinomas. *Thyroid.* 2019;29:666–73. Doi: 10.1089/thy.2018.0716.
19. Filetti S., Durante C., Hartl D., et al. Thyroid Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up. *Ann. Oncol.* 2019;30:1856–83. Doi: 10.1093/annonc/mdz400.
20. Ryder M., Ghossein R.A., Ricarte-Filho J.C., et al. Increased density of tumor-associated macrophages is associated with decreased survival in advanced thyroid cancer. *Endocr. Relat. Cancer.* 2008;15:1069–74.
21. Mosser D.M. The many faces of macrophage activation. *J. Leukoc. Biol.* 2003;73:209–12.
22. Jung K.Y., et al. Cancers with higher density of tumor-associated macrophages were associated with poor survival rates. *J. Pathol. Transl Med.* 2015;49:318–24.
23. Lv J., Feng Z.-P., Chen F.-K., et al. M2-like Tumor-Associated Macrophages-Secreted Wnt1 and Wnt3a Promotes Dedifferentiation and Metastasis via Activating β -Catenin Pathway in Thyroid Cancer. *Mol. Carcinog.* 2021;60:25–37. Doi: 10.1002/mc.23268.
24. Pozdeyev N., Gay L.M., Sokol E.S., et al. Genetic Analysis of 779 Advanced Differentiated and Anaplastic Thyroid Cancers. *Clin. Cancer Res.* 2018;24:3059–68. Doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-0373.
25. Schürch C.M., Roelli M.A., Forster S., et al. Targeting CD47 in Anaplastic Thyroid Carcinoma Enhances Tumor Phagocytosis by Macrophages and Is

- a Promising Therapeutic Strategy. *Thyroid*. 2019;29:979–92. Doi: 10.1089/thy.2018.0555.
26. Capdevila J., Wirth L.J., Ernst T., et al. PD-1 Blockade in Anaplastic Thyroid Carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2020;38:2620–7. Doi: 10.1200/JCO.19.02727.
 27. Bastman J.J., Serracino H.S., Zhu Y., et al. Tumor-Infiltrating T Cells and the PD-1 Checkpoint Pathway in Advanced Differentiated and Anaplastic Thyroid Cancer. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016;101:2863–73. Doi: 10.1210/jc.2015-4227.
 28. Pierie J.P., Muzikansky A., Gaz R.D., et al. The effect of surgery and radiotherapy on outcome of anaplastic thyroid carcinoma. *Ann. Surg. Oncol.* 2002;9:57–64. Doi: 10.1245/aso.2002.9.1.57.
 29. Goffredo P., Thomas S.M., Adam M.A., et al. Impact of timeliness of resection and thyroidectomy margin status on survival for patients with anaplastic thyroid cancer: an analysis of 335 cases. *Ann. Surg. Oncol.* 2015;22:4166–74. Doi: 10.1245/s10434-015-4742-6.
 30. Smallridge R.C., et al. American Thyroid Association guidelines for management of patients with anaplastic thyroid cancer. *Thyroid*. 2012;22:1104–39. Doi: 10.1089/thy.2012.0302.
 31. Ribechini A., et al. Interventional bronchoscopy in the treatment of tracheal obstruction secondary to advanced thyroid cancer. *J. Endocrinol. Invest.* 2006;29:131–5.
 32. Holting T., Meybier H., Buhr H. Problems of tracheotomy in locally invasive anaplastic thyroid cancer [German]. *Langenbecks Arch. Chir.* 1989;374:72–6.
 33. Haigh P.I., et al. Completely resected anaplastic thyroid carcinoma combined with adjuvant chemotherapy and irradiation is associated with prolonged survival. *Cancer*. 2001;91:2335–42.
 34. Shimaoka K., Schoenfeld D.A., DeWys W.D., et al. A randomized trial of doxorubicin versus doxorubicin plus cisplatin in patients with advanced thyroid carcinoma. *Cancer*. 1985;56:2155–60.
 35. Ain K.B., Egorin M.J., DeSimone P.A. Treatment of anaplastic thyroid carcinoma with paclitaxel: phase 2 trial using ninety-six-hour infusion. Collaborative Anaplastic Thyroid Cancer Health Intervention Trials (CATCHIT) Group. *Thyroid* 2000;10:587–94. Doi: 10.1089/thy.2000.10.587.
 36. Foote R.L., Molina J.R., Kasperbauer J.L., et al. Enhanced survival in locoregionally confined anaplastic thyroid carcinoma: a single-institution experience using aggressive multimodal therapy. *Thyroid*. 2011;21(1):25–30. <https://doi.org/10.1089/thy.2010.0220>.
 37. Rao S.N., Zafereo M., Dadu R., et al. Patterns of treatment failure in anaplastic thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2017;27(5):672–81. <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0395>.
 38. Nachalon Y., et al. Aggressive palliation and survival in anaplastic thyroid carcinoma. *JAMA. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2019;141(12):1128–32. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2015.2332>.
 39. Bhatia A., Rao A., Ang K.K., et al. Anaplastic thyroid cancer: clinical outcomes with conformal radiotherapy. *Head Neck*. 2010;32(7):829–36. <https://doi.org/10.1002/hed.21257>.
 40. Iyer P.C., Dadu R., Ferrarotto R., et al. Real-world experience with targeted therapy for the treatment of anaplastic thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2018;28(1):79–87. Wang J.R., Zafereo M.E., Dadu R., et al. Complete surgical resection following neoadjuvant dabrafenib plus trametinib in BRAF(V600E)-mutated anaplastic thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2019;29(8):1036–43. <https://doi.org/10.1089/thy.2019.0133>.
 41. Ito Y., Onoda N., Ito K.I., et al. Sorafenib in Japanese patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid carcinoma and anaplastic thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2017;27(9):1142–8. <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0621>.
 42. Subbiah V., Kreitman R.J., Wainberg Z.A., et al. Trametinib treatment in patients with locally advanced or metastatic BRAF V600-Mutant anaplastic thyroid cancer. *J. Clin. Oncol.* 2018;36:7–13. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.73.6785>.
 43. Kim S., Yazici Y.D., Calzada G., et al. Sorafenib inhibits the angiogenesis and growth of orthotopic anaplastic thyroid carcinoma xenografts in nude mice. *Mol. Cancer Ther.* 2007;6:1785–92.
 44. Ishihara S., Onoda N., Noda S., et al. Sorafenib inhibits vascular endothelial cell proliferation stimulated by anaplastic thyroid cancer cells regardless of BRAF mutation status. *Int. J. Oncol.* 2019;55:1069–76. <https://doi.org/10.3892/ijco.2019.4881>.
 45. Ljubas J., Ovesen T., Rusan M. A systematic review of phase II targeted therapy clinical trials in anaplastic thyroid cancer. *Cancers (Basel)*. 2019;11(7). <https://doi.org/10.3390/cancers11070943>.
 46. Falchook G.S., Millward M., Hong D., et al. BRAF inhibitor dabrafenib in patients with metastatic BRAF-mutant thyroid cancer. *Thyroid*. 2015;25(1):71–7. <https://doi.org/10.1089/thy.2014.0123>.
 47. Wakeling A.E., Guy S.P., Woodburn J.R., et al. ZD1839 (Iressa): an orally active inhibitor of epidermal growth factor signaling with potential for cancer therapy. *Cancer Res.* 2002;62:5749–54.
 48. Nobuhara Y., Onoda N., Yamashita Y., et al. Efficacy of epidermal growth factor receptor-targeted molecular therapy in anaplastic thyroid cancer cell lines. *Br. J. Cancer*. 2005;92:1110–6. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.660246>.
 49. Druker B.J., Talpaz M., Resta D.J., et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2001;344:1031–7. <https://doi.org/10.1056/NEJM200104053441401>.
 50. Krystal G.W., Honsawek S., Litz J., Buchdunger E. The selective tyrosine kinase inhibitor STI571 inhibits small cell lung cancer growth. *Clin. Cancer Res.* 2000;6:3319–26.
 51. Podtcheko A., Ohtsuru A., Tsuda S., et al. The selective tyrosine kinase inhibitor, STI571, inhibits growth of anaplastic thyroid cancer cells. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003;88:1889–96. <https://doi.org/10.1210/jc.2002-021230>.
 52. Ha H.T., Lee J.S., Urba S., et al. A phase II study of imatinib in patients with advanced anaplastic thyroid cancer. *Thyroid*. 2010;20:975–80. <https://doi.org/10.1089/thy.2010.0057>.
 53. Bible K.C., Suman V.J., Menefee M.E., et al. A multi-institutional phase 2 trial of pazopanib monotherapy in advanced anaplastic thyroid cancer. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012;97:3179–84.
 54. Takahashi S., Kiyota N., Yamazaki T., et al. A phase II study of the safety and efficacy of lenvatinib in patients with advanced thyroid cancer. *Future Oncol.* 2019;15(7):717–26. <https://doi.org/10.2217/fon-2018-0557>.
 55. Cohen E.E., Tortorici M., Kim S., et al. A Phase II trial of axitinib in patients with various histologic subtypes of advanced thyroid cancer: long-term outcomes and pharmacokinetic/pharmacodynamic analyses. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2014;74:1261–70. <https://doi.org/10.1007/s00280-014-2604-8>.
 56. Di Desidero T., Fioravanti A., Orlandi P., et al. Antiproliferative and proapoptotic activity of sunitinib on endothelial and anaplastic thyroid cancer cells via inhibition of Akt and ERK1/2 phosphorylation and by down-regulation of cyclin-D1. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013;98:E1465–73. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-1364>.
 57. Cabanillas M.E., Ryder M., Jimenez C. Targeted therapy for advanced thyroid cancer: kinase inhibitors and beyond. *Endocr. Rev.* 2019;40(6):1573–604. <https://doi.org/10.1210/er.2019-00007>.
 58. Federman N., McDermott R. Larotrectinib, a highly selective tropomyosin receptor kinase (TRK) inhibitor for the treatment of TRK fusion cancer. *Expert. Rev. Clin. Pharmacol.* 2019;12:1–9. <https://doi.org/10.1080/17512433.2019.1661775>.
 59. Saleh K., Khalifeh-Saleh N., Kourie H.R. TRK inhibitors: toward an era of agnostic targeted therapies in oncology. *Pharmacogenomics*. 2019;20(13):927–9. <https://doi.org/10.2217/pgs-2019-0064>.
 60. Demetri G.D., Paz-Ares L., Farago A.F., et al. LBA4Effacy 82. and safety of entrectinib in patients with NTRK fusion-positive tumours: Pooled analysis of STARTRK-2, STARTRK-1, and ALKA-372-001. *Ann. Oncol.* 2019;29(Suppl. 9). <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy483.003>.

61. Kheder E.S., Hong D.S. Emerging targeted therapy for tumors with NTRK fusion proteins. *Clin. Cancer Res.* 2018;24(23):5807–14. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-18-1156>.
62. Drilon A., Laetsch T.W., Kummar S., et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. *N. Engl. J. Med.* 2018;378(8):731–9. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1714448>.
63. Liu J., Song X., Xue S., et al. "Vorinostat Enhance TRAIL-Induced Apoptosis Via DR5 in Anaplastic Thyroid Cancer Cells," 2015 7th International Conference on Information Technology in Medicine and Education (ITME), Huangshan, China, 2015. P. 302–6. <http://doi.ieeecomputersociety.org/10.1109/ITME.2015.56>.
64. Cha H.Y., Lee B.S., Kang S., et al. Valproic acid sensitizes TRAIL-resistant anaplastic thyroid carcinoma cells to apoptotic cell death. *Ann. Surg. Oncol.* 2013;20(Suppl. 3):S716–24.
65. Borbone E., Berlingieri M., De Bellis F., et al. Histone deacetylase inhibitors induce thyroid cancer-specific apoptosis through proteasome-dependent inhibition of TRAIL degradation. *Oncogene.* 2010;29(1):105–16.
66. Mamoori A., Gopalan V., Lam A.K. Role of miR-193a in cancer: complexity and factors control the pattern of its expression. *Curr. Cancer Drug Targets.* 2018;18:618–28. <https://doi.org/10.2174/1568009618666180308105727>.
67. Amin M., Islam F., Gopalan V., Lam A.K. Detection and quantification of MicroRNAs in esophageal adenocarcinoma. *Methods Mol. Biol.* 2018;1756:257–68. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7734-5_22.
68. Gopalan V., Ebrahimi F., Islam F., et al. Tumour suppressor properties of miR-15a and its regulatory effects on BCL2 and SOX2 proteins in colorectal carcinomas. *Exp. Cell. Res.* 2018;370:245–53. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2018.06.025>.
69. Han L., Cui D., Li B., et al. MicroRNA-338-5p reverses chemoresistance and inhibits invasion of esophageal squamous cell carcinoma cells by targeting Id-1. *Cancer Sci.* 2019;110:3677–88. <https://doi.org/10.1111/cas.14220>.
70. Mamoori A., Wahab R., Vider J., et al. The tumour suppressor effects and regulation of cancer stem cells by macrophage migration inhibitory factor targeted miR-451 in colon cancer. *Gene.* 2019;697:165–74. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2019.02.046>.
71. Islam F., Gopalan V., Lam A.K. Roles of MicroRNAs in esophageal squamous cell carcinoma pathogenesis. *Methods Mol. Biol.* 2020;2129:241–57. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-0377-2_18.
72. Luo Y., Xiong W., Dong S., et al. MicroRNA-146a promotes the proliferation of rat vascular smooth muscle cells by downregulating p53 signaling. *Mol. Med. Rep.* 2017;16:6940–5. <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.7477>.
73. Ramírez-Moya J., Wert-Lamas L., Santisteban P. MicroRNA-146b promotes PI3K/AKT pathway hyperactivation and thyroid cancer progression by targeting PTEN. *Oncogene.* 2018;37:3369–83. <https://doi.org/10.1038/s41388-017-0088-9>.
74. Maroof H., Irani S., Arianna A., et al. Interactions of Vascular Endothelial Growth Factor and p53 with miR-195 in Thyroid Carcinoma: Possible Therapeutic Targets in Aggressive Thyroid Cancers. *Curr. Cancer Drug Targets.* 2019;19: 561–70. <https://doi.org/10.2174/1568009618666180628154727>.
75. Vosgha H., Ariana A., Smith R.A., Lam A.K. miR-205 targets angiogenesis and EMT concurrently in anaplastic thyroid carcinoma. *Endocr. Relat. Cancer.* 2018;25:323–37. <https://doi.org/10.1530/ERC-17-0497>.
76. Maroof H., Islam F., Dong L., et al. Liposomal Delivery of miR-34b-5p Induced Cancer Cell Death in Thyroid Carcinoma. *Cells.* 2018;7:265. <https://doi.org/10.3390/cells7120265>.
77. Naoum G.E., Morkos M., Kim B., Arafat W. Novel targeted therapies and immunotherapy for advanced thyroid cancers. *Mol. Cancer.* 2018;17:51. <https://doi.org/10.1186/s12943-018-0786-0>.
78. Chintakuntlawar A.V., Rumilla K.M., Smith C.Y., et al. Expression of PD-1 and PD-L1 in anaplastic thyroid Cancer patients treated with multimodal therapy: results from a retrospective study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2017;102(6):1943–50.
79. Adam P., Kircher S., Sbiera I., et al. FGF-Receptors and PD-L1 in Anaplastic and Poorly Differentiated Thyroid Cancer: Evaluation of the Preclinical Rationale. *Front. Endocrinol.* 2021;12:712107. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.712107>.
80. Leboulleux S., Godbert Y., Penel N., et al. Benefits of Pembrolizumab in Progressive Radioactive Iodine Refractory Thyroid Cancer: Results of the AcSé Pembrolizumab Study from Unicancer. *J. Clin. Oncol.* 2021;39:6082.
81. Cabanillas M.E., Dadu R., Ferrarotto R., Liu S., Fellman B.M., Gross N.D., Gule-Monroe M., Lu C., Grosu H., Williams M.D., et al. Atezolizumab Combinations with Targeted Therapy for Anaplastic Thyroid Carcinoma (ATC). *J. Clin. Oncol.* 2020;38:6514. https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.6514.
82. Dierks C., Seufert J., Aumann K., et al. The Lenvatinib/Pembrolizumab Combination Is an Effective Treatment Option for Anaplastic and Poorly Differentiated Thyroid Carcinoma. *Thyroid.* 2021;31:1076–85. <https://doi.org/10.1089/thy.2020.0322>.

Поступила 09.05.21

Получены положительные рецензии 20.10.22

Принята в печать 25.01.23

Received 09.05.21

Positive reviews received 20.10.22

Accepted 25.01.23

Вклад авторов: К.А. Ганина — написание текста статьи, обзор публикаций по теме статьи. А.А. Махонин — научное редактирование статьи, научное консультирование. Т.Ю. Владимирова — обзор публикаций по теме статьи.

Contribution of the authors: C.A. Ganina — writing the text of the article, review of publications on the topic of the article. A.A. Mahonin — scientific editing of the article; scientific consulting. T.Ju. Vladimirova — review of publications on the topic of the article.

Информация об авторах:

Ганина Кристина Алексеевна — ординатор кафедры онкологии ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия; e-mail: kristga@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4944-2507>.

Махонин Александр Александрович — к.м.н., ассистент кафедры оториноларингологии И.Б. Солдатова. ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет, заведующий отделением отухологии головы, шеи ГБУЗ Самарский областной клинический онкологический диспансер, Самара, Россия; e-mail: Mahonin1968@gmail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2182-5429>.

Владимирова Татьяна Юльевна — к.м.н., заведующая кафедрой оториноларингологии И.Б. Солдатова. ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия; e-mail: vladimirvalor@yandex.ru.

Information about the authors:

Christina Alexeyevna Ganina — Resident, Department of Oncology, FSBEI HE Samara State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Samara, Russia; e-mail: kristga@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4944-2507>.

Alexander Alexandrovich Mahonin — MD, Candidate of Medical Sciences, Assistant of the I.B. Soldatov Department of Otorhinolaryngology, FSBEI HE Samara State Medical University; Head of the Department of Head and Neck Tumors, FBHI Samara Regional Clinical Oncology Dispensary, Samara, Russia; e-mail: Mahonin1968@gmail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2182-5429>.

Tatiana Yulievna Vladimirova — MD, Candidate of Medical Sciences, Head of the I.B. Soldatov Department of Otorhinolaryngology, FSBEI HE Samara State Medical University, Samara, Russia; e-mail: vladimirvalor@yandex.ru.

История кафедры госпитальной хирургии с курсами травматологии и военнополовой хирургии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета. К 80-летию кафедры

А.Ф. Романчишен, К.В. Вабалайте

Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

Кафедра госпитальной хирургии была открыта в 1942 г. Это был тяжелейший период Великой Отечественной войны, Ленинград находился в блокаде. Необходимость организации специальной кафедры была связана с нуждами военного времени, требовавшими от врачей знания военно-полевой хирургии. В течение года вновь организованную кафедру возглавлял профессор В.В. Лавров, затем до самого окончания войны – доцент Д.А. Кремшевский. Научно-практическая деятельность коллектива кафедры в различные периоды была весьма разнообразной и во многом определялась научными интересами ее руководителей.

С 1945 по 1956 г. кафедрой заведовал профессор Иван Дмитриевич Аникин (1887–1978). Основное внимание в это время уделялось вопросам диагностики и лечения заболеваний и травм органов брюшной полости, облитерирующим заболеваниям сосудов нижних конечностей, нагноительным заболеваниям легких, термическим поражениям.

В 1956–1958 гг. под руководством профессора Александра Андреевича Русанова (1909–1983) коллектив кафедры активно разрабатывал проблемы хирургической гастроэнтерологии, включая лечение язвенной болезни, патологии желчевыводящей системы, опухолей органов пищеварительного тракта.

С 1958 по 1960 г. обязанности заведующего кафедрой исполняла доцент А.Д. Картавова. В течение этих лет успешно развивались научные направления, заложенные И.Д. Аникиным и А.А. Русановым.

С 1960 по 1972 г. кафедру возглавлял профессор Максим Семенович Григорьев (1903–1973) – видный советский кардиохирург. В клинике получила развитие хирургия врожденных и приобретенных пороков сердца. Но основным направлением научно-практической деятельности коллектива кафедры оставалось хирургическое лечение пациентов с заболеваниями желчевыводящих путей и гастродуоденальными кровотечениями. Велась поиски наиболее простых и точных методов определения тяжести кровопотери, позволяющих определить рациональную дифференцированную хирургическую тактику лечения больных. Разработанные в те годы показания к хирургическому лечению пациентов остаются актуальными и на сегодняшний день.

С 1972 по 1991 г. кафедрой руководил доцент, в последующем ставший доктором медицинских наук и профессором Лев Николаевич Камардин (1929–1991) – ученик Е.С. Драчинской. В практику хирургов кафедры и клиники начали активно внедряться диагностика и лечение больных опухолями и нагноительными заболеваниями легких, а также щитовидной железы (ЩЖ). Решению проблем тиреоидной хирургии способствовало тесное научно-практическое сотрудничество кафедры и эндокринологической службы города. В этот же период (с 1973 г.) начали внедряться новые по тому времени методы лабораторной и инструментальной диагностики патологии ЩЖ и околощитовидной железы (ОЩЖ). Сотрудники

кафедры стали принимать активное участие в проведении конференций, съездов и симпозиумов по хирургической эндокринологии в СССР.

В 1991 г. заведующим кафедрой госпитальной хирургии был избран ученик профессора Л.Н. Камардина, доктор медицинских наук, профессор Анатолий Филиппович Романчишен. Под его руководством коллектив кафедры продолжил активную разработку проблем хирургической эндокринологии, существенно расширив круг научно-практических интересов клиники. Новыми направлениями организации работы стали:

- создание Санкт-Петербургского Центра хирургии органов эндокринной системы (Приказ Комитета по здравоохранению города №142 от 08.04.1996);
- хирургическое лечение болезней эндокринной системы у детей и подростков;
- применение открытых, лапароскопических и роботических операций при хирургических заболеваниях ЩЖ и надпочечников;
- обоснование показаний и осуществление хирургического лечения больных первичным, вторичным и третичным гиперпаратиреозом, миастенией;
- диагностика и хирургическое лечение больных множественными эндокринными неоплазиями;
- топографо-анатомическое обоснование безопасности операций на ЩЖ, ОЩЖ и метастатическом поражении лимфатических коллекторов шеи;
- расширение научно-практических связей с отечественными и начало сотрудничества с зарубежными (американскими, французскими, итальянскими, немецкими, японскими, корейскими и др.) эндокринными хирургами и онкологами;
- равноправное участие на коллегиальной основе в работе Европейской, Американской, Азиатской ассоциаций эндокринных хирургов, Интернациональной, ЕвроАзиатской, Российской ассоциаций онкологов по изучению опухолей головы и шеи по выработке стандартов диагностики и хирургического лечения больных опухолями ЩЖ, ОЩЖ, надпочечников, нейроэндокринными опухолями поджелудочной и вилочковой желез. Активное участие в создании и внедрении в практику отечественных стандартов через решения Российских эндокринных и онкологических съездов.
- организация и проведение интернациональных симпозиумов, семинаров, конгрессов (Российско-Итальянский хирургический конгресс, Интернациональный курс усовершенствования онкологов по изучению опухолей головы и шеи) эндокринных, абдоминальных, торакальных хирургов, анестезиологов и онкологов;
- регулярное участие с лекциями, докладами, презентациями в международных собраниях эндокринных хирургов и онкологов на протяжении двух последних десятилетий.

Параллельно с разработкой проблем хирургической эндокринологии, коллектив кафедры продолжил развитие целого

ряда актуальных направлений современной хирургии: диагностики и хирургического лечения осложненных язв желудка и двенадцатиперстной кишки, болезней оперированного желудка, патологии органов желчевыводящей системы, опухолей пищевода, желудка, толстой кишки, панкреатодуоденальной зоны. Научные достижения в данной области снискали заслуженный интерес и уважение не только российских, но и иностранных специалистов. Руководитель кафедры был избран членом Европейской, Российской, Азиатской ассоциаций эндокринных хирургов, Российской и Интернациональной ассоциаций по изучению опухолей головы и шеи, действительным членом Петровской академии наук, Американской, Сербской, Итальянской академий.

С 1997 г. на кафедре активно развивалась эндовидеохирургия органов брюшной полости и забрюшинного пространства. Сотрудники кафедры выполняли лапароскопические вмешательства при грыжах пищеводного отверстия диафрагмы и брюшной стенки с использованием синтетических материалов, разрабатывались современные малотравматичные методики хирургического лечения заболеваний печени и желчевыводящей системы, надпочечников, желудка, тонкой и толстой кишки.

Клиническими базами кафедры являлись третье хирургическое отделение Мариинской больницы, Клиническая больница №122, НИИ травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена, городская больница №26, ВЦЭРМ МЧС им А.М. Никифорова.

За последние 10 лет опубликовано более 200 работ, из них 15 монографий. В ходе совместной работы с ведущими хирургическими клиниками, вузами, научноисследовательскими институтами Москвы и Санкт-Петербурга выпущены руководства «Госпитальная хирургия» и «Хирургическая эндокринология». В 2009–2019 гг. вышли в свет монографии профессора А.Ф. Романчишена и коллектива кафедры (К.В. Вабалайте, И.В.

Карпатского, З.С. Матвеевой и др.), посвященных хирургии ЩЖ и ОЩЖ.

На протяжении многих лет кафедра госпитальной хирургии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета являлась не только широко известной своей научнопрактической деятельностью, но и центром подготовки высококвалифицированных специалистов. На базах кафедры проходили повышение квалификации хирурги из различных регионов России, ближнего и дальнего зарубежья, получали первичную специализацию в ординатуре, интернатуре и аспирантуре молодые врачи. В течение последних 10 лет сотрудниками кафедры были подготовлены и защищены 4 докторских и 10 кандидатских диссертаций. Всего же было успешно защищено 27 кандидатских и 8 докторских диссертаций. Студенческое научное общество кафедры с первого дня ее основания оставалась школой воспитания будущих ученых и высококвалифицированных практических врачей. Лучшие из них, проявив интерес и способность к хирургии, пополняли состав сотрудников кафедры. Под руководством А.Ф. Романчишена сформирована самостоятельная хирургическая школа эндокринной хирургии.

Так было до 20 августа 2020 г.! В настоящее время небольшой, но активный коллектив хирургов разного возраста продолжает развивать под руководством Анатолия Филипповича Романчишена высокие технологии в рамках Научно-Практического центра воспалительных, обменных и онкологических заболеваний органов эндокринной системы Института высоких технологий СПбГУ.

К руководству кафедрой был приглашен ученик профессора А.Ф. Романчишена профессор Александр Вадимович Гостимский, который через год покинул этот пост, возглавив детскую больницу. В настоящее время кафедрой руководит профессор Михаил Дмитриевич Ханевич.

К юбилею профессора Янова Юрия Константиновича

П.Д. Пряников¹, К.Н. Таджикиулова²

¹ ОСП РДКБ ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва

² ГБУЗ МО Видновская районная клиническая больница, г. Видное

Для многих работников системы здравоохранения, а, особенно, людей, далеких от медицинской сферы профессия «врач» – понятие достаточно узкое, это человек, который помогает решить сложившуюся в данную минуту проблему здоровья.

Сегодня речь пойдет о человеке, про которого нельзя сказать просто «врач».



Янов Юрий Константинович не только Заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук, профессор, Академик РАН, Президент Национальной медицинской ассоциации оториноларингологов России, член президиума EUFOS, генерал-лейтенант медицинской службы, но и Человек с большой буквы.

Юрий Константинович развивает собственное направление по изучению фундаментальных и прикладных аспектов слухового и вестибулярного анализаторов, является одним из ведущих представителей науки в изучении патофизиологии слухового вестибулярного анализатора, электронного протезирования слухового анализатора, разработке новых методов реконструктивных операций на среднем ухе.

В 2015 году Ю.К. Янов впервые в России и одним из первых в мире осуществил стволовую имплантацию – вживление электродов непосредственно в ствол головного мозга. В 2018 году в Вене Председатель ассоциации международных центров слуховой имплантации Hearring, профессор Вольф-Дитер

Баумгартнер вручил Ю.К. Янову «Диплом признания» за вклад в развитие мировой слуховой имплантации.

Помимо того, что Юрий Константинович является непревзойденным специалистом в своей области, высоко ценящимся не только в России, но и за рубежом, он так же является прекрасным наставником. Академик Ю.К. Янов открыл свою школу оториноларингологии, благодаря чему, за годы его трудов в нашей стране появились сотни, а, возможно, тысячи прекрасных врачей такой необходимой области. Благодаря его исследованиям, решена проблема восстановления слуха при полном поражении слухового аппарата, которая подарила многим людям не просто надежду, а решение их проблемы.

18 декабря Юрию Константиновичу исполнилось 75 лет. Больше половины жизни он трудится для людей и ради людей. За свои труды он удостоен множества государственных наград. Награжден орденом Почета, орденом «За службу Родине в Вооруженных Силах СССР» III степени, орденом «За военные заслуги», трижды – медалями «За безупречную службу в вооруженных Силах СССР» III степени, медалью «Ветерану-интернационалисту», медалью «Воину-интернационалисту от благодарного Афганского народа», медалью «За верность присяге». За службу в Афганистане награжден боевым оружием. Академиком РАН И.В. Решетовым награжден медалью им. И.Я. Сандульского в 2022 г. на X юбилейном международном междисциплинарном конгрессе по заболеваниям органов головы и шеи.

Члены редколлегии журнала хотят поздравить Юрия Константиновича с прошедшим днем рождения, пожелать крепкого здоровья, дальнейших успехов в области медицины и не только. Ученики, коллеги, пациенты, все, кто хоть как-то знаком с Академиком Яновым Ю.К., с теплотой и улыбкой вспоминают этот опыт. Надеемся, что впереди ждут только новые достижения, новые открытия, много новых, переданных другим поколениям знаний.

ЛИТЕРАТУРА

1. <https://www.ras.ru/news/shownews.aspx?id=21ea21f3-5a4f-4106-97f7-31908472fb0f>
2. <https://entru.org/editor-in-chief.html>

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

1. **Статьи принимаются на двух языках: русском и английском.** Статья должна иметь официальное направление от учреждения, в котором выполнена работа, и визу руководителя на первой странице, заверенную круглой печатью направляющего учреждения.
- 1.1. Статья печатается шрифтом Times New Roman № 14 через 1,5 интервала, 60–62 знака в строке, 30 строк на страницу. Страницы должны быть пронумерованы. Статья направляется в редакцию по электронной почте. Сопроводительные документы должны быть направлены в отсканированном виде на электронную почту. На первой странице вначале пишут инициалы и фамилию автора (авторов), название статьи, полное название учреждения (учреждений), в котором выполнена работа, город, страну. Обязательно следует указать, в каком учреждении работает каждый из авторов.
- 1.2. К каждой статье прилагается резюме. Объем резюме должен быть расширенным и содержать не менее 300 слов. Резюме к оригинальной статье должно быть структурировано следующим образом: цель исследования; материал и методы; результаты; заключение. Резюме к обзорной статье должно содержать краткое изложение и соответствовать структуре статьи. Резюме к статье «Клинический случай» включает актуальность, описание клинического наблюдения и заключение. После резюме следуют ключевые слова (при выборе ключевых слов рекомендуем руководствоваться словарем ключевых слов MeSH). Ключевых слов должно быть не менее 5. Резюме и ключевые слова печатаются курсивом, без отступа, рубрики отделяются абзацем, названия рубрик выделяются жирным шрифтом (объем 500–1000 знаков).
- 1.4. После резюме должны быть представлены данные о каждом из авторов: фамилия, имя и отчество; ученая степень и звание; должность; название учреждения, в котором работает автор; служебный почтовый адрес с индексом; телефон; e-mail, а также в обязательном порядке ORCID каждого автора. После этого указывают те же данные в том же порядке на английском языке.
- 1.5. Объем оригинальных статей, обзоров литературы и статей раздела «В помощь практическому врачу» не должен быть менее 7 стр. и не должен превышать 15 стр. для оригинальных статей, от 10 стр. до 25 для – обзорных статей, а для заметок из практики – от 5 до 10 страниц. В статье должно быть не более 4 рисунков и/или 4 таблиц. Редакция оставляет за собой право сокращать статьи.
- 1.6. Оригинальные статьи должны иметь следующие разделы: краткое введение, материал и методы исследования, результаты исследования и обсуждение, заключение или выводы.
- 1.7. Авторам следует пользоваться современной русскоязычной научной терминологией и не употреблять «кальки» терминов, транскрибированных с иностранных слов. Сокращение слов и названий, кроме общепринятых сокращений мер, физических и математических величин и терминов, допускается только с первоначальным указанием полного названия. Узкоспециальные термины должны быть расшифрованы. Не рекомендуем использовать сокращения в названии статьи.
- 1.8. Статья должна быть тщательно выверена автором. В математических формулах необходимо четко разметить все элементы: латинские и греческие буквы, надстрочные и подстрочные индексы, прописные и строчные буквы, сходные по написанию буквы и цифры.
- 1.9. Названия микроорганизмов прописываются на латыни и курсивом.
- 1.10. Требования к представлению статистического анализа:
Методы статистического анализа, использованные в исследовании, должны быть описаны в подразделе «Статистический анализ» в конце раздела «Материалы и методы». Необходимо описать статистические методы настолько подробно, насколько требуется для оценки их адекватности и для подтверждения полученных результатов знающими читателями при условии доступа к соответствующим данным. Описание и представление результатов статистического анализа должны соответствовать Руководству «Статистический анализ и методы в публикуемой литературе» (САМПЛ).
2. Список литературы, прилагаемый к статье, должен включать работы отечественных и зарубежных авторов за последние 5–15 лет. В оригинальных статьях цитируется не менее 25 источников, в обзорах – не менее 50. При этом более 50% цитируемых работ должны быть напечатаны за последние 5 лет.
- 2.1. Список составляют по правилам оформления пристатейных списков литературы (библиография) для авторов с учетом «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» Международного комитета редакторов медицинских журналов (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals) (см. приложение).
- 2.2. Библиографические ссылки должны быть пронумерованы, в тексте они даются в квадратных скобках в соответствии со списком литературы.
- 2.3. Автор несет полную ответственность за точность данных списка литературы.
- 2.4. Ссылки на диссертации, рефераты и авторефераты не признаются международным сообществом, поэтому давать их не следует.
3. Таблицы должны содержать обобщенные и статистически обработанные данные. Каждая таблица должна иметь номер и заголовок. Единицы измерения даются в системе СИ.
4. Иллюстративный материал (фотографии, рисунки, схемы, диаграммы) прилагается по тексту и отдельным файлом.
- 4.1. К рисунку дается общая подпись, затем объясняют все цифровые и буквенные обозначения. В подписях к микрофотографиям гистологических препаратов необходимо указать метод окраски и увеличение.
- 4.2. Фотографии должны быть предоставлены в оригинальном виде без применения ретуши и цветокоррекции.
- 4.3. Изображения должны быть представлены в форматах TIFF, JPG (самого высокого качества).
- 4.4. Размер снимка должен быть не менее 1500*1500 пикселей.
- 4.5. Объект съемки должен быть в фокусе.
5. Авторство.
- 5.1. Автор обязательно подписывает статью. Коллективная статья должна быть подписана всеми авторами с указанием роли каждого.
Пример: Концепция и дизайн исследования – И.И. Иванов, С.С. Сидоров. Сбор и обработка материала – П.П. Петров. Статистическая обработка данных – П.П. Петров. Написание текста – С.С. Сидоров. Редактирование – И.И. Иванов.
Ставя под статьей свою подпись, автор тем самым передает редакции право на ее издание, гарантирует ее оригинальность и удостоверяет, что ни сама статья, ни рисунки к ней не были опубликованы ранее и не посланы для публикации в другие издания.
- 5.2. При определении авторства рекомендуется руководствоваться критериями ICMJE.
6. Корректуре авторам не высылаются.
7. Автор должен иметь точную и полную информацию по исследованию, описанному в статье, которая может быть представлена по запросу.
8. Автор не имеет право представлять одну статью на публикацию в нескольких научных изданиях. В случае использования в статье информации, которая была ранее опубликована, автор обязан указать источник и автора цитируемой информации. Кроме того, автор обязан предоставить редактору копию цитируемой статьи.
9. Автору необходимо подтвердить, что его статья оригинальна, и указать источники цитируемой информации.
10. Автор несет ответственность за соблюдение национальных и местных законов при проведении исследований с участием людей и животных (например, Хельсинкская Декларация ВМА; политика НИЗ по проведению исследований на животных; директива ЕС по исследованиям на животных). Автор должен получить разрешение на публикацию от человека (людей), который принимал участие в исследовании, и соблюдать конфиденциальность.
- 11.1. Благодарности. Авторы могут выразить благодарность персоналу и организациям, способствовавшим подготовке статьи.
- 11.2. Информация об источниках финансирования. Необходимо указывать источник финансирования исследования, подготовки обзора или лекции (название выполняемой по госзаказу плановой НИР, номер гранта и наименование фонда, коммерческой или государственной организации и др.). Указывать размер финансирования не требуется.
- 11.3. Информация о конфликте интересов. Необходимо заявить о наличии или отсутствии потенциального конфликта интересов (например, конкурирующие интересы, которые, по мнению автора, могут иметь прямое или опосредованное влияние на публикационный процесс) (см. рекомендации ICMJE).
12. При идентификации значительной ошибки в публикации автор обязан незамедлительно сообщить об этом редактору. На протяжении всего процесса публикации автор обязан сотрудничать с редактором и издателем, добавляя, убавляя и исправляя статью, в случае необходимости. При выявлении значительной ошибки, неточности данных и др. после публикации редакция оставляет за собой право изъять опубликованную статью.
13. Автор полностью берет на себя ответственность за возможный плагиат текста, рисунков и др. Автор представляет редакции отдельным файлом (формате pdf) результат проверки статьи на оригинальность (уникальность) текста статьи с сайтов <https://text.ru/> и/или <https://www.antiplagiat.ru/> либо других аналогичных ресурсов. Редакционная коллегия журнала при рассмотрении статьи может произвести проверку материала с помощью систем проверки текста статей на антиплагиат. В случае обнаружения многочисленных заимствований редакция действует в соответствии с правилами COPE.
14. При рассмотрении полученных авторских материалов Редакция руководствуется «Едиными требованиями к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» (Intern. committee of medical journal editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals // Ann. Intern. Med. 1997; 126: 36–47), принципами EASE и «Singapore Statement on Research Integrity».
15. Авторам необходимо предоставлять ссылку на свой цифровой профиль в ORCID.
16. Статьи, представленные с нарушением правил оформления, не рассматриваются.
17. Для обеспечения корректности наукометрических показателей и цитирования журнала в российских и международных базах, редакция оставляет за собой право редактировать списки литературы. В литературных источниках, прилагаемых к статье, необходимо отражать фундаментальные или наиболее актуальные труды по теме работы, включение ссылок на отечественных авторов обязательно.

Статьи принимаются на сайте через систему подачи: <https://hnj.science/podat-statyu/>

