

МАЙ 2015

ISSN 2310-5194

# HEAD & NECK

RUSSIAN JOURNAL

# 2

## ГОЛОВА И ШЕЯ

ЖУРНАЛ ФЕДЕРАЦИИ СПЕЦИАЛИСТОВ ПО ЛЕЧЕНИЮ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГОЛОВЫ И ШЕИ

05

**РЕКОНСТРУКТИВНАЯ ХИРУРГИЯ ЛИЦА,  
ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ И ЭСТЕТИЧЕСКИЕ  
АСПЕКТЫ**

RECONSTRUCTIVE SURGERY OF THE FACE: FUNCTIONAL  
AND AESTHETIC ASPECTS

18

**ОКТРЕОТИД,  $^{111}\text{In}$  В ДИАГНОСТИКЕ  
И ЛЕЧЕНИИ МЕДУЛЛЯРНОГО РАКА  
ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

OCTREOTID,  $^{111}\text{In}$  IN THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF  
MEDULLARY THYROID CARCINOMA

30

**ВИРУСЫ ПАПИЛЛОМ ЧЕЛОВЕКА И РАК  
HUMAN PAPILLOMAVIRUS AND CANCER**

36

**ТЕЗИСЫ III МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОГО  
КОНГРЕССА ПО ЗАБОЛЕВАНИЯМ  
ОРГАНОВ ГОЛОВЫ И ШЕИ**

ABSTRACTS OF THE III INTERDISCIPLINARY CONGRESS  
ON DISEASES OF THE HEAD AND NECK

И ДРУГОЕ/ ETC.

# HEAD & NECK

RUSSIAN JOURNAL

## ГОЛОВА И ШЕЯ

ЖУРНАЛ ФЕДЕРАЦИИ СПЕЦИАЛИСТОВ  
ПО ЛЕЧЕНИЮ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГОЛОВЫ И ШЕИ

Уважаемые читатели!

Предлагаем Вам оформить подписку с любого выпуска непосредственно в Издательском Доме «Бионика Медиа»! Это удобная своевременная доставка и выгодные условия.

**Подписка на 2015 год:**

**Второе полугодие**

**554 руб. 40 коп.**

Для оформления подписки обратитесь по телефону

**8 (495) 332-02-63**

Или по e-mail **[subscription@bionika-media.ru](mailto:subscription@bionika-media.ru)**

Наши менеджеры помогут подобрать Вам удобную форму доставки издания, а также подготовят необходимые документы.

# HEAD & NECK

## RUSSIAN JOURNAL

# ГОЛОВА И ШЕЯ

МАЙ 2015

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

ISSN 2310-5194

Медицинский рецензируемый журнал  
*Medical reviewed journal*

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

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

### Тематика журнала:

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

### Journal subject:

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

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

Заведующая редакцией:  
Е.В. Полякова  
**Editorial staff manager:**  
E.V. Polyakova

Литературный редактор:  
М.А. Баширова  
**Literary editor:**  
M.A. Bashirova

Переводчик:  
Н.В. Денгына  
**Translation:**  
N.V. Dengina

Арт-директор:  
М.А. Лындина  
**Art-manager:**  
M.A. Lyndina

Креативный директор:  
А.И. Ларин  
**Creative director:**  
A.I. Larin

Художник-дизайнер:  
Е.Ю. Тихонов  
**Art-designer:**  
E.Yu. Tikhonov

[www.head-neck.ru](http://www.head-neck.ru)



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

### Учредитель:

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

### Founder:

Russian Federation of treatment specialists in  
Head&Neck pathology

**bionika media**

### Издатель:

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

### Publisher:

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

### Адрес редакции:

117420, Москва, ул. Профсоюзная, д. 57, под. 3  
Тел. (факс): (495) 334-43-88  
E-mail: h&n@bionika-media.ru  
**Editor office address:**  
Profsojuznaya St., 57, p.3, 117420 Moscow  
Russian Federation  
Tel. (fax): (495) 334-43-88  
E-mail: h&n@bionika-media.ru

### Размещение рекламы:

ООО «Бионика Медиа» Тел. (495) 786-25-57  
Руководитель Департамента по рекламе  
в медицинской прессе: О.Н. Крекшина  
Департамент по рекламе в медицинской прессе:  
А.В. Донских, Ю.В. Соболева  
Директор департамента по работе с клиентами:  
И.С. Шульгина  
**Advertising:**  
LLC "Bionika Media" Tel. (495) 786-25-57  
Head of the advertising department in medical press –  
O.N. Krekshina  
Advertising department in medical press –  
A.V. Donskih, Yu.V. Soboleva  
Director of Department on work with clients:  
I.S. Shulenina

### Подписка и распространение:

Тел.: (495) 332-02-63; 332-02-68  
E-mail: subscription@bionika-media.ru  
**Subscription and distribution:**  
Tel.: (495) 332-02-63; 332-02-68  
E-mail: subscription@bionika-media.ru

Дата выхода – 25.05.15  
*Date of issue – 25.05.15* Свободная цена  
*Free price*

Журнал зарегистрирован Федеральной службой  
по надзору в сфере связи, информационных техно-  
логий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)  
Head and Neck / Голова и шея. Российское издание.  
Журнал Общероссийской общественной организа-  
ции «Федерации специалистов по лечению заболе-  
ваний головы и шеи»  
ПИ № ФС77-54135 от 17.05.13  
*The journal has been registered by Federal service  
for supervision of communication, information  
technologies and mass communications  
Head&Neck Russian edition. Journal of All-Russian  
social organization "Federation of specialists in  
Head&Neck pathologies treatment*

Формат 60x90 1/8. Усл. печ. л. 8.  
*Format 60x90 1/8 Print cond. P.8*  
Тираж 3000 экз.  
*Print run 3000 ex.*

Отпечатано в ООО «Борус-Пресс»  
300041, г. Тула, ул. Сойфера, д. 6.

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

**РЕДКОЛЛЕГИЯ ЖУРНАЛА «ГОЛОВА И ШЕЯ»**

Журнал Федерации специалистов по лечению заболеваний головы и шеи

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

Мельниченко Г.А., академик РАН, профессор /

*Melnichenko G.A., RAS academician, professor*Неробеев А.И., профессор / *Nerobeev A.I., professor*Поляков А.П., к.м.н., доцент / *Polyakov A.P., assistant professor*Потекаев Н.Н., профессор / *Potekaev N.N., professor*Романчишен А.Ф., профессор / *Romanchishen A.F., professor*Саакян С.В., профессор / *Saakyan S.V., professor*Садовский В.В., профессор / *Sadovskij V.V., professor*Усачев Д.Ю., профессор / *Usachev D.Y., professor*Черкаев В.А., профессор / *Cherekaev V.A., professor*

Чойнзонов Е.Л., академик РАН, профессор /

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

## ВСТУПЛЕНИЕ

### Уважаемые коллеги!

Предлагаем вашему вниманию второй номер журнала. Этот выпуск замечателен тем, что на его страницах размещены очень интересные статьи, охватывающие широкий диапазон проблем в патологии органов головы и шеи. Редколлегия журнала всегда приветствует публикации наших зарубежных партнеров, которые, как правило, имеют заказной характер. Статья из Венского университета отражает современный уровень проблемы хирургической реконструкции и реабилитации тканей лица человека с использованием передовых технологий хирургии и планирования операций. Фактически эта публикация ставит уровень планки в данном вопросе, на который мы должны равняться.

Для лучшего информирования коллег в проблемах этиопатогенеза опухолей публикуется лекция по вирусу папилломы и его влиянию на канцерогенез человека. Лекция, написанная в сжатой и доходчивой манере, быстро ориентирует нас в сути биопроцессов, происходящих в клетке при вирусной инвазии.

Значительный интерес всегда вызывает публикация наблюдений из практики. Копилка нашего клинического опыта, расширение знаний и умения.

Второй номер уже на протяжении нескольких лет бывает приурочен к проведению Междисциплинарных конгрессов «Голова и шея». В этом номере опубликованы тезисы докладов участников конгресса. С радостью отмечаем, что наблюдается рост числа участников и тезисов. В связи с этим в разделе хроника издана половина тезисов, пришедших на Конгресс, вторая половина будет опубликована в следующем номере.

Редколлегией и редакцией журнала подготовлено dossier для подачи заявки на включение нашего издания в список рецензируемых изданий Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки РФ. Эта информация должна быть важным стимулом для подготовки качественных публикаций в журнале Голова и шея.

До новых встреч,  
Редколлегия

## INTRODUCTION

### *Dear colleagues!*

*A warm welcome to the pages of the second issue of the journal!*

*The current issue is noteworthy in that its pages are providing really interesting articles covering a wide range of problems of the head and neck pathology. The editorial board has always welcomed the publication of our overseas partners, which tend to be invited papers. An article from the University of Vienna touches upon the current level of surgical reconstruction of the human facial tissues with application of advanced techniques, surgical planning and rehabilitation.*

*In fact, this publication is a benchmark in our pursuit to achieve optimal performance.*

*To assist our readers in gaining a deeper understanding of tumors etiopathogenesis, we publish a lecture on human papillomavirus and its impact on human carcinogenesis.*

*The lecture, written in a concise yet easily intelligible manner, quickly orients us to the essence of the biological processes occurring in the cell following the viral invasion.*

*Reports on observations from practice, this repository of clinical experience, knowledge and skills, have traditionally been matters of quite considerable interest.*

*Over the past several years, the second issue is timed to the Interdisciplinary Congress "Head and Neck". This issue contains abstracts of the congress participants and we are pleased to see an increasing number of participants and abstracts. Due to this fact, Chronicle section is allocated for half of abstracts submitted to the Congress; the second half will be released in the next issue.*

*Editorial board and editorial staff prepared a dossier to apply for inclusion in our journal in the list of peer-reviewed publications of the Higher Attestation Commission of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation. This information should be a major incentive to produce quality publications in the HEAD & NECK.*

*Until next time!*  
*Editorial board*

## СОДЕРЖАНИЕ CONTENTS

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ / ORIGINAL RESEARCH ARTICLES

- Восстановительная хирургия лица – функциональная и эстетическая  
челюстно-лицевая реконструкция –  
K. Vinzenz, C. Schaudy 5–16  
Restorative Surgery of the Face: Reconstruction of Functional  
and Aesthetic Maxillofacial Conditions –  
K.Vinzenz, C. Schaudy

### КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ / CLINICAL EXPERIENCE

- Октреотид, <sup>111</sup>In в диагностике и лечении медуллярного рака щитовидной железы –  
И.В. Решетов, С.Г. Мирзоянц, А.А. Шевалгин 18–25  
Octreotid, <sup>111</sup>In in the diagnosis and treatment of medullary thyroid carcinoma –  
I.V. Reshetov, S.G. Mirzójanc, A.A. Shevalgin

### ОРГАНИЗАЦИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ / PROVISION OF HEALTH CARE SERVICES

- Эпидемиологические аспекты рака щитовидной железы в Республике Крым –  
В.В. Олексенко, К.А. Алиев, Б.Д. Сеферов, Аль-Нсоур Джамал 26–29  
Epidemiological aspects of thyroid cancer in the Republic of Crimea –  
V.V. Oleksenko, K.A. Aliev, B.D. Seferov, Al'-Nsour Dzhamal

### ЛЕКЦИЯ / LECTURE

- Вирусы папиллом человека и рак. Участие вирусных и клеточных  
генов в вирус-индуцированном канцерогенезе (учебная лекция) –  
Г.М. Волгарева 30–35  
Human papillomavirus and cancer. the role of viral and cellular genes  
in the virus-induced carcinogenesis (an educational lecture) –  
G.M. Volgareva

### ХРОНИКА / CHRONICLE COLUMN

- Материалы III Междисциплинарного конгресса по заболеваниям органов головы и шеи. Часть I 36–63  
Abstracts of the III Interdisciplinary Congress on diseases of the head and neck. Part I

# ВОССТАНОВИТЕЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ ЛИЦА – ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ И ЭСТЕТИЧЕСКАЯ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВАЯ РЕКОНСТРУКЦИЯ

## RESTORATIVE SURGERY OF THE FACE: RECONSTRUCTION OF FUNCTIONAL AND AESTHETIC MAXILLOFACIAL CONDITIONS

K. Vinzenz<sup>1, 2</sup>, C. Schaudy<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Отделение оромаксиллярной хирургии, Evangelisches Krankenhaus, Вена Австрия

<sup>2</sup>Отделение пластической и реконструктивной хирургии, Wilhelminenspital, Вена, Австрия

K. Vinzenz<sup>1, 2</sup>, C. Schaudy<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department for Oral- and Maxillofacial Surgery, Evangelisches Krankenhaus Wien

<sup>2</sup>Department for Plastic and Reconstructive Surgery, Wilhelminenspital Wien

Восстановительная хирургия схожими тканями достигается путем трансплантации лица, реконструктивной хирургии с применением сложных предварительно изготовленных отдаленных лоскутов и регенеративной операции методом дистракционного остеогенеза. В своей работе мы описали методы приготовления сложных композитных трансплантатов и предварительной хирургической подготовки к дистракционному остеогенезу, так как восстановительная хирургия преследует прежде всего цель достичь максимально возможной идентичности размера, формы и анатомии.

Поскольку диспропорциональность лица тем выше, чем обширнее дефект, восстановительная хирургия призвана корректировать лицевые деформации совместно с реконструкцией верхней челюсти схожими тканями с целью максимальной реабилитации пациентов. Для достижения этой цели мы комбинировали остеопластическую хирургию с оральной имплантологией и ортогнатической хирургией, включая дистракционный остеогенез как наиболее современную концепцию трехмерной коррекции пропорций лица. Эволюция восстановительной хирургии будет описана вместе с историческими аспектами пластической реконструктивной хирургии на основе клинических случаев. Возможная роль черепно-челюстно-лицевой хирургии как элемента эстетической лицевой хирургии, позволяющего достичь оптимального функционального костно-мышечного и эстетического баланса, также обсуждается в статье. Хирургия полости рта и костнозамещающие материалы для ее достижения освещены в минимальной степени по причине сложности остеопластических манипуляций.

**Ключевые слова:** вытяжной (дистракционный) остеогенез, остеопластическая хирургия, предварительно изготовленный сложный трансплантат, усовершенствованная блоковая трансплантация, эстетика лица, клефт хирургия

### ABSTRACT

*Restorative surgery with «like tissues» can be achieved by face transplantation, reconstructive surgery with complex prefabricated distant flaps, and regenerative surgery by distraction osteogenesis (DO). We describe methods of prefabrication of complex composite grafts and the inductive surgery of DO as surgical methods to restore 'like with like' based on the 3 identities of size, form and anatomy. As a disfigurement of the face increases together with the size of the defect, restorative surgery must deal with both reconstruction of the maxilla with like tissues and the correction of the facial deformity in an advanced surgical concept to rehabilitate cleft patients. To achieve this goal, we combine both osteoplastic surgical methods with oral implantology and orthognathic surgery, including distraction osteogenesis, as the newest concept for 3-dimensional corrections of facial proportions. The evolution of restorative surgery will be described against the historical background of plastic reconstructive surgery with the help of case reports. The possible role of craniomaxillofacial surgery within aesthetic facial surgery to achieve an aesthetic and functional musculoskeletal balance of the face and skull will also be discussed. Because of the complexity of the demonstrated osteoplastic proceedings oral surgery and its used bone substitute materials will only be marginally reviewed.*

**Key words:** Distraction osteogenesis, osteoplastic surgery, prefabricated composite graft, advanced block grafting, facial esthetics, cleft surgery

## Хирургия дефектов лица – костно-мышечно-кожные лоскуты

Дефекты лица могут включать в себя практически любые структуры – мягкие ткани, кости черепа и зубы. Сопутствующие деформации и увеличение размеров дефекта происходят параллельно; нома (крайне разрушительный влажный гангренозный процесс), видимая через костные расщелины, приводит к еще более выраженной деструкции тканей лица и длительно незаживающим ранам после хирургических вмешательств.

Поскольку важные процессы, такие как речь, жевание, глотание и свободное дыхание производятся органами, расположенными в области лица, основная цель любого оперативного вмешательства оказывается предельно ясной: максимальное возможное восстановление физиологических функций.

К настоящему моменту наиболее часто используемой техникой реконструкции распространенных дефектов лица является перемещение васкуляризованных костных и преимущественно костно-мышечно-кожных свободных лоскутов как один из этапов онкохирургии органов головы и шеи [1–8]. Малоберцовая кость, лопатка и гребень подвздошной кости традиционно являлись наиболее предпочтительными донорскими тканями [1, 9–25].

Вполне удовлетворительные клинические результаты были достигнуты таким образом при реконструктивных операциях на нижней челюсти и окружающих мягких тканях лица. Для реконструкции большей части языка и дна полости рта после резекции опухоли мы одновременно использовали реvascularизованную подвздошную кость вместе с наружной косой мышцей, питаемые ветвями ипсилатеральных глубоких огибающих

подвздошных артерий [26]. Восстановление контура лица было достигнуто реконструкцией нижней челюсти, а всех функций ротовой полости – постановкой зубных имплантов (рис. 1).

Массивность подобных лоскутов для трансплантации позволяет сохранить функции рта и околоносовых структур, а также является основой для сложной хирургической реконструкции с сохранением пневматизированной костной архитектуры среднелицевой зоны.

В течение многих лет, и даже в настоящее время, лицевые протезы использовались весьма широко [27]. Более сложные лицевые трансплантаты представляются элементом хирургии будущего [28–31]. Обсуждение этих и ряда других проблем пластической и реконструктивной хирургии лица невозможно без рассмотрения различных вариантов хирургической техники. Примером может быть удлинение сосудистого пучка как компонента отдельного лоскута для реvascularизации трансплантата [32, 33] и текущий проект по предварительному изготовлению индивидуального васкуляризованного костного трансплантата методом тканевого инжиниринга [34].

## Хирургия лицевых дефектов – хирургическая идеология обеспечения выравнивания внутреннего контура

Реконструкция внутреннего контура околоротовой зоны лица до сих пор достигалась с помощью кожных [35–38], тонкокишечных [24, 39–46] и слизистых [47, 48] трансплантатов. Их применение весьма спорно: стягивание кожи затрудняет функции рта; еюнальные трансплантаты очень легко травмируются и могут быть использованы только для формирования орофарингеальной выстилки и реконструкции «neoglottis phonatoria» [49].

Рост волос, мацерация, перистальтика и обильная секреторная активность слизистой уменьшают приемлемость подобных лоскутов. Более того, значительные потери массы имплантата могут возникнуть по причине наличия глубоких карманов, в которых постоянно поддерживается воспалительный процесс [48, 50, 51]. Использование трансплантатов из слизистых крайне ограничено из-за их размеров и возникновения дополнительных проблем в донорском участке [48].

Первые попытки обеспечения внутривнутреннего контурирования в области головы и шеи методом преламинирования относятся к середине 1990-х гг. [47, 52–55]. Несмотря на подобные усилия, применение мягкотканых лоскутов всегда связано с определенными потерями функций полости рта, особенно при выполнении реконструкции дна полости рта [47, 48].

Кроме того, поскольку результаты клинических исследований по использованию новых хирургических технологий представлены чаще всего небольшими сериями, данные концепты пока не способны превалировать над более традиционными.

Предварительное дермальное ламинирование при подготовке композитного костного блока впервые было описано в 1996 г. Эта манипуляция представляется абсолютно необходимой для восстановления пневматизированной легковесной скелетной архитектуры лица и таких сугубо индивидуальных его черт, как разрез глаз, нос, губы и даже прикус [56–58].

В настоящее время дистракционный гистогенез в период перемещения кости является альтернативным методом, позволяющим восстановить внутренний костный контур лица [59–62]. Подготовка комплексного композитного трансплантата включает в себя следующие этапы (рис. 2а и б):



Рисунок 1.  
Figure 1.



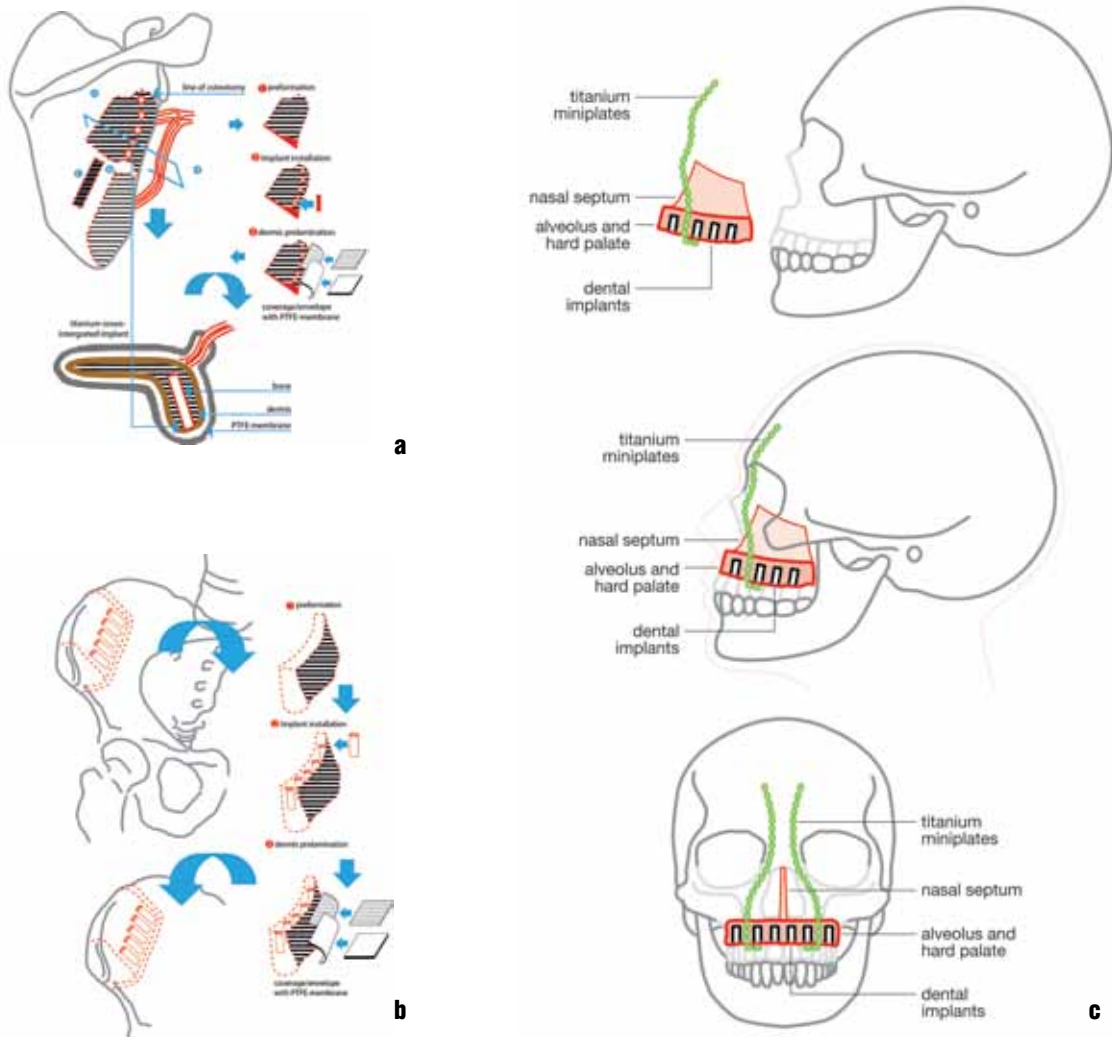


Рисунок 2.

Figure 2.

1. предварительное формирование костного блока;
2. дермальное преламинирование;
3. постановка зубных имплантов.

Трансплантат впоследствии инкапсулируется ePTFE-мембраной и оставляется на донорском участке на период от 3 до 6 месяцев.

Мы используем предварительно подготовленные трансплантаты из лопатки для восстановления лица и из гребня подвздошной кости – для мандибулярной и альвеолярной реконструкции (рис. 2а и б). С целью оптимальной ревазуляризации трансплантатов более 4 см в диаметре [63, 64] подлопаточная артериальная система или глубокие подвздошные сосуды анастомозируются с сосудами шеи.

Для максимального сопоставления с реципиентной областью трансплантат должен удовлетворять условиям «трех ID»:

1. идентичный размер;
2. идентичная форма;
3. микро-анатомическая идентичность соответствующей области с дефектом, оцененная с помощью гистологического и иммуно-гистологического анализа (рис. 3) [56, 57].

До настоящего времени эти три фактора не рассматривались в числе прочих составляющих процесса подготовки трансплантата [33, 34, 44, 47, 48, 52, 53]. Мы обсуждали данную тему в своем письме в международный журнал [65–67].

С одной стороны, серьезный научный анализ, выполненный нашей междисциплинарной рабочей группой, доказал качество достигнутых клинических результатов при соблюдении микро-анатомической идентичности (рис. 3):

1. активное костное ремоделирование с последующим срастанием и выпрямлением контура кости [68];
2. подрастание эпителия к подлежащим тканям [69];

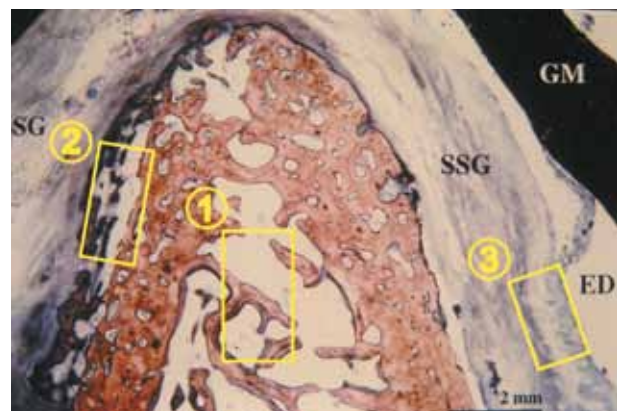


Рисунок 3.

Figure 3.

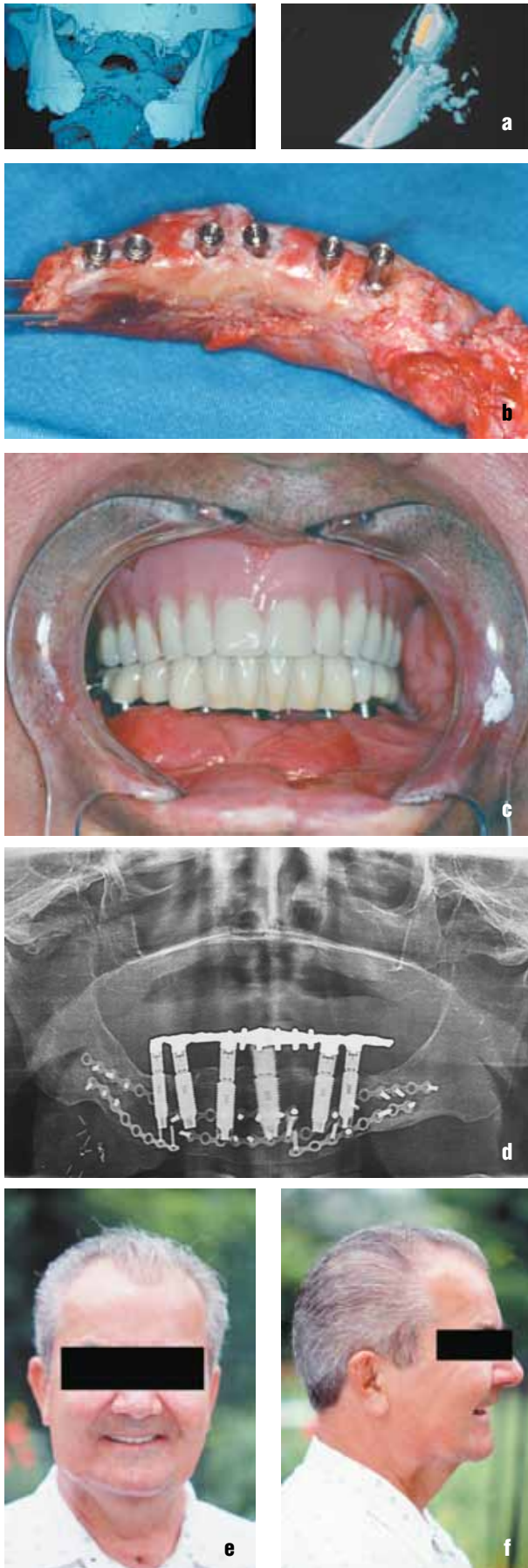


Рисунок 4.  
Figure 4.

3. экспрессия кератина для восстановления целостности эпителия [70];
4. врастание кератинизированного эпителия жевательной поверхности десны на фоне ремоделирующей активности реконструированной альвеолы для последующей периостальной и костной интеграции зубных имплантов [71].

### Хирургия лицевых дефектов – орофациальная реконструкция с помощью ранее подготовленных композитных имплантов

Наиболее важным компонентом в восстановлении скелетной архитектуры с применением костно-надкостничных интегрированных имплантов является искусственно созданный периодонтальный блок, внедренный в костную основу черепа (рис. 1).

Хирургическая подготовка композитного трансплантата из подвздошной кости показана графически на рис. 2б. Данный трансплантат оказывается идентичным по всем трем ранее упомянутым критериям (рис. 4б).

Слизистая жевательной поверхности десны вокруг интегрированного зубного импланта запечатывает имплантационный участок, ограничивая его, обеспечивая удовлетворительную жевательную функцию и позволяя избежать отдаленных перимплантитов и образования костных карманов (рис. 4б).

Достигая максимального качества при восстановлении мягких тканей полости рта, мы, в конечном итоге, избегаем поддержки дентального протеза со стороны слизистой (рис. 4с).

Клинический результат, включая эстетику рельефа лица в ходе длительного наблюдения за пациентом после мандибулярной реконструкции с использованием композитного трансплантата из гребня подвздошной кости, показан на рис. 4с, d.

### Хирургия дефектов средней части лица – реконструкция с применением ранее подготовленных композитных трансплантатов у больных с онкологическими заболеваниями и номой (влажной гангреней тканей лица)

В отношении реконструкции средней части лицевой зоны микрохирургия шагнула в третий этап своего развития с новым принципом использования композитных трансплантатов, поскольку техника трансплантации единым блоком выглядит весьма ограниченной для восстановления пневматизированной костной архитектуры средней части лица без выполнения физиологического контурирования.

Сложные среднефациальные дефекты, распространяющиеся практически на любые структуры лица (мягкие ткани, череп, зубы) обычно встречаются после обширных операций по поводу опухолевого процесса, тяжелых травм и номы. При отсутствии лечения они могут привести к значительному искажению контуров лица.

Полученные результаты привели нас к мнению, что для обеспечения идентичности формы и объема ранее изготовленный трансплантат должен точно соответствовать реципиентному участку, словно «защелкнуться» в нем без каких-либо дальнейших изменений в процессе трансплантации (рис. 2с) [56, 67, 72]. Мы постарались детально описать наш процесс компьютерного планирования и его дальнейшую реализацию [56, 68, 72–76].

Клинический пример 2 демонстрирует результаты гемимаксилэктомии (рис. 5).

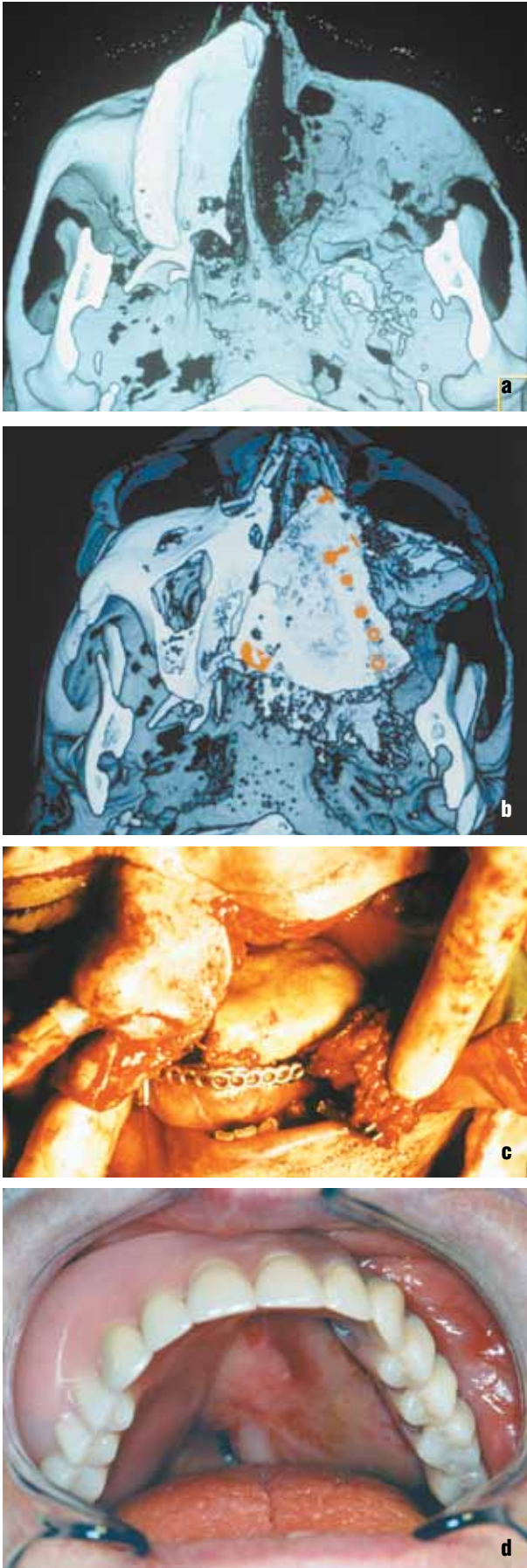


Рисунок 5.  
Figure 5.

Восстановление верхней челюсти с ее пневматизированными носовыми и околоносовыми пазухами и ороговевающим эпителием, покрывающим твердое небо и альвеолы, показано на рис. 5с и d. Реконструированная жевательная часть десны и костно-надкостничные импланты обеспечивают возобновление жевательной функции вскоре после операции (рис. 5d).

При распространенных дефектах вследствие номы, влажной гангрены тканей лица, костная основа реконструированной средней зоны лица выполнена обычно несколькими лоскутами и закрепленными на кости мостовидными протезами (рис. 6а). Для обеспечения механической стабильности мы использовали новый тип остеосинтеза, включающий в себя применение титановых мини-протезов, связанных с анкилозированными зубными имплантами комплексного костного лопаточного трансплантата особой конструкцией, «подвешенной» в зоне дефекта, как это показано на рис. 6b в соответствии с рис. 2с. Длительное наблюдение за такими пациентами показало полное восстановление функций полости рта и стабильности верхней челюсти по прошествии нескольких лет [72, 76, 77].

### Остеопластическая хирургия у больных со щелевидными (клефт) дефектами

Клефт-хирургия является примером комплексной функциональной остеопластической лицевой и ортогнатической хирургии (рис. 7а). Реабилитация взрослых больных со щелевидными дефектами методами третичной остеопластики подразумевает достижение и орофациального эстетического, и хорошего функционального эффекта одновременно [58, 78].

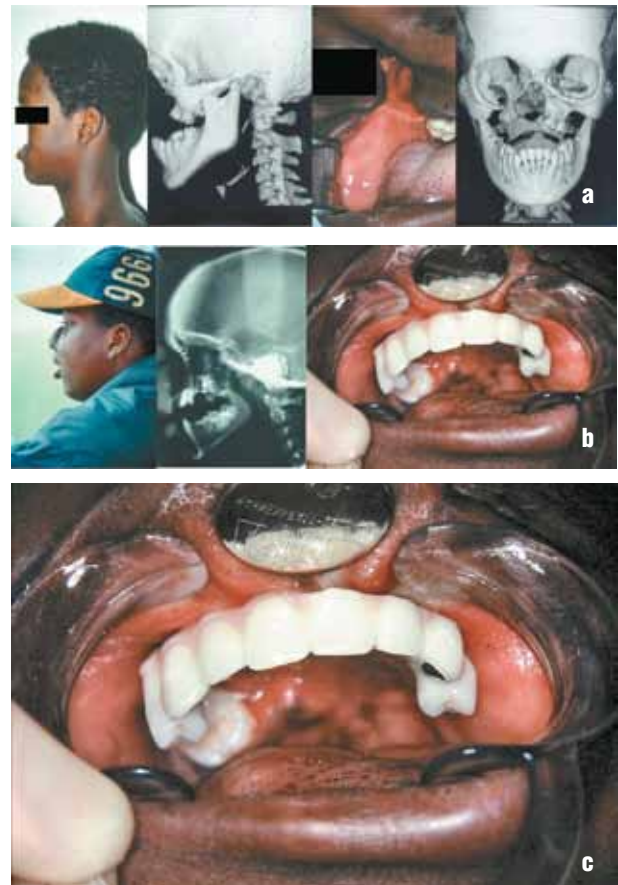


Рисунок 6.  
Figure 6.

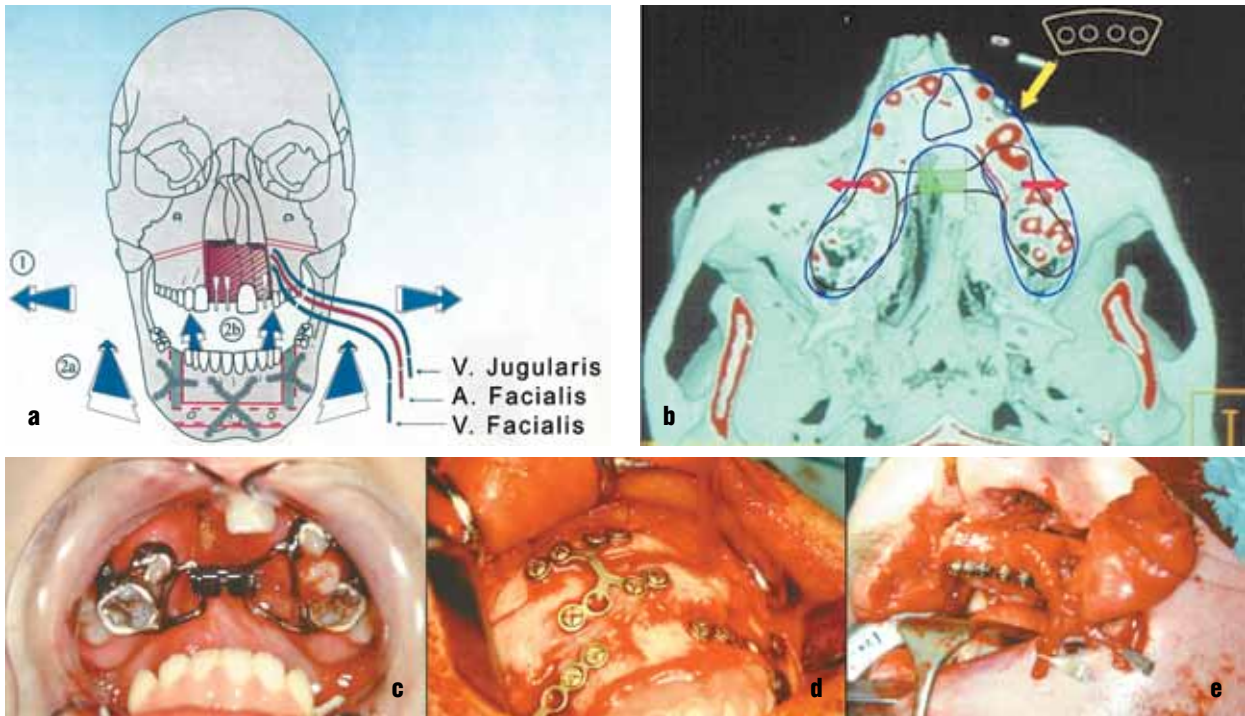


Рисунок 7.

Figure 7.

Хирургическое восстановление верхнечелюстного свода совместно с костной реконструкцией необходимо для достижения плотного закрытия области расщелины с помощью интегрированных имплантов.

Три основных хирургических методики в их комбинации применяются для реабилитации больных с двусторонними щелеобразными дефектами после нескольких оперативных вмешательств: 1) реконструкция назо-максиллярного комплекса с помощью заранее подготовленного композитного трансплантата; 2) традиционная ортогнатическая хирургия для исправления профиля лица; 3) дистракционный остеогенез в поперечном направлении с

целью обеспечения пространства для лопаточного трансплантата с последующей реконструкцией назо-максиллярного комплекса и трехмерной эстетической реконструкции лица, основанной на восстановлении нормального прикуса [57, 79].

Рис. 7 демонстрирует наш протокол усовершенствованного лечения.

Процесс изготовления композитного лопаточного трансплантата показан на рис. 2а.

И эстетика лица, и оральная функция должны быть восстановлены одновременно и параллельно. Реконструкция твердого неба, как и верхнечелюстного свода, достигается с помощью

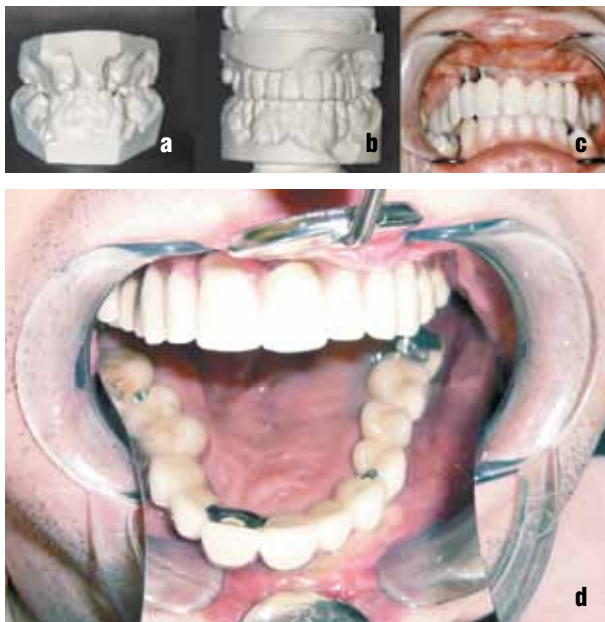


Рисунок 8.

Figure 8.

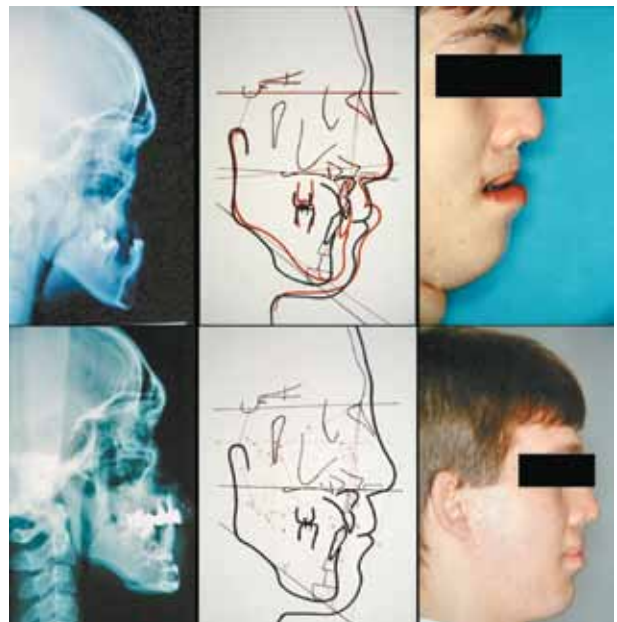


Рисунок 9.

Figure 9.

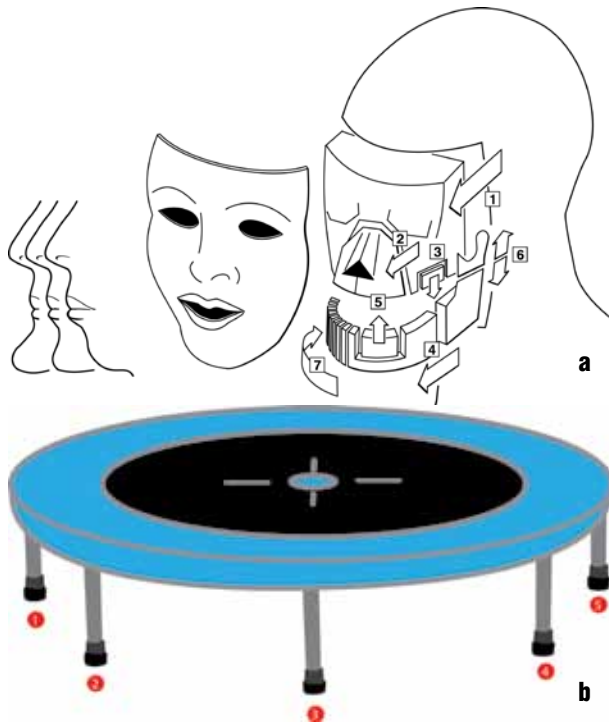


Рисунок 10.  
Figure 10.

костно-слизистого трансплантата, что позволяет получить стабильные результаты даже по истечении 15-летнего промежутка времени (рис. 8).

Пропорции лица могут быть значительно улучшены с помощью трехмерной костной коррекции (рис. 9).

### Дистракционный остеогенез (ДО)

Дистракционный остеогенез является альтернативным подходом к микрохирургии oro-максилло-фациальной зоны и традиционным ортогнатическим манипуляциям.

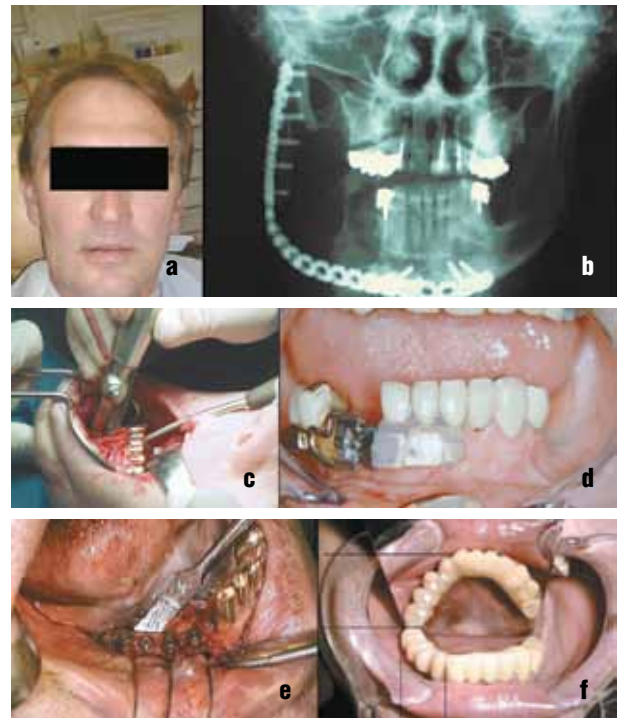


Рисунок 11.  
Figure 11.

McCarthy [80–82] увел краниофациальных хирургов из области мягко- и твердотканного конструирования в сферу тканевого инжиниринга и «индуктивной хирургии», базирующейся на принципах Илизарова [83–85] о том, что последовательный стресс индуцирует тканевой рост.

Остеодистракция – это новый хирургический подход в остеопластической лицевой хирургии, позволяющий проведение и реконструкции, и реконфигурации скелетной архитектуры (рис. 10).

До нее отличным альтернативным остеопластическим методом считалась методика транспорта кости (рис. 10а, индекс 7).



Рисунок 12.  
Figure 12.

Первое клиническое применение этой методики на кранио-фациальном скелете было представлено Costantino и соавт. в 1992–1993 гг. [86, 87].

Методика транспорта кости является разновидностью дистракционного остеогенеза, заключающейся в медленном перемещении свободного сегмента кости (транспортного сегмента) через костный дефект, возникший в результате серьезной врожденной деформации, травмы или резекции по поводу опухолевого процесса [88].

В результате постепенного продвижения транспортного сегмента позади него формируется новая костная ткань, заполняя, таким образом, собой дефект [59, 60, 89–92] (рис. 11).

Внутренний контур также формируется в результате костного транспорта, подобно преламинированию [59–62].

Так называемый дистракционный гистогенез представляет собой биологический процесс адаптации мягких тканей к постепенному растяжению. При этом два механизма играют наивгла-

внейшую роль: мягкотканная регенерация после дегенеративных изменений в результате разрывов и неогистогенез, вызванный генерализованной клеточной пролиферацией и ростом [88].

Вновь образованная кость способна поддерживать зубные импланты. Данный метод обеспечивает и формирование контура лица путем подрастания мягких тканей на область десны (рис. 11) [61]. В отличие от результатов, представленных на рис. 1, этот современный тип реконструкции индуцирует процесс генерации кости и тканей десны путем исключительно внутриорального транспорта кости без какого-либо воздействия на область лица. На протяжении всей процедуры контур лица всегда поддерживается титановой пластиной (мандибулярная пластина Synthes для реконструкции).

На основании данного принципа мы применяли костный транспорт у больных с номой как альтернативу микрохирургической реконструкции нижней челюсти для формирования хирургического протокола в Африке. Наибольшими преимущес-

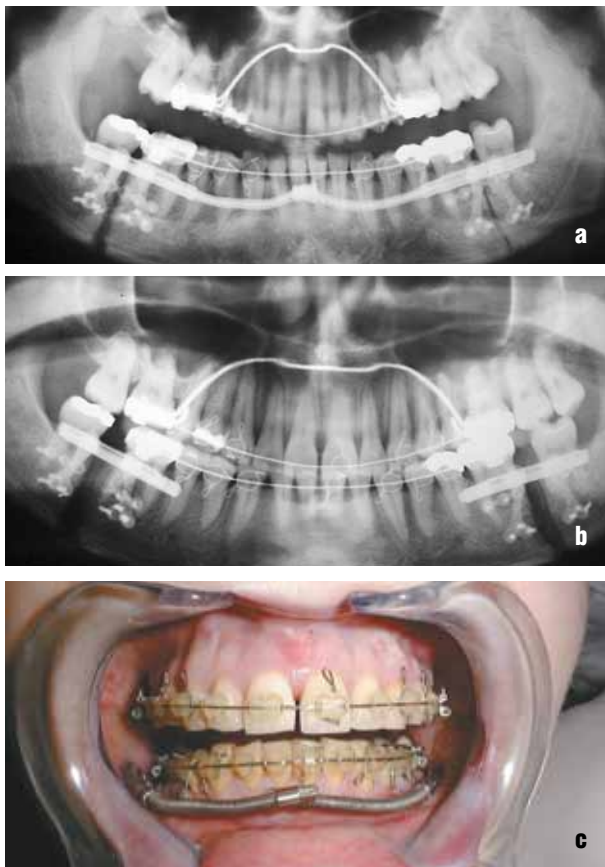


Рисунок 13.

Figure 13.

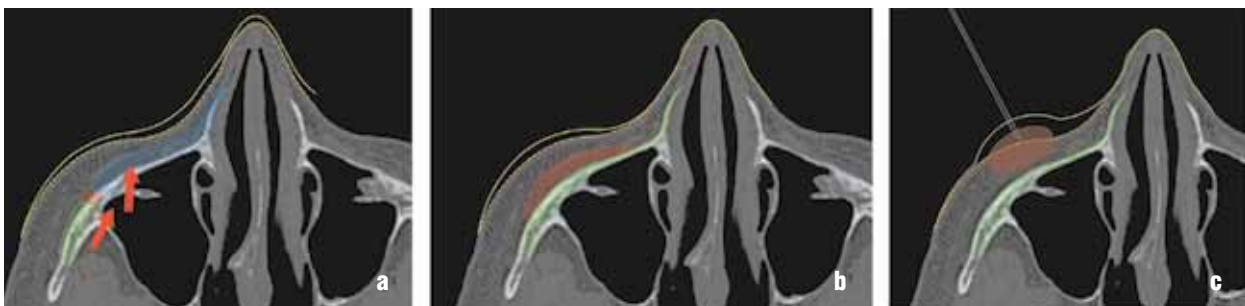


Рисунок 14.

Figure 14.



Рисунок 15.

Figure 15.

твами в этом случае были меньшие инструментальные расходы, менее продолжительные оперативные вмешательства без необходимости палат интенсивной терапии (рис. 12).

Спектр краниофациальных синдромов, различного вида нарушения роста и развития лицевых структур, костный дефицит после онкологических операций и полное отсутствие зубов в настоящее время рассматриваются как показания к дистракционному остеогенезу [80, 82, 93–115] (рис. 10а). Дистракционный остеогенез имеет три наиважнейших преимущества перед традиционной ортогнатической хирургией: возможность долговременной реконструкции без дальнейшей потребности в пересадке кости, более стабильные результаты, а также возможность трехмерной реконструкции диспропорций лица на примере пациента с двусторонними расщелинами (схема на рис. 7а и б и соответствующие фотографии на рис. 8 и 9. [62, 109, 116–119].

В настоящее время показания к дистракционному остеогенезу расширяются в сторону эстетической ортогнатической хирургии, поскольку сохранение пропорций лица крайне необходимо для нормального существования в обществе [120, 121]. Графическая иллюстрация на рис. 10а демонстрирует возможность остеогенеза в плане улучшения эстетического эффекта путем создания контура лица и его поддержания за счет фиксации к черепу сохранившимися связками по типу «модели батута» (рис. 10б). Более того, применение миниатюрных внутриоральных дистракторов способствует обеспечению ортодонтических манипуляций впоследствии, в старшем возрасте (рис. 13).

В соответствии с недавними антропометрическими исследованиями восприятие привлекательности лица являет собой «когнитивный процесс усреднения» [120, 122]. Костная коррекция для улучшения пропорций лица в настоящее время выполняется наиболее часто путем заполнения дефектов аутологичными или биосовместимыми имплантатами в соответствии с различными хирургическими концепциями (рис. 14).

Дополнение контура лица с помощью филлеров приводит к округлению, выравниванию изначально угловатых очертаний [123]. Этот новый хирургический подход позволяет создавать дополнительный объем, не препятствуя изменению костной архитектуры при проведении омолаживающих манипуляций. При этом форма скелета как основа эстетики индивида остается неизменной (рис. 14а).

На рис. 15 показан другой пациент до и после костной реконструкции методом дистракционного остеогенеза в комбинации с ортодонтологическим лечением. Регулярное смыкание было достигнуто путем растяжения верхней челюсти с индукцией 21 мм



Рисунок 16.

Figure 16.

нижней челюсти в сагиттальной плоскости. В результате удалось достичь улучшения пропорций лица при сохранении всех его отличительных черт в неизменном состоянии.

Диспропорция лица зачастую сопровождается нарушением эстетической и функциональной гармонии. Формирование кости с последующей коррекцией костной деформации и улучшением функций лица положительным образом сказывается и на тканях лица в том числе.

Наши первые результаты подтверждают, что костная реконструкция корректирует и положение поддерживающих связок, натягивающих мягкие ткани лица, что становится особенно очевидным при наличии изначально глубоких складок, недостаточной упругости губ и излишней припухлости щек (рис. 16). Таким образом, дистракционный остеогенез позволяет восполнить скелетный объем с улучшением костно-мышечного баланса для достижения эстетически натурального вида.

## Заключение

Данный обзор представляет обобщенный взгляд на возможности остеопластической хирургии, ставшей своеобразным сплавом различных хирургических дисциплин, ведомых идеей единения формы, функции и эстетики. Функциональные взаимоотношения лица и черепа чрезвычайно важны. В будущем можно ожидать более быстрое развитие доказательной лицевой хирургии во взаимодействии с инновациями в диагностике и технике.

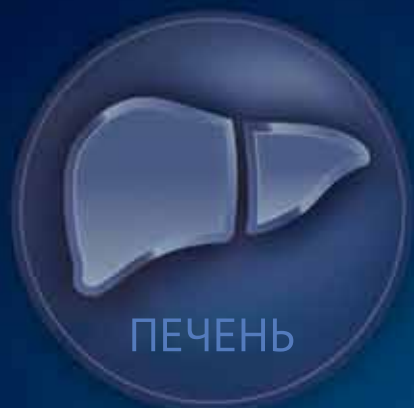
## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Cordeiro P.G., Disa J.J., Hidalgo D.A., Hu Q.Y. Reconstruction of the mandible with osseous free flaps: a 10-year experience with 150 consecutive patients. *Plast. Reconstr. Surg.* 1999;104:1314–20.
- Hayter J.P., Cawood J.I. Oral rehabilitation with endosteal implants and free flaps. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 1996;25:3–12.
- Urken M.L., Buchbinder D., Costantino P.D., Sinha U., Okay D., Lawson W., Biller H.F. Oromandibular reconstruction using microvascular composite flaps: report of 210 cases. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1998;124:46–55.
- Schusterman M.A., Miller M.J., Reece G.P., Kroll S.S., Marchi M., Goepfert H. A single center's experience with 308 free flaps for repair of head and neck cancer defects. *Plast. Reconstr. Surg.* 1994;93:472–8.
- Wei F.C., Celik N., Chen H.C., Cheng M.H., Huang W.C. Combined anterolateral thigh flap and vascularized fibula osteoseptocutaneous flap in reconstruction of extensive composite mandibular defects. *Plast. Reconstr. Surg.* 2002;109:45–52.
- Wei F.C., Seah C.S., Tsai Y.C., Liu S.J., Tsai M.S. Fibula osteoseptocutaneous flap for reconstruction of composite mandibular defects. *Plast. Reconstr. Surg.* 1994;93:294–304.
- Karcher H., Hellbom B., Radner H. The osteomusculocutaneous musculoperitoneal groin flap in head and neck reconstruction. *J. Reconstr. Microsurg.* 1989;5:31–5.
- Chirurgische Therapie von Kopf-Hals-Karzinomen. Vinzenz K., Waclawiczek H.W., eds. Wien; N.Y.: Springer Verlag; 1992.
- Bahr W. Maxillary augmentation with a microvascularly anastomosed fibula: a preliminary report. *Int. J. Oral. Maxillofac. Implants.* 1996;11:719–27.
- Hidalgo D.A., Rekow A. A review of 60 consecutive fibula free flap mandible reconstructions. *Plast. Reconstr. Surg.* 1995;96:585–96.
- Kazaoka Y., Shinohara A., Yokou K., Hasegawa T. Functional reconstruction after a total maxillectomy using a fibula osteocutaneous flap with osseointegrated implants. *Plast. Reconstr. Surg.* 1999;103:1244–6.
- Nakayama B., Matsuura H., Hasegawa Y., Ishihara O., Hasegawa H., Torii S. New reconstruction for total maxillectomy defect with a fibula osteocutaneous free flap. *Br. J. Plast. Surg.* 1994;47:247–9.
- Reychler H., Iriarte Ortabe J. Mandibular reconstruction with the free fibula osteocutaneous flap. *Int. J. Oral. Maxillofac. Surg.* 1994;23:209–13.
- David D.J., Tan E., Katsaros J., Sheen R. Mandibular reconstruction with vascularized iliac crest: a 10-year experience. *Plast. Reconstr. Surg.* 1988;82:792–803.
- Forrest C., Boyd B., Manktelow R., Zuker R., Bowen V. The free vascularised iliac crest tissue transfer: donor site complications associated with eighty-two cases. *Br. J. Plast. Surg.* 1992;45:89–93.
- Shpitzer T., Neligan P.C., Gullane P.J., Boyd B.J., Gur E., Rotstein L.E., Brown D.H., Irish J.C., Freeman J.E. The free iliac crest and fibula flaps in vascularized oromandibular reconstruction: comparison and long-term evaluation. *Head Neck.* 1999;21:639–47.
- Deschler D.G., Hayden R.E. The optimum method for reconstruction of complex lateral oromandibular-cutaneous defects. *Head Neck.* 2000;22:674–9.
- Thoma A., Archibald S., Payk I., Young J.E. The free medial scapular osteofasciocutaneous flap for head and neck reconstruction. *Br. J. Plast. Surg.* 1991;44:477–82.
- Swartz W.M., Banis J.C., Newton E.D., Ramasastry S.S., Jones N.F., Acland R. The osteocutaneous scapular flap for mandibular and maxillary reconstruction. *Plast. Reconstr. Surg.* 1986;77:530–45.
- Igawa H.H., Minakawa H., Sugihara T. Functional alveolar ridge reconstruction with prefabricated iliac crest free flap and osseointegrated implants after hemimaxillectomy. *Plast. Reconstr. Surg.* 1998;102:2420–4.
- Taylor G.I., Miller G.D., Ham F.J. The free vascularized bone graft. A clinical extension of microvascular techniques. *Plast. Reconstr. Surg.* 1975;55:533–44.
- Taylor G.I., Townsend P., Corlett R. Superiority of the deep circumflex iliac vessels as the supply for free groin flaps. *Clinical work. Plast. Reconstr. Surg.* 1979;64:745–59.
- Riediger D. Restoration of masticatory function by microsurgically revascularized iliac crest bone grafts using osseous implants. *Plast. Reconstr. Surg.* 1988;81:861–77.
- Kärcher H. Mikrovaskularchirurgie im Kopf-Halsbereich. In: *Chirurgische Therapie von Kopf-Hals-Karzinomen*. K. Vinzenz, H.W. Waclawiczek, eds. Wien; N.Y.: Springer Verlag; 1992. P. 164–9.
- Reuther J. Die chirurgische Therapie der Karzinome im Bereich der kaudalen Mundhöhle. In: *Chirurgische Therapie von Kopf-Hals-Karzinomen*. K. Vinzenz, H.W. Waclawiczek, eds. Wien; N.Y.: Springer Verlag; 1992. P. 71–6.
- Kuzbari R., Worsseg A., Burggasser G., Schlenz I., Kuderna C., Vinzenz K., Gruber H., Holle J. The external oblique muscle free flap. *Plast. Reconstr. Surg.* 1997;99:1338–45.
- Fries R. Chirurgische Therapie der Oberkieferkarzinome – Entwicklung und derzeitiger Stand. In: *Chirurgische Therapie von Kopf-Hals-Karzinomen*. K. Vinzenz, H.W. Waclawiczek, eds. Wien; N.Y.: Springer Verlag; 1992. P. 77–82.
- Dubernard J.M., Devauchelle B. Face transplantation. *Lancet.* 2008;372:603–4.
- Barret J.P., Gavaldà J., Bueno J., Nuvials X., Pont T., Masnou N., Colomina M.J., Serracanta J., Arno A., Huguet P., Collado J.M., Salamero P., Moreno C., Deulofeu R., Martínez-Ibanez V. Full face transplant: the first case report. *Ann. Surg.* 2011;254:252–6.
- Pomahac B., Nowinski D., Diaz-Siso J.R., Bueno E.M., Talbot S.G., Sinha I., Westvik T.S., Vyas R., Singhal D. Face transplantation. *Curr. Probl. Surg.* 2011;48:293–357.
- Lantieri L., Hivelin M., Audard V., Benjoar M.D., Meningaud J.P., Bellivier F., Ortonne N., Lefaucheur J.P., Gilton A., Suberbielle C., Marty J., Lang P., Grimbert P. Feasibility, reproducibility, risks and benefits of face transplantation: a prospective study of outcomes. *Am. J. Transplant.* 2011;11:367–78.
- Karcher H., Penkner K. Results of free and vascularized bone grafts in reconstructing mandibular defects. *Dtsch. Z. Mund. Kiefer. Gesichtschir.* 1991;15:285–91.
- Karcher H., Feichtinger M. Transformation of a vascularised iliac crest or scapula bone to a pedicled osteomuscular transplant for reconstruction of distant defects in the head and neck region: A new method of transforming two island flaps to one longer island flap. *J. Craniomaxillofac. Surg.* 2011.
- Warnke P.H., Springer I.N., Wiltfang J., Acil Y., Eufinger H., Wehmoller M., Russo P.A., Bolte H., Sherry E., Behrens E., Terheyden H. Growth and transplantation of a custom vascularised bone graft in a man. *Lancet.* 2004;364:766–70.
- McGregor I.A. The Temporal Flap in Intra-Oral Cancer: Its Use in Repairing the Post-Excisional Defect. *Br. J. Plast. Surg.* 1963;16:318–35.
- McGregor I.A. «Quilted» skin grafting in the mouth. *Br. J. Plast. Surg.* 1975;28:100–2.
- Soutar D.S., Scheker L.R., Tanner N.S., McGregor I.A. The radial forearm flap: a versatile method for intra-oral reconstruction. *Br. J. Plast. Surg.* 1983;36:1–8.
- Ariyan S. The pectoralis major myocutaneous flap. A versatile flap for reconstruction in the head and neck. *Plast. Reconstr. Surg.* 1979;63:73–81.
- Smith R.W., Garvey C.J., Dawson P.M., Davies D.M. Jejunum versus colon for free oesophageal reconstruction: an experimental radiological assessment. *Br. J. Plast. Surg.* 1987;40:181–7.



40. Jones T.R., Lee G., Emami B., Strasberg S. Free colon transfer for resurfacing large oral cavity defects. *Plast. Reconstr. Surg.* 1995;96:1092–9.
41. Wei F.C., Lutz B.S., Chen H.C., Tsai M.H., Lin P.Y. Free transverse colon transplantation for functional reconstruction of intra-oral lining: a clinical and histologic study. *Plast. Reconstr. Surg.* 1998;102:2346–51.
42. Millesi W., Knabl J., Rath T., Niederle B. Revascularisierter Dünndarmpatch zur Weichteildeckung im Zungen-Mundbodenbereich. *Acta Chir.* 1993;25.
43. Reuther J.F., Steinau H.U., Wagner R. Reconstruction of large defects in the oropharynx with a revascularized intestinal graft: an experimental and clinical report. *Plast. Reconstr. Surg.* 1984;73:345–58.
44. Millesi W. Mikrovaskuläre Weichteil- und Knochenrekonstruktion nach Tumoresektion im Mund-, Kiefer- und Gesichtsbereich. Wien: Universität Wien; 1996.
45. Millesi W., Knabl J., Rath T., Piza-Katzer H., Wenzl E., Niederle B. Rekonstruktion ausgedehnter Schleimhautdefekte im Mundhöhlen- und Oropharynxbereich mit dem revascularisierten Jejunumtransplantat. *Acta Chir.* 1994;5:299–302.
46. Rath T., Grasl M.C., Burian M., Swoboda H., Ehrenberger K., Piza-Katzer H., Roka R. Funktionelle Spätergebnisse nach Wiederherstellung der oberen Atem- und Schluckwege mit frei transplantiertem mikrovaskulär anastomosiertem Jejunum. *Handchir. Mikrochir. Plast. Chir.* 1997;29:269–75.
47. Rath T., Millesi W., Millesi-Schobel G., Lang S., Glaser C., Todoroff B. Mucosal prelaminated flaps for physiological reconstruction of intraoral defects after tumour resection. *Br. J. Plast. Surg.* 1997;50:303–7.
48. Millesi W., Rath T., Millesi-Schobel G., Glaser C. Reconstruction of the floor of the mouth with a fascial radial forearm flap, prelaminated with autologous mucosa. *Int. J. Oral. Maxillofac. Surg.* 1998;27:106–10.
49. Piza H., Ehrenberger K., Roka R., Wicke W. A new method of surgical voice rehabilitation: microsurgical jejunum transplantation. *Handchir. Mikrochir. Plast. Chir.* 1986;18:291–4.
50. Sudasch G., Millesi W., Rasse M., Watzinger F., Reichsthaler J., Georgopoulos A. Mikrobiologische Besiedelung von Durchtrittsstellen dentaler Implantate bei gefäßgestielten Transplantaten. *Acta Chir.* 1993;25.
51. Millesi W., Klug C., Glaser C., Kornek G., Selzer E., Sulzbacher I., Ewers R. Ergebnisse des multimodalen Behandlungskonzeptes bei fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinomen der Mund- und Rachenschleimhaut. *Stomatologie.* 2004;101:8.
52. Pribaz J.J., Weiss D.D., Mulliken J.B., Eriksson E. Prelaminated free flap reconstruction of complex central facial defects. *Plast. Reconstr. Surg.* 1999;104:357–65.
53. Chen H.C., Demirkan F., Wei F.C., Cheng S.L., Cheng M.H., Chen I.H. Free fibula osteoseptocutaneous-pedicled pectoralis major myocutaneous flap combination in reconstruction of extensive composite mandibular defects. *Plast. Reconstr. Surg.* 1999;103:839–45.
54. Delaere P.R., Hardillo J., Hermans R., Van Den Hof B. Prefabrication of composite tissue for improved tracheal reconstruction. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 2001;110:849–60.
55. Jaquet Y., Pilloud R., Lang F.J., Monnier P. Prefabrication of composite grafts for long-segment tracheal reconstruction. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2004;130:1185–90.
56. Vinzenz K.G., Holle J., Wuringer E., Kulenkampff K.J. Prefabrication of combined scapula flaps for microsurgical reconstruction in oro-maxillofacial defects: a new method. *J. Craniomaxillofac. Surg.* 1996;24:214–23.
57. Holle J., Vinzenz K., Wuringer E., Kulenkampff K.J., Saidi M. The prefabricated combined scapula flap for bony and soft-tissue reconstruction in maxillofacial defects – a new method. *Plast. Reconstr. Surg.* 1996; 98:542–52.
58. Ortiz Monasterio F., Santamaria E., Morales D., Morales C., Yudovich M., Sanchez Ramos F. Reconstruction of the premaxilla: an option for mutilated bilateral clefts. *J. Craniofac. Surg.* 2009;20(2):1768–70.
59. Guerrero C.A., Bell W.H., Gonzalez M., Rojas A. Intraoral mandibular bone transport – a case report. In: *Craniofacial distraction osteogenesis; M.L. Samchukov, J.B. Cope, A.M. Cherkashin, eds. St. Louis: Mosby; 2001. P. 372–5.*
60. Klein C. Bone transport for mandibular anterior defect reconstruction: a case report. In: *Craniofacial distraction osteogenesis; M.L. Samchukov, J.B. Cope, A.M. Cherkashin, eds. St. Louis: Mosby; 2001. P. 368–71.*
61. Odo T., Ueda M. Alveolar bone distraction and implantology. In: *Craniofacial distraction osteogenesis; M.L. Samchukov, J.B. Cope, A.M. Cherkashin, eds. St. Louis: Mosby; 2001. P. 379–86.*
62. Samchukov M.L., Cherkashin A.M., Cope J.B. Distraction osteogenesis: origins and evolution. *Distraction osteogenesis and tissue engineering. T J.M., eds. Ann Arbor: University of Michigan Press; 1995. P. 1–35.*
63. Marx R.E. Clinical application of bone biology to mandibular and maxillary reconstruction. *Clin. Plast. Surg.* 1994;21:377–92.
64. Marx R.E., Carlson E.R., Eichstaedt R.M., Schimmele S.R., Strauss J.E., Georgeff K.R. Platelet-rich plasma: Growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* 1998;85:638–46.
65. Rohner D., Kunz C., Bucher P., Hammer B., Prein J. New possibilities for reconstructing extensive jaw defects with prefabricated microvascular fibula transplants and ITI implants. *Mund. Kiefer. Gesichtschir.* 2000;4:365–72.
66. Rohner D., Jaquier C., Kunz C., Bucher P., Maas H., Hammer B. Maxillofacial reconstruction with prefabricated osseous free flaps: a 3-year experience with 24 patients. *Plast. Reconstr. Surg.* 2003;112:748–57.
67. Holle J., Vinzenz K. Maxillofacial reconstruction with prefabricated osseous free flaps: a 3-year experience with 24 patients. *Plast. Reconstr. Surg.* 2004;114:607–9.
68. Vinzenz K.G., Holle J., Wuringer E., Kulenkampff K.J., Plenk H. Revascularized composite grafts with inserted implants for reconstructing the maxilla – improved flap design and flap prefabrication. *Br. J. Oral Maxillofac. Surg.* 1998;36:346–52.
69. Schlenz I., Korak K.J., Kunstfeld R., Vinzenz K., Plenk H., Holle J. The dermis-prelaminated scapula flap for reconstructions of the hard palate and the alveolar ridge: a clinical and histologic evaluation. *Plast. Reconstr. Surg.* 2001;108:1519–24.
70. Kunstfeld R., Petzelbauer P., Wickenhauser G., Schlenz I., Korak K., Vinzenz K., Holle J. The prefabricated scapula flap consists of syngeneic bone, connective tissue, and a self-assembled epithelial coating. *Plast. Reconstr. Surg.* 2001;108:1908–14.
71. Vinzenz K., Schaudy C., Wuringer E. The iliac prefabricated composite graft for dentoalveolar reconstruction: a clinical procedure. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants.* 2006;21:117–23.
72. Vinzenz K., Holle J., Wuringer E. Reconstruction of the maxilla with prefabricated scapular flaps in noma patients. *Plast. Reconstr. Surg.* 2008;121:1964–73.
73. Schaudy C., Haider H., Vinzenz K. Esthetic and functional results after reconstruction of the oral cavity. *Eur. Surg.* 2008;40:84–5.
74. Schaudy C., Kulenkampff K.J., Holle J., Vinzenz K. Planning orofacial reconstruction with prefabricated composite grafts in noma-surgery. *Stomatologie.* 2007;104:6.
75. Vinzenz K., Holle J., Wuringer E., Kulenkampff K.J. Tissue preparation in combined scapula flap for microsurgical reconstruction of defects of the oromaxillofacial area. *Handchir. Mikrochir. Plast. Chir.* 1997;29:261–8.
76. Vinzenz K., Schaudy C., Haider H., Ruf S., Kulenkampff K.J., Wuringer E., Holle J. Osteoplastic reconstruction techniques in noma surgery. *Stomatologie.* 2007;104:8.
77. Schaudy C. Implants for restoring oral function in Noma. Wien: Bernhard-Gottlieb Universitätszahnklinik; 2008.
78. *Facial Clefts and Craniosynostosis: Principles and Management.* Turvey T.A., Fonseca R.J., Vig K.W., eds. W.B. Saunders; 1996.

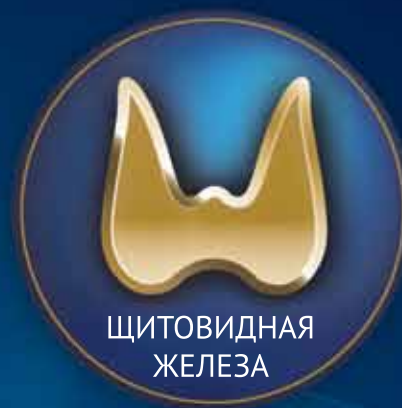
79. Vinzenz K., Schaudy C., Haider H., Ruf S., Kulenkampff K.J., Würinger E., Holle J. Distraction osteogenesis in reconstructive oral- and maxillofacial surgery. *Stomatologie*. 2005;102:9.
80. McCarthy J.G., Schreiber J., Karp N., Thorne C.H., Grayson B.H. Lengthening the human mandible by gradual distraction. *Plast. Reconstr. Surg.* 1992;89:1–8.
81. McCarthy J.G., Stelnicki E.J., Mehrara B.J., Longaker M.T. Distraction osteogenesis of the craniofacial skeleton. *Stomatologie*. 2005;102:9.
82. McCarthy J.G., Williams J.K., Grayson B.H., Crombie J.S. Controlled multiplanar distraction of the mandible: device development and clinical application. *J. Craniofac. Surg.* 1998;9:322–9.
83. Ilizarov G.A. The tension-stress effect on the genesis and growth of tissues: Part II. The influence of the rate and frequency of distraction. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 1989;263–85.
84. Ilizarov G.A. The tension-stress effect on the genesis and growth of tissues. Part I. The influence of stability of fixation and soft-tissue preservation. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 1989;249–81.
85. Ilizarov G.A., Berko V.G. X-ray dynamics of bone regenerate development during experimental lengthening of the femur. *Ortop. Travmatol. Protez.* 1976;25–31.
86. Costantino P.D., Friedman C.D., Shindo M.L., Houston G., Sisson G.A. Experimental mandibular regrowth by distraction osteogenesis. Long-term results. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1993;119:511–6.
87. Costantino P.D., Shybut G., Friedman C.D., Pelzer H.J., Masini M., Shindo M.L., Sisson G.A. Segmental mandibular regeneration by distraction osteogenesis. An experimental study. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1990;116:535–45.
88. Craniofacial distraction osteogenesis. Samchukov M.L., Cope J.B., Cherkashin A.M., eds. St. Louis: Mosby; 2001.
89. Fedotov S.N. Dosed distraction of the mandible fragments by extra-mouth apparatus in patients with bone defect and mandible fractures. Bologna: Monduzzi Editore; 1997.
90. Stucki-McCormick S.U., Fox R., Mizrahi R. Transport distraction: mandibular reconstruction. *Atlas Oral. Maxillofac. Surg. Clin. North Am.* 1999;7:65–83.
91. Papageorge M.B., Apostolidis C. Simultaneous mandibular distraction and arthroplasty in a patient with temporomandibular joint ankylosis and mandibular hypoplasia. *J. Oral. Maxillofac. Surg.* 1999;57:328–33.
92. Distraction osteogenesis of the facial skeleton. Bell W.H., Guerrero C.A., eds. Hamilton: BC Decker Inc; 2007.
93. McCarthy J.G. The role of distraction osteogenesis in the reconstruction of the mandible in unilateral craniofacial microsomia. *Clin. Plast. Surg.* 1994;21:625–31.
94. Aronson J. Experimental and clinical experience with distraction osteogenesis. *Cleft. Palate Craniofac. J.* 1994;31:473–81.
95. Chin M., Toth B.A. Le Fort III advancement with gradual distraction using internal devices. *Plast. Reconstr. Surg.* 1997;100:819–30.
96. Cohen S.R., Burstein F.D., Stewart M.B., Rathburn M.A. Maxillary-midface distraction in children with cleft lip and palate: a preliminary report. *Plast. Reconstr. Surg.* 1997;99:1421–8.
97. Cohen S.R., Simms C., Burstein F.D. Mandibular distraction osteogenesis in the treatment of upper airway obstruction in children with craniofacial deformities. *Plast. Reconstr. Surg.* 1998;101:312–8.
98. Cousley R.R., Calvert M.L. Current concepts in the understanding and management of hemifacial microsomia. *Br. J. Plast. Surg.* 1997;50:536–51.
99. Davies J., Turner S., Sandy J.R. Distraction osteogenesis – a review. *Br. Dent. J.* 1998;185:462–7.
100. Diner P.A., Kollar E.M., Martinez H., Vazquez M.P. Intraoral distraction for mandibular lengthening: a technical innovation. *J. Craniofac. Surg.* 1996;24:92–5.
101. Diner P.A., Kollar E., Martinez H., Vazquez M.P. Submerged intraoral device for mandibular lengthening. *J. Craniofac. Surg.* 1997;25:116–23.
102. Glat P.M., Staffenberg D.A., Karp N.S., Holliday R.A., Steiner G., McCarthy J.G. Multidimensional distraction osteogenesis: the canine zygoma. *Plast. Reconstr. Surg.* 1994;94:753–8.
103. Grayson B.H., McCormick S., Santiago P.E., McCarthy J.G. Vector of device placement and trajectory of mandibular distraction. *J. Craniofac. Surg.* 1997;8:473–80.
104. Klein C., Howaldt H.P. Correction of mandibular hypoplasia by means of bidirectional callus distraction. *J. Craniofac. Surg.* 1996;7:258–66.
105. McCormick S. Distraction osteogenesis. *Dent. Today*. 1996;15:58.
106. McCormick S.U., Grayson B.H., McCarthy J.G., Staffenberg D. Effect of mandibular distraction on the temporomandibular joint: Part 2, Clinical study. *J. Craniofac. Surg.* 1995;6:364–7.
107. McCormick S.U., McCarthy J.G., Grayson B.H., Staffenberg D., McCormick S.A. Effect of mandibular distraction on the temporomandibular joint: Part 1, Canine study. *J. Craniofac. Surg.* 1995;6:358–63.
108. Michieli S., Miotti B. Lengthening of mandibular body by gradual surgical-orthodontic distraction. *J. Oral. Surg.* 1977;35:187–92.
109. Molina F. Midface distraction. N.Y.: New York University Medical Center; 1998.
110. Molina F., Ortiz Monasterio F. Mandibular elongation and remodeling by distraction: a farewell to major osteotomies. *Plast. Reconstr. Surg.* 1995;96:825–40.
111. Molina F., Ortiz Monasterio F., de la Paz Aguilar M., Barrera J. Maxillary distraction: aesthetic and functional benefits in cleft lip-palate and prognathic patients during mixed dentition. *Plast. Reconstr. Surg.* 1998;101:951–63.
112. Ortiz Monasterio F., Molina F., Andrade L., Rodriguez C., Sainz Arregui J. Simultaneous mandibular and maxillary distraction in hemifacial microsomia in adults: avoiding occlusal disasters. *Plast. Reconstr. Surg.* 1997;100:852–61.
113. Polley J.W., Figueroa A.A. Distraction osteogenesis: its application in severe mandibular deformities in hemifacial microsomia. *J. Craniofac. Surg.* 1997;8:422–30.
114. Polley J.W., Figueroa A.A. Management of severe maxillary deficiency in childhood and adolescence through distraction osteogenesis with an external, adjustable, rigid distraction device. *J. Craniofac. Surg.* 1997;8:181–5.
115. Staffenberg D.A., Wood R.J., McCarthy J.G., Grayson B.H., Glasberg S.B. Midface distraction advancement in the canine without osteotomies. *Ann. Plast. Surg.* 1995;34:512–7.
116. Ilizarov G.A. Clinical application of the tension-stress effect for limb lengthening. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 1990;8–26.
117. White S.H., Kenwright J. The importance of delay in distraction of osteotomies. *Orthop. Clin. North. Am.* 1991;22:569–79.
118. Karp N.S., McCarthy J.G., Schreiber J.S., Sissons H.A., Thorne C.H. Membranous bone lengthening: a serial histological study. *Ann. Plast. Surg.* 1992;29:2–7.
119. Cheung L.K., Chua H.D., Hagg M.B. Cleft maxillary distraction versus orthognathic surgery: clinical morbidities and surgical relapse. *Plast. Reconstr. Surg.* 2006;118:996–1008.
120. Pallett P.M., Link S., Lee K. New «golden» ratios for facial beauty. *Vision Res.* 2010;50:149–54.
121. Esthetic orthodontics and orthognathic surgery. Sarver D.M., eds. St. Louis: Mosby; 1998.
122. Lee L., Lee K.J. A study of facial proportions and sketching of facial contours. *Ear Nose Throat J.* 1979;58:150–8.
123. Atlas of facial implants. Yaremchuk M.J., eds. Saunders; 2006.



ПЕЧЕНЬ



ПОЧКИ



ЩИТОВИДНАЯ  
ЖЕЛЕЗА

## Нексавар — первый таргетный препарат с доказанной эффективностью у пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы, резистентным к терапии радиоактивным йодом

*Препарат Нексавар показан для лечения пациентов с метастатическим почечно-клеточным, печеночно-клеточным раком и для лечения пациентов с распространенным дифференцированным раком щитовидной железы, резистентным к терапии радиоактивным йодом<sup>1</sup>*

Нексавар (Nexavar). Международное непатентованное название: сорафениб (sorafenib). Показания: Метастатический почечно-клеточный рак, печеночно-клеточный рак, местно-распространенный или метастатический дифференцированный рак щитовидной железы, резистентный к радиоактивному йоду. Противопоказания: Повышенная чувствительность к сорафенибу или к любому другому компоненту препарата, беременность и период кормления грудью, детский возраст (эффективность и безопасность применения не установлены). Побочное действие: Очень часто ( $\geq 1/10$ ): лимфопения, кровотечения (включая кровотечения из желудочно-кишечного тракта, дыхательных путей и кровоизлияния в головной мозг), повышение артериального давления, сухость кожи, кожная сыпь, алопеция, ладонно-подошвенная эритродизестезия, эритема, кожный зуд, диарея, тошнота, рвота, запор, анорексия, артралгия, гипофосфатемия, увеличение активности липазы и амилазы, повышенная утомляемость, болевой синдром различной локализации (в том числе боль в ротовой полости, боль в животе, боль в костях, боль в области опухоли, головная боль), снижение массы тела, инфекции, повышение температуры тела и другие. Регистрационный номер: № ЛСР-000093, актуальная версия инструкции от 19.03.2014. Пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата Нексавар.

1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения НЕКСАВАР № ЛСР-000093 от 19.03.2014.

 **Нексавар**  
(сорафениб) таблетки

На правах рекламы

## ОКТРЕОТИД, $^{111}\text{In}$ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ МЕДУЛЛЯРНОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

### OCTREOTID, $^{111}\text{In}$ IN THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF MEDULLARY THYROID CARCINOMA

И.В. Решетов, С.Г. Мирзоянц, А.А. Шевалгин

ПМГМУ им. И.М. Сеченова, ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, ИГК ФМБА России  
Контакты – Решетов Игорь Владимирович – e-mail: reshetoviv@mail.ru

*I.V. Reshetov, S.G. Mirzojanc, A.A. Shevalgin*

*Sechenov First Moscow State Medical University, FSBE of SC n.a. A.I. Burnazjan of FMBI of Russia  
Contacts: Reshetov Igor' Vladimirovich – e-mail: reshetoviv@mail.ru*

Медуллярный рак является редкой и уникальной опухолью щитовидной железы. Медуллярный рак щитовидной железы (МРЩЖ) происходит в кальцитонин-секретирующих клетках щитовидной железы и представляет 4–9% тиреоидных карцином. Медуллярный рак является опухолью с неблагоприятным прогнозом, особенно при метастазировании, требующим поиска новых методов диагностики и лечения. Одним из направлений поиска является изучение и использование ультраструктуры клеток медуллярного рака, а именно рецепторов, имеющих родство к соматостатину (СС). Соматостатин занимает особое место среди гастроинтестинальных гормонов. Он тормозит продукцию других гормонов благодаря наличию его рецепторов у большинства типов нейроэндокринных клеток. Опухоли, развившиеся из нейроэндокринных клеток, сохраняют соматостатиновые рецепторы. Новые возможности в диагностике НЭО открылись с использованием синтетических аналогов соматостатина, меченных изотопом индия-111 ( $^{111}\text{In}$ ). Как показали исследования на культуре клеток НЭО, после взаимодействия с соматотропными рецепторами радиоактивный Октреотид интернализируется и обнаруживается в цитоплазме органелл, в частности в аппарате Гольджи, лизосомах и секреторных гранулах. *In vivo* введенный внутривенно меченный радиоактивным индием-111 ( $^{111}\text{In}$ ) Октреотид через 24–48 часов определяется на соматостатиновых рецепторах и при сцинтиграфии на гамма-камере позволяет визуализировать соматостатин-позитивную опухоль.

Согласно инструкции по применению, для проведения планарных исследований рекомендуется вводить 111 МБк, для томографических изображений (ОФЭКТ) – 220 МБк, согласно европейским рекомендациям вводимая активность должна составлять около 200 МБк, при этом при введении РФП детям вводимая активность должна быть снижена в соответствии с рекомендациями по применению РФП у детей [13]. Во избежание насыщения рецепторов вводить радиофармацевтический препарат следует через один день после отмены терапии короткоживущими аналогами СС, либо на 3–4-ю неделю при терапии депонированными формами соматостатина. Однако существует достаточное количество публикаций, показывающих получение изображений с более высоким соотношением фон/опухоль именно на фоне применения аналогов соматостатина. Изображения получают через 4, 24 и 48 ч после введения; прицельное ОФЭКТ-исследование очагов рекомендуется проводить через 48, 72 или 96 ч после введения РФП. Доза облучения при проведении сцинтиграфии рецепторов соматостатина сопоставима с лучевой нагрузкой при ангиографии и компьютерной томографии (КТ). Были проведены исследования по первичному медуллярному раку и раку из клеток Гюртля. Это обосновано тем, что по радиографическим методам наличие положительных рецепторов соматостатина окрашивание отмечается в 40–60% первичного медуллярного рака щитовидной железы [16]. Ранее опубликованные значения чувствительности в естественных условиях к соматотропным гормонам колеблются от 57 до 72% [7]. Точное определение распространенности опухоли обязательно, поскольку хирургия является единственным методом лечения с пятилетней выживаемостью 70%, но только около половины пациентов имеют шанс на ремиссию после тотальной тиреоидэктомии и диссекции шеи. Это вызвано ранним лимфогенным распространением в 35% случаев, наличием отдаленных метастазов у 10–20% пациентов на момент установления диагноза и устойчивостью к химио- и лучевой терапии.

Приводится собственное наблюдение применения препарата Октреотид,  $^{111}\text{In}$  для диагностики медуллярного рака щитовидной железы. Пациент перенес первую операцию в 2005 г. Затем после выража уровня кальцитонина до 280 нг/мл были диагностированы метастазы в средостение. После хирургического лечения уровень кальцитонина снизился до 60 нг/мл. Пациент принимает препарат вандатаниб, уровень кальцитонина 30 нг/мл, соотношение кальцитонин/РЭА больше 1 единицы. Применен метод сцинтиграфии рецепторов соматостатина совместно с другими методами лучевой диагностики – УЗИ, КТ, МРТ. На фоне снижающегося уровня кальцитонина очагов гиперфиксации Октреотида,  $^{111}\text{In}$  не обнаружено. Сцинтиграфия с использованием радиомеченных аналогов соматостатина в России – относительно новая, малоизученная техника исследований, но результаты ее применения многообещающи. Основное предназначение – диагностика не визуализируемых другими методами опухолей, экспрессирующих рецепторы соматостатина, опухолей и выявление отдаленных метастазов, определение локализации и стадии. Большинство нейроэндокринных опухолей, в частности медуллярный рак щитовидной железы богаты рецепторами

соматостатина, которые имеют высокое сродство к Октреотиду, аналогу этих рецепторов. Мечение Октреотида радиоактивным индием-111 позволяет получить их изображение и визуализировать злокачественные новообразования. Сцинтиграфия выявляет до 50% не диагностируемых другими методами опухолей, а в сочетании с традиционными методами: УЗИ, КТ, МРТ и ПЭТ – до 70% опухолей и до 70% метастазов в печени.

**Ключевые слова:** Октреотид,  $^{111}\text{In}$ , медуллярный рак щитовидной железы

#### ABSTRACT

*Medullary carcinoma is a rare and unique thyroid tumor. Medullary thyroid carcinoma (MTC) originates in the calcitonin-secreting cells of the thyroid gland and represents 4-9% of thyroid carcinomas. At the same time, medullary carcinoma is a type of cancer with a poor prognosis, particularly in the metastatic disease. This requires the development of new methods of diagnosis and treatment. One field of research is to examine the ultrastructure of the medullary carcinoma cells, namely receptors with an affinity for somatostatin. Somatostatin has an exceptional place among the gastrointestinal hormones. Somatostatin inhibits the production of other hormones due to the presence of somatostatin receptors in most types of neuroendocrine cells.*

*Tumors arising from neuroendocrine cells express somatostatin receptors. Novel features in the diagnosis of neuroendocrine tumors (NET) are unfolding with the advent of synthetic somatostatin analogues labeled with isotope indium ( $^{111}\text{In}$ ). As shown in studies on cell culture of NET, after interaction with somatotropic receptors, radioactive octreotide is found in organelles of the cytoplasm, particularly in the Golgi apparatus, lysosomes and secretory granules. In vivo, 24-48 hours following i.v. administration of  $^{111}\text{In}$  radiolabeled octreotide it is found in the somatostatin receptors and allows visualization of somatostatin-positive tumors by gamma-camera scintigraphy. According to the manufacturer's instructions, it is recommended to inject 111 MBq for planar studies and 220 MBq for tomographic imaging (SPECT). According to European guidelines, administered activity should be about 200 MBq, besides administration of the active radiopharmaceuticals to children should be reduced in line with the recommendations for the use of radiopharmaceuticals in children [13]. To avoid saturation of the receptors, there should be a time interval between the cessation of therapy and scintigraphy depending on the type of drugs used: 1 day is suggested for short-lived molecules and 3-4 weeks for long-acting analogues. However, there are sufficient number literature reports of improved tumor to background ratios following treatment with somatostatin analogues. Images are obtained after 4, 24 and 48 h after administration. Acquisition of SPECT spot views recommended at 48, 72 or 96 h post-injection of the radiopharmaceutical. The radiation dose in somatostatin receptor scintigraphy is comparable to radiation exposure in angiography and computed tomography - CT.*

*Studies have been conducted on the primary medullary cancer and cancer Hurthle cell. It is based along the fact that the presence of positive somatostatin receptor staining has been reported in 40-60% of primary medullary thyroid cancers [16]. Previously published sensitivities of in-vivo SRS are varying between 57% and 72% [7].*

*An accurate determination of the tumor spread is mandatory because the surgery is only curative treatment modality with a five-year-survival rate of 70%, but only about a half of the patients will be primarily in remission after total thyroidectomy and neck dissection. This is caused by the early nodal spread which is reported in 35 % of the patients, the presence of distant metastases in 10-20% of the patients at the time of diagnosis, and the resistance to chemotherapy and radiotherapy. The authors report their personal observation of the use of octreotide  $^{111}\text{In}$  to diagnose medullary thyroid cancer. The patient underwent the initial operation in 2005. Then, after an increase in calcitonin levels up to 280 ng / ml, metastases in the mediastinum were diagnosed. After surgery calcitonin levels dropped to 60 ng / cc. The patient is taking vandatanib, calcitonin level decreased to 30 ng / cc, the ratio of calcitonin / CEA is > 1. Somatostatin receptor scintigraphy was used in combination with other diagnostic modalities - ultrasound, CT, MRI. The levels of calcitonin were declining and no new foci of  $^{111}\text{In}$  hyperfixation were found. Scintigraphy with radiolabeled somatostatin analogues in Russia is a relatively new and insufficiently explored research technique, but its results are promising. The main purpose is the detection of tumors bearing somatostatin receptors, identification of metastases and determination of its stage and localization. The majority of neuroendocrine tumors, in particular medullary thyroid cancer, are rich in somatostatin receptors, which have high affinity for octreotide, an analog of these receptors. Labeling octreotide with radioactive indium allows for identification of malignancies. Scintigraphy detects up to 50% of tumors, which are not diagnosed by other methods, and in combination with other conventional methods: ultrasound, CT, MRI, PET, detects up to 70% of the tumors, and 70% of liver metastases.*

**Key words:** Octreotide  $^{111}\text{In}$ , medullary thyroid cancer

## Введение

Медуллярный рак является редкой и уникальной опухолью щитовидной железы.

Медуллярный рак щитовидной железы (МРЩЖ) происходит из кальцитонин-секретирующих клеток щитовидной железы и представляет 4–9% тиреоидных карцином. У 75% пациентов может наблюдаться спорадическая форма заболевания, в то время как остальные 25% имеют наследственные формы. До

сих пор генетические дефекты могут быть обнаружены на хромосоме 10q11.2 [1].

Ее уникальность заключается в способности продукции ряда биологических молекул, относящихся к нейроэндокринным регуляторам и одновременно несущих на поверхности своих клеток рецепторы к этой группе гормонов. При этом медуллярный рак является опухолью с неблагоприятным прогнозом, особенно при метастазировании, требующим поиска новых методов диагностики и лечения [2].

Одним из направлений поиска является изучение и использование ультраструктуры клеток медуллярного рака, а именно рецепторов, имеющих родство к соматостатину. Соматостатин занимает особое место среди гастроинтестинальных гормонов. Он тормозит продукцию других гормонов благодаря наличию его рецепторов у большинства типов нейроэндокринных клеток. Опухоли, развившиеся из нейроэндокринных клеток, сохраняют соматостатиновые рецепторы. В 87% случаев они присутствуют как в первичной опухоли, так и в метастазах. В связи с этим в последние годы, наряду с эндоскопическими, рентгеновскими, ангиографическими методами, КТ, МРТ, для определения локализации карциноидной опухоли и метастазов широко используется радиоизотопный метод, в том числе и с мечеными аналогами соматостатина (табл. 1) [3].

Новые возможности в диагностике НЭО открылись с использованием синтетических аналогов соматостатина, меченных изотопом индия-111 ( $^{111}\text{In}$ ). Как показали исследования на культуре клеток НЭО, после взаимодействия с соматотропными рецепторами радиоактивный Октреотид обнаруживается в цитоплазме органелл, в частности в аппарате Гольджи, лизосомах и в секреторных гранулах. *In vivo* введенный внутривенно Октреотид, меченный изотопом  $^{111}\text{In}$  через 24–48 часов определяется на соматостатиновых рецепторах и при скинтиграфии на гамма-камере позволяет визуализировать соматостатин-позитивную опухоль. По данным европейских многоцентровых исследований, включивших 350 пациентов, у 80% из них было определено местоположение опухоли (глюкагонома – 100%, випома – 88%, карциноид – 87%, нефункционирующие островковоклеточные опухоли – 82%, инсулинома – 46%).

Октреотид,  $^{111}\text{In}$  может быть использован как для внутриоперационного определения НЭО и ее метастазов, так и для оценки радикальности проведенной операции. Так, если радиоактивная метка перестает определяться после операции, значит, вся ткань опухоли, включая метастазы при их наличии, удалена [4].

Группа Lamberts предложила использовать радиоактивные маркеры для визуализации зон, насыщенных рецепторами соматостатина (СС). В качестве маркера был предложен Октреотид, меченный  $^{111}\text{In}$  Октреотид, так как Октреотид меченый  $^{123}\text{I}$  имеет некоторые недостатки: выводится с желчью, накапливается в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) и приводит к появлению артефактов, затрудняющих интерпретацию изображений в верхней половине животабрюшной полости. Период полураспада  $^{111}\text{In}$  – 2,8 дня ( $^{123}\text{I}$  – 13,2 ч), изображение можно получить и через 24, 48 ч и более;  $^{111}\text{In}$  выводится выведение октреотида,  $^{111}\text{In}$  практически полностью осуществляется через почкамипочки, тем самым устраняются артефакты, связанные с накоплением контрастного РФП вещества в ЖКТ, не требуется систематического применения слабительных, общий радиоактивный фон ниже, изображения получаются лучшего качества (рис. 1) [5].

Для проведения исследований рекомендуется вводить от 111 до 220 МБк, согласно европейским рекомендациям вводимая активность должна составлять около 200 МБк. Изображения получают через 4, 24 и 48 ч после введения РФП, прицельное ОФЭКТ-исследование очагов рекомендуется проводить через 48, 72 или 96 ч. Время исследования варьирует, но в большинстве случаев занимает не более 45 минут для сканирования одной зоны. При этом не существует четких инструкций по проведению исследования в связи с крайне широкой вариабельностью программного обеспечения для обработки изображений и типов оборудования, как правило, используются локальные рекомендации. Рецепторы соматостатина имеются во многих тканях здорового организма, так различные органы могут накапливать Октреотид,  $^{111}\text{In}$ , в печени через 24 ч накапливается около 2% введенной активности, в селе-

Таблица 1. Молекулярные маркеры при метастатических карциноидах (n=31)  
Table 1. Molecular markers in metastatic carcinoids (n=31)

Маркеры Marker	Общий, % Overall, %	2+ или 3+
EGFR	100	77
c-kit	3	0
Her-2/neu	16	16
VEGF	84	61
VEGF-R-FLK	71	52
VEGF-R-FLT-1	52	6
BFGF	16	0
SSR2A*	35	6
SSR5*	100	87

\* рецепторы соматостатина, подтип 2A и 5.

\* somatostatin receptor subtype 2A and 5.

зенке до 2,5%, также незначительное физиологическое накопление отмечается в гипофизе, щитовидной железе и почках. В связи с выведением через мочевыделительную и гепатобилиарную систему (не более 2%) Октреотида,  $^{111}\text{In}$  в различные временные интервалы визуализируется желчный пузырь, кишечник, почки, мочеточники и мочевой пузырь. Опухоль определяется как очаг интенсивного накопления Октреотида,  $^{111}\text{In}$ .

Скинтиграфия рецепторов соматостатина (СРС) позволяет не только подтвердить диагноз, но и обнаружить патологию, не определяемую с помощью другой диагностической аппаратуры. Выявляемость примитивных опухолей составляет 70–100%. Некоторые трудности вызывает только диагностика инсулином и випом в связи с недостаточной гомогенностью в изображениях различных серий. Чувствительность метода оценивается от 47% (Zimmer, половина изучаемых опухолей – инсулиномы, визуализируемые посредством СРС только в 1 случае из 8; при использовании СРС в сочетании с другими методами исследования диагностируется до 70% инсулином до 78% (Lamberts, эндокринные опухоли pancreas). СРС позволяет выявить 50% опухолей у больных с синдромом Золлингера–Эллисона, не обнаруженных с помощью эндоскопии, эхографии и КТ (эффективность эхо- и эндоскопии 25%). Совокупная эффективность всех методик в выявлении опухолей составляет 92%.

Диагностика метастазов эндокринных опухолей (ЭО) – вторая область применения СРС, результаты исследования зачастую определяют лечебную тактику. Чувствительность в выявлении метастазов печени оценена в 93%. В данном исследовании все известные метастазы в печени у больных с синдромом Золлингера–Эллисона были подтверждены СРС и в 11% случаев выявлены впервые в ходе СРС после того, как КТ не выявила патологии. За всю историю проведения СРС (150 исследований) только в 1 случае пропущена опухоль печени. Как правило, СРС позволяет обнаружить дополнительные очаги гиперфиксации (54% случаев), особенно в костной ткани и средостении, причем в 20% случаев выявляется только посредством СРС. С помощью СРС наиболее вероятно выявление рецидивирующей опухоли или метастаза после операции. Обнаружение множественных метастазов (очагов гиперфиксации) может стать противопоказанием к хирургическому вмешательству, так как оно не будет кардинальным. В случае ЭО pancreas и карциноидных опухолей предоперационная СРС поможет выявить неожиданные очаги локализации (противопоказание к операции), определить необходимость в дополнительных методах исследования или специфического лечения и обнаружить

в исходной опухоли рецепторы СРС. Результаты СРС определяют лечебную тактику более чем в 25% случаев. Контрольные исследования после курсов химио- и радиотерапии – менее популярная область применения СРС, так как визуализация опухолей зависит не столько от их размеров, сколько от количества рецепторов СС, а влияние химиотерапии на состояние рецепторов СС пока неизвестно (ложноположительные результаты после радиотерапии легких). Зато СРС всегда выявляет печеночные и костные метастазы, не определяемые после курсов химиотерапии с помощью КТ и остеосцинтиграфии. Визуализация нескольких очагов в эндокринных железах позволяет предположить множественную эндокринную неоплазию и расширить исследования [6].

Особый интерес связан с применением Октреотида,  $^{111}\text{In}$  для диагностики медуллярного рака щитовидной железы. Таких исследований встречается мало. Тем интереснее их результаты. Были проведены исследования по первичному медуллярному раку и раку из клеток Гюртля. Это обосновано тем, что по радиографическим методам наличие положительных рецепторов соматостатина окрашивание отмечается в 40–60% первичного медуллярного рака щитовидной железы [16]. Ранее опубликованные значения чувствительности СРС колеблются от 57 до 72% [7].

Точное определение распространенности опухоли обязательно, поскольку хирургия является единственным методом лечения с пятилетней выживаемостью 70%, но только около половины пациентов имеют шанс на ремиссию после тотальной тиреоидэктомии и диссекции шеи. Это вызвано ранним лимфогенным распространением у 35% пациентов, наличием отдаленных метастазов у 10–20% пациентов на момент установления диагноза и устойчивостью к химиотерапии и лучевой терапии [7].

Исследование было проведено, чтобы оценить клиническое значение скинтиграфии рецепторов соматостатина (СРС) в диагностике и особенности ведения пациентов с рецидивирующим медуллярным раком щитовидной железы (МРЩЖ).

22 больных (8 женщин, 14 мужчин, возраст 32–73 года (означает: 51,3, СД: 12,1 лет) с подозрением на рецидивирующий МЩЖ после первичного хирургического вмешательства прошли 33 исследования. 18 пациентов страдали от спорадической и 4 – от наследственной формы заболевания. Пациенты были разделены на три группы: 1-я группа (n=8) – пациенты с тиреоидэктомией; 2-я группа (n=11) – пациенты, которые прошли дополнительно лимфаденэктомию на шее; 3-я группа (n=3) – пациенты, получившие дополнительно медиастинальную резекцию лимфатических узлов. Планарные изображения всего тела были получены с помощью двукамерной гамма-камеры. Все изображения были сделаны в лежачем положении пациентов. Планарная скинтиграфия всего тела проводилась через 30 мин, 4, 24 и 48 ч после введения Октреотида,  $^{111}\text{In}$ , 180 МБк, получение томографических изображений (ОФЭКТ) шеи и грудной клетки проводилось через 24 и 48 ч после введения РФП.

Для оценки результатов была разработана 5-балльная шкала: отсутствие патологических находок, вероятно не патологическая картина, сомнительная картина, вероятно патологическая, обязательно патологическая.

Параллельно результаты сравнивались с опухолевыми маркерами (кальцитонин человека (НСТ), РЭА, НСТ/РЕА-соотношение [18], визуализации (например, ультразвуковое исследование шеи, компьютерная томография и/или ЯМР), гистологические данные и клинические наблюдения (18 месяцев). 18 изображений, полученных с помощью СРС, были охарактеризованы как вероятно или точно патологические (оценка 4 или 5), в то время как 5 изображений не показали никаких подозрительных накоплений (оценка 1–3). Ни в одном из 7 случаев метастатического поражения печени СГД не

был в состоянии обнаружить печеночные метастазы, в то время как МРТ и/или КТ привело к обнаружению метастазов в печени в всех случаях. СРС показала метастазы в легкие в 3 случаях и метастазы в кости в 2 случаях. Рис. 2 показывает пример пациента с легочным метастазом. У 4 больных СРС оказался полезен для решения о хирургическом вмешательстве на матке.

Ложноположительные результаты были получены один раз в правой большеберцовой кости без признаков инфекции или злокачественности в биоптатах. С другой стороны исследование привело к ложноотрицательным результатам во всех местах метастазов в печени и двух случаях обследования пациента с метастазами в легких (диагностируется с помощью КТ), два раза при выявлении костных метастазов у одного пациента (положительный гистологию), у двух пациентов (по результатам двух исследований) с гистологически доказанными метастазами шейки матки и два раза у одного пациента с повышенным НСТ уровня с 3,5 НГ/мл. Правильный отрицательный результат было получен в 3 исследованиях.

Учитывая небольшое количество наблюдений, для СРС может быть рассчитана чувствительность 36%. После исключения пациентов с метастатическим поражением печени чувствительность увеличена до 50%.

Группа – результаты. В группе 1 СРС показала 3 шейных лимфоузлов, пораженных метастазами, 1 опухоль в легких (рис. 1), и 2 костных метастаза, в то время как оба исследования были неудачными в выявлении местных рецидивов. В этой группе (средний/УР) уровень НСТ составил  $9,1 \pm 12,1$  нг/мл и РЭА титр до  $9,8 \pm 9,7$  нг/мл (НСТ/ППО: 0,93). Один пациент имел метастазы в печень по данным сканирования и КТ.

В группе 2 удалось обнаружить три проявления опухоли в легких. В этой группе наиболее часто (6/7) наличествовали метастазы в печени, уровень НСТ составил  $6,2 \pm 7,4$  нг/мл (ППО: 147,9  $\pm$  211,2 нг/мл). В этой группе НСТ/ППО соотношение 0,035 было самым низким.

В группе 3 никакие другие проявления опухолей не обнаружены всеми методами локализации. У этих пациентов средний уровень НСТ был самым низким из всех групп –  $1 \pm 1,7$  нг/мл (ППО:  $3,2 \pm 3,5$  нг/мл; НСТ/ППО: 0,31).

Сравнивая все положительные и отрицательные результаты СРС с уровнем НСТ и НСТ и ППО/ППО соотношениях, можно ожидать, что уровень НСТ ( $16,4 \pm 4,8$  ПГ/мл) был выше у пациентов с положительным заключением, чем у лиц с отрицательным или сомнительным (оценка 1, 2, и 3) (НСТ:  $3,4 \pm 0,77$  нг/мл).

ППО уровней увеличилась с отрицательными результатами, что, вероятно, обусловлено меньшей степенью дифференциации

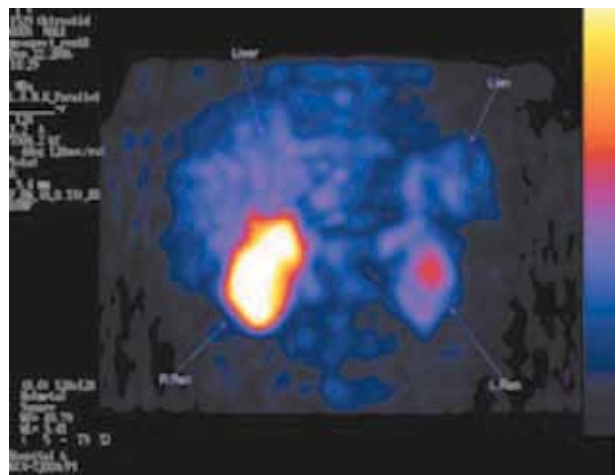


Рис. 1. Выделение препарата Октреотида, меченого  $^{111}\text{In}$ , почками [5]  
Fig. 1. Renal excretion of  $^{111}\text{In}$ -octreotide [5]

опухоли. Средние уровни РЭА негативных групп составили  $199,9 \pm 110,1$  нг/мл (НСТ/ППО коэффициент: 0,1 нг/мл) и для положительной группы  $25,8 \pm 17,7$  нг/мл (НСТ/ППО коэффициент: 5,6).

Пациенты с отрицательными результатами показали значительное снижение средней концентрации НСТ в 0,98 нг/мл (группа 3), 2,2 нг/мл (группа 2), и 1,6 нг/мл (группа 1). НСТ/ППО коэффициенты были усреднены для трех групп на 0,23, 0,10 и 0,11. Высокий НСТ/ППО коэффициент свидетельствует о достаточной дифференциации и, следовательно, о наличии рецепторов соматостатина для маркировки. С другой стороны, низкий НСТ/ППО соотношение подразумевает дедифференцировку МРЦЖ и, следовательно, некоторое ограничение в СРС в качестве диагностического инструмента [7].

Следующее исследование было посвящено лечению редкой формы дифференцированного рака щитовидной железы – Hurthle-клеточной карциномы (ГЦК), которая составляет примерно 3% всех дифференцированных форм рака щитовидной железы. При этом отсутствует чувствительность к йоду. Это часто двустороннее или мультифокальное распространение в щитовидной железе с местной инвазией. С этим связано высокая скорость развития региональных рецидивов и значительный уровень смертности.

Рецепторы соматостатина экспрессируются во многих тканях по всему телу, таких как щитовидная железа, лимфоциты, соматотропные клетки поджелудочной железы, клетки передней доли гипофиза и др. Несколько подтипов рецепторов соматостатина, как известно, присутствуют в медуллярном раке щитовидной железы, но на самом деле большинство опухолей щитовидной железы имеют большинство, если не все, из подтипов рецепторов соматостатина [8].

В этом исследовании приняли участие 18 пациентов с йод-негативным метастатическим или местно рецидивирующим раком щитовидной железы. Все имели гистологически подтвержденный диагноз рака щитовидной железы при начальной стадии лечения, обычно включающей тотальную тиреоидэктомию ± селективную диссекцию шеи. За этим последовало подавление ТТГ с тироксин-заменой (с исключением пациентов с медуллярной карциномой щитовидной железы (МРЦЖ), где тироксин-замена не была подавляющей ТТГ). Диагноз был подтвержден с помощью рентгена, УЗИ, сцинтиграфии костей скелета, компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ). Метастатическая болезнь подтверждена с помощью серийного измерения сывороточного тиреоглобулина (или кальцитонина).

Пациентам диагностическое сканирование всего тела выполняли с радиоактивным йодом ( $^{131}\text{I}$ ) и с использованием препаратом Октреотид,  $^{111}\text{In}$ . Планарные и ОФЭКТ изображения были получены через 24 ч после инъекции 111 МБк. Иногда исследования повторялись через 48 ч, если наблюдалось чрезмерное накопление в кишечнике. Сканы метастазов были соотнесены с результатами от обычной визуализации.

Из 18 пациентов 12 были с ГЦК, четыре с папиллярной карциномой, фолликулярная и медуллярная карцинома наблюдались в единичных случаях.

Из 18 пациентов у 14 (78%) с препаратом Октреотидом,  $^{111}\text{In}$ -позитивные сканы показали наличие метастазов. В восьми случаях (44%) была обнаружена отчетливая корреляция между заболеванием, данными лучевой диагностики и СРС (рис. 3).

У пяти пациентов (28%) конвенциональная радиология показала, что болезнь была более распространенной, чем указано ранее. У четырех пациентов (22%) с определяемыми метастазами с помощью классических методов накопления Октреотида,  $^{111}\text{In}$  отсутствовало. У одного пациента (6%) с метастазами только в кости СРС продемонстрировала более активное накопление, включая сцинтиграфию костей скелета.

Результаты показывают, что СРС с радиофармацевтическим препаратом Октреотид,  $^{111}\text{In}$  может быть полезной для мониторинга у пациентов с йод-негативным раком щитовидной железы. Из 18 пациентов с метастатической болезнью у 14 было поглощение Октреотида,  $^{111}\text{In}$ . Визуализация с помощью Октреотида не обеспечивает альтернативу традиционной рентгенологии, но может дать дополнительную полезную информацию, особенно в случае с распространенными метастазами в кости. Хорошо известно, что оптимальным способом выявления скелетных метастазов дифференцированного рака щитовидной железы является сцинтиграфия с  $^{131}\text{I}$ , а не меченые  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  производные пиродифосфорной кислоты меченые  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  из-за их низкой чувствительности к метастазам литической природы [9].

С учетом малого числа публикаций по теме приводим собственное наблюдение.

## Материал и методы

Пациент Р. возраст 56 лет на момент обращения.

Анамнез: Находился на лечении в 3-м хирургическом отделении РНЦХ РАМН с 30.05.05 по 16.06.05 г.

Диагноз: рак щитовидной железы. Сопутствующие заболевания: хронический калькулезный холецистит.

Жалобы: не предъявляет. Анамнез: проходил обследование в мае 2005 г. по поводу хронического калькулезного холецистита; при УЗИ щитовидной железы выявлено узловое образование левой доли. Взята пункционная биопсия, при цитологическом исследовании обнаружены раковые клетки. Уровень гормонов щитовидной железы от 31.05.05 Т3 4,4 pg/ml, Т4 12,9 pg/ml, ТТГ 1,3 мк/л, АТк ТПО отр.

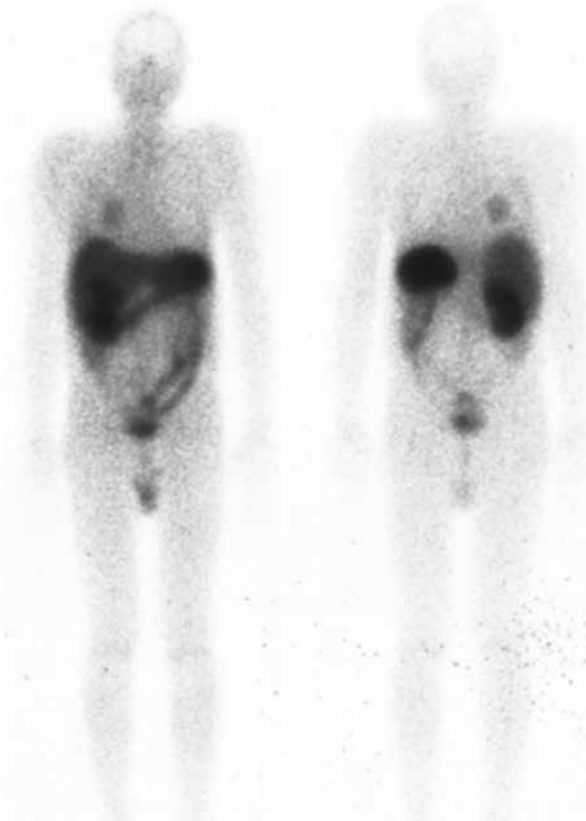


Рис. 2. Сканирование всего тела через 48 часов. Видно интенсивное патологическое накопление в левом легком

Fig. 2. The whole body scan after 48 hours. Intense pathologic accumulation in the left lung is seen



При обследовании: шея в проекции щитовидной железы угловата. Пальпаторно щитовидная железа увеличена за счет левой доли, в которой определяется узел до 3,5 см мягко-эластической консистенции, безболезненный. Лимфоузлы не пальпируются. УЗИ щитовидной железы: контуры неровные, правая доля 2,0x2,1x5,2 см, левая доля 3,0x2,8x5,2 см, перешеек 0,6 см. В области перешейка локализуется кистозно расширенный фолликул 0,5 см. В левой доле крупный узел до 3,8 см умеренно васкуляризованный. Сосудистый рисунок локально усилен в области узла.

Рентгенография органов грудной клетки: очаговых изменений не выявлено, пищевод и трахея не сдавлены, не отклонены.

Сцинтиграфия костей скелета от 09.06.05: распределение РФП обычное. В задней проекции по левой среднелопаточной линии в X ребре визуализируется округлый очаг гиперфиксации! В других костных структурах, а также в органах и мягких тканях атипичной фиксации РФП не наблюдается.

06.06.05 выполнена операция струмэктомия.

Гистологическое исследование № 8233/05-8237/05: в левой доле картина низкодифференцированного рака щитовидной железы.

Гистологическое исследование № 8242/05-8248/05: в трех взятых на исследование лимфоузлах левой доли – метастазы низкодифференцированного рака щитовидной железы.

Гистологическое исследование № 8328/05-8333/05: в правой доле узловый коллоидный зоб.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Рана зажила. Швы сняты. В удовлетворительном состоянии выписывается под наблюдение онколога по месту жительства.

Консультация эндокринолога: рекомендован прием L-тироксина 100 за 30 мин до завтрака 3/4 таб. (75 мг) – 7 дней и далее по 1 таб. (100 мг) под контролем АД, Ps.

Контрольный осмотр эндокринолога через месяц, исследование уровня гормонов щитовидной железы.

Анализ крови общ.: эритроциты  $6,07 \cdot 10^{12}/л$ , гемоглобин 173 г/л, цв. пок. 0,86, гематокрит 51,6%, СОЭ 1 мм/час, тромбоциты  $226,0 \cdot 10^9/л$ , лейкоциты  $6,4 \cdot 10^9/л$ , гранулоциты 55,4%, лимфоциты 33,5%, моноциты 11,1%.

Биохимия крови: билирубин общ. 13,7 ммоль/л, белок общ. 72 г/л, альбумин 42 г/л, мочевина 3,7 ммоль/л, глюкоза 4,8 ммоль/л, АСТ21 Е/л, АЛТ31 Е/л, щел. фосфатаза 143 Е/л, альфа-амилаза 129 Е/л.

При пересмотре препаратов № 839/05(8233-35/05, 8242-43/05) медуллярный рак щитовидной железы с наличием раковых эмболов в расширенных сосудах основы, судить о состоянии капсулы доли не представляется возможным, в 3 лимфатических узлах имеются метастазы медуллярного рака с почти полным замещением лимфоидной ткани опухолевой. При обследовании выявлены метастазы медуллярного рака щитовидной железы в л/узлы на шее слева (цитология № 2633/054 метастаз рака скорее всего медуллярного). Для лечения обратился в ФМБЦ им. А.И. Бурназяна.

## При поступлении.

При осмотре и по данным УЗИ: на передней поверхности шеи имеются послеоперационные рубцы. В ложе щитовидной железы скопление жидкости, на шее слева в с/3 на границе с в/3 по ходу сосудистого пучка солидной структуры средней эхогенности узел 21x12x6 мм. В видимых отделах верхнего средостения очаговые зоны не выявлены. При пункции л/узла № 2633/054 метастаз рака, скорее всего медуллярного.

КТ шеи: на границе верхней и средней трети шеи слева, кпереди от сосудистого пучка определяется л/узел до 1,4 см, по ходу сосудистого пучка справа единичные неизменные л/узлы до 0,5 см. В ложе щитовидной железы ограниченная зона жидкостной структуры размером 4,0x1,9 см. В надключичных областях л/узлы не определяются.

Уровень кальцитонина крови: 260 пг/мл (норма 28 пг/мл).

При комплексном обследовании данных за другую опухолевую патологию и генерализацию процесса не выявлено. Пациент консультирован зав. каф. онкологии член-корр. РАМН проф. И.В. Решетовым – рекомендовано проведение хирургического лечения в объеме реоперации на лимфоузлах на шее слева, ревизия ложа щитовидной железы. Дальнейшая тактика лечения будет определена после получения данных планового гистологического исследования.

06.07.05 Операция: Ревизия ложа удаленной щитовидной железы, пре- и паратрахеальных зон, футлярно-фасциальная диссекция л/у и клетчатки на шее слева.

При ревизии в зоне ранее расположенной щитовидной железы выявлено образование с жидким содержимым (лимфоцеле). При ревизии лимфатических узлов шеи выявлены увеличенные лимфоузлы, плотной консистенции в/3 и н/3 шеи по ходу сосудисто-нервного пучка максимально до 1,5 см в диаметре, в заакцессорной области 3 л/у до 1,5 см в диаметре, в подчелюстной области 1 л/у до 1,5 см в диаметре. Поэтапно произведено удаление лимфоузлов и клетчатки шеи заакцессорной (с сохранением добавочного нерва), преангулярной областей, по ходу сосудисто-нервного пучка шеи, бокового треугольника шеи, надключичных областей. Препарат удален в едином блоке. При ревизии пре- и паратрахеальных зон выявлен 1 л/у до 10 мм, мягко эластичной консистенции. Произведено удаление претрахеальной клетчатки и л/у.

При плановом гистологическом исследовании № 25906-15/05 метастазы медуллярного рака в 4 лимфоузла шеи, реактивная гиперплазия в 4 лимфоузлах шеи. Хроническое воспаление с гранулемами типа инородных тел в послеоперационном рубце. В другом присланном материале без метастазов рака.

Пациент выписывается из стационара в удовлетворительном состоянии для продолжения лечения в амбулаторном режиме.

Диагноз: Медуллярный рак щитовидной железы с метастазами в л/узлы на шее слева. III ст. Т3N1M0 Состояние после нерадикального хирургического лечения 06.06.05. Состояние после ревизии ложа удаленной щитовидной железы, пре- и паратрахеальных зон, футлярно-фасциальной диссекции л/у и клетчатки на шее слева 06.07.05.

Гистология: При пересмотре препаратов № 839/05(8233-35/05, 8242-43/05) медуллярный рак щитовидной железы с наличием раковых эмболов в расширенных сосудах основы, судить о состоянии капсулы доли не представляется возможным, в 3 лимфатических узлах имеются метастазы медуллярного рака с почти полным замещением лимфоидной ткани опухолевой.

№ 25906-15/05 (06.07.05.) метастазы медуллярного рака в 4 лимфоузла шеи, реактивная гиперплазия в 4 лимфоузлах шеи. Хроническое воспаление с гранулемами типа инородных тел в послеоперационном рубце. В другом присланном материале без метастазов рака.

Рекомендовано: динамическое наблюдение, определение уровня кальцитонина 1 раз в 3 мес. Далее пациент находился под наблюдением к плановому обследованию. Уровень кальцитонина не превышал 20 нг/г.

В возрасте 64 г. повторная госпитализация, 20.03.2013. с диагнозом: Медулярный рак щитовидной железы с метастазами в л/узлы шеи слева III ст. Жалоб не предъявляет.

При плановом обследовании на фоне роста уровня кальцитонина до 300 нг/мл выявлена паратрахеальная лимфаденопатия. При цитологическом исследовании №1848/13 – метастаз медулярного рака. Поступил для хирургического лечения.

При поступлении: Общее состояние: удовлетворительное. Телосложение: правильное. Конституция: нормостеническая. АД: 130 /80. Частота пульса: 70. Кожные покровы: обычного цвета, теплые, нормальной влажности, без высыпаний. Видимые слизистые: влажные, обычной окраски. Подкожная жировая клетчатка: развита нормально. Лимфатические узлы: не увеличены. Щитовидная железа: не пальпируется.

Сердечно-сосудистая система. Область сердца: не изменена. Аускультация: ритм правильный, тоны приглушены. Перкуссия: границы сердца не расширены.

Органы дыхания. Аускультация легких: Дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. Перкуссия легких: звук ясный легочный, одинаковый во всех перкутируемых областях. ЧДД: 16/мин.

Органы пищеварения. Полость рта: санирована. Печень по краю реберной дуги. Селезенка: не увеличена. Стул: не изменен.

Мочеполовая система. Мочеиспускание: без особенностей. Почки: симптом поколачивания отриц. с обеих сторон. Половые органы: развиты правильно. Мочевой пузырь: не пальпируется.

Костно-мышечная система: без видимой патологии.

Нервная система и органы чувств: без видимой патологии.

Локальный статус: В области п/о рубца по передне-боковой поверхности слева определяется образование округлой формы, смещаемое, б/болезненное, диаметром до 1,5 см.

Данные обследования: 06.03.13 УЗИ шеи, брюшной полости, забрюшинного пространства.

Заключение: Эхографическая картина суспиц. л/у в паратрахеальной и претрахеальной областях; диффузных изменений и гемангиомы печени; хр. калькулезного холецистита; послеоперационных рубцовых изменений в ложе щитовидной железы – без динамики.

13.03.13. Остеосцинтиграфия заключение: признаков вторичного очагового поражения костей не выявлено.

11.03.13. СКТ органов грудной полости заключение: КТ картина susp. изменений в ложе щитовидной железы, измененные паратрахеальные л/узлы. Выявлены очаги в легких (mts с признаками лечебного патоморфоза).

Лабораторные показатели без критических отклонений от нормы (от 07.03.2013). 01.04.2013. Рентгенологическое исследование. Заключение: Очаговых теней и инфильтративных образований в легких не выявлено.

28.03.2013. выполнена операция: Претрахеальная и паратрахеальная лимфаденэктомия. Послеоперационный период протекал без осложнений, проводилась комплексная противовоспалительная терапия.

03.04.13 в удовлетворительном состоянии выписан. Постоянно находился под наблюдением. После операции отмечено снижение уровня кальцитонина до 20 пг/мл. Однако спустя год отмечен постепенный подъем уровня маркера до 60 пг/мл. С учетом анамнеза консилиум принял решение о назначении препарата вандатаниб. После начала приема в течении трех месяцев кальцитонин снизился до 30 пг/мл.

При последнем обращении проведено комбинированное обследование: КТ, МРТ, УЗИ и скintiграфия рецепторов соматостатина с РФП Октреотид,  $^{111}\text{In}$  (отделении лучевой и радиоизо-

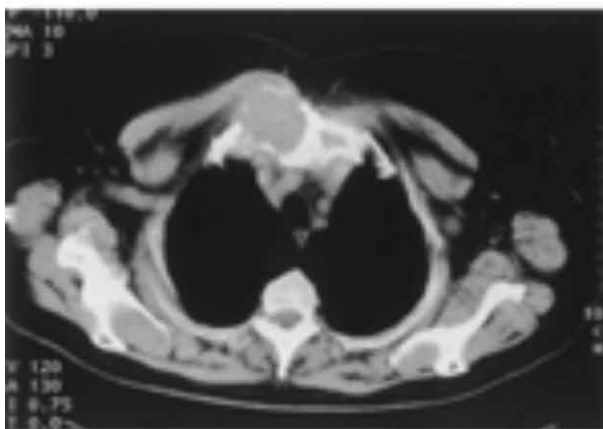


Рис. 3. Сравнительные сканы КТ (А) и СРС (В). На скинтиграммах видно интенсивное накопление Октреотида,  $^{111}\text{In}$  в грудине - метастаз рака щитовидной железы из клеток Hürthle

Figure 3. Comparison of CT (A) and SRS (B) scans. On SRS scan intensive accumulation of the Octreotide  $^{111}\text{In}$  in the sternum is seen - metastasis from thyroid cancer Hürthle cells

топной диагностики ФМБЦ им. А.И. Бурназяна). 24.03.2015 года пациенту внутривенно введено 248,0 МБк Октреотида,  $^{111}\text{In}$  и через 24 часа после введения проведено сканирование в режиме все тело и совмещенная однофотонная эмиссионная компьютерная томография с компьютерной томографией (ОФЭКТ-КТ) области брюшной полости. На сканограммах всего тела и ОФЭКТ-КТ брюшной полости очагов патологического накопления РФП на момент исследования не выявлено. Отмечается физиологическое накопление РФП в проекции печени, селезенки, почек, мочевого пузыря, по ходу толстой кишки.

Заключение: на момент исследования результаты сканирования и ОФЭКТ-КТ с Октреотидом,  $^{111}\text{In}$  свидетельствуют об

отсутствии в исследованных отделах специфической ткани с гиперэкспрессией рецепторов соматостатина. Рекомендовано динамическое наблюдение профиля кальцитонина и РЭА, продолжение приема вандатаниба в редуцированной дозе.

В нашем наблюдении длительный катамнез, совпадение выража кальцитонина с выявляемыми узлами опухоли, высокое (больше 1 ед.) соотношение кальцитонин РЭА говорит об относительно благоприятном течении без потери дифференцировки клеток, в частности утрате соматотропных рецепторов. Совокупность методов лучевой диагностики и скинтиграфии с Октреотидом,  $^{111}\text{In}$  подтверждают эти предположения. Ранее подозрительные узлы как метастазы в легком отвергнуты.

## Обсуждение

Чувствительность СРС определяется размерами опухоли и количеством рецепторов на ней. Опухоли размером 2 см и более определяются в 87% случаев, до 2 см – в 35% (по опыту авторов данного исследования визуализируются опухоли размером 5 мм, невидимые с помощью других инструментальных методов исследования, и это не предел). Определяемый с помощью СРС размер опухоли (не совпадает с реальным) зависит от количества рецепторов СС, поэтому богатая рецепторами опухоль может показаться более объемной, и наоборот, огромная опухоль может быть частично некротизированной или давать гетерогенную фиксацию и поэтому казаться меньшей или неоднородной. Когда опухоль не содержит рецепторов СС, можно получить ложноотрицательный результат СРС (если неразличимы патологическая и физиологическая фиксация); иногда опухоли визуализируются в косых проекциях или с помощью КТ. Применение немеченого Октреотида улучшает диагностику печеночных метастазов карциномидов, так как при этом снижается физиологическое поглощение РФП печенью. При множественных близко расположенных очагах возможно “наслоение” очагов гиперфиксации. Метод наиболее пригоден для диагностики опухолей, богатых рецепторами СС. Иногда Октреотид,  $^{111}\text{In}$  накапливается в очаге хронического воспаления, в зоне недавнего хирургического вмешательства.

Метод не позволяет дифференцировать гистологический тип опухоли, но все же выявление очагов гиперфиксации в характерных для определенного вида опухолей местах, как правило, предопределяет и гистологический тип. Некоторые виды опухолей не имеют октреотид-чувствительных рецепторов, следовательно, их визуализация с помощью СРС невозможна.

При этом наибольшее число ложноотрицательных результатов скинтиграфии рецепторов соматостатина характерно для печени. Исследование подтверждает эти результаты и говорит, что ложноотрицательные результаты скинтиграфии рецепторов соматостатина встречаются не только в печени, но могут наблюдаться и в других органах [10].

Исследования показывает, что ОФЭКТ с препаратом Октреотид,  $^{111}\text{In}$  может быть полезен как в постановку и мониторинг пациентов с йод-негативным раком щитовидной железы. Опухоли, которые выявлены, могут быть хирургически операбельными, что может привести к увеличению выживаяния.

Проведенные исследования диагностической значимости Октреотида,  $^{111}\text{In}$  (ЗАО «Фарм Синтез», Россия) – синтетического аналога природного нейропептида соматостатина, меченого  $^{111}\text{In}$ -тропного к соматостатиновым рецепторам (S2, S5) нейроэндокринных клеток, подтверждают высокие качества отечественного препарата для радионуклидной диагностики [5].

## Заключение

Скинтиграфия с использованием аналогов соматостатина, меченных  $^{111}\text{In}$  – относительно новая, малоизученная техника исследований, однако результаты ее применения крайне многообещающие. Основное предназначение меченных аналогов соматостатина – диагностика нейроэндокринных опухолей и их метастазов. Большинство таких опухолей, в частности, медулярный рак щитовидной железы, содержит на своей поверхности большое число рецепторов соматостатина, которые в свою очередь обладают высоким сродством к Октреотиду – синтетическому аналогу соматостатина. Одновременно с этим, радиоактивная метка в составе препарата Октреотид,  $^{111}\text{In}$ , позволяет с высокой точностью их диагностировать методами ядерной медицины.

Скинтиграфия выявляет до 50% не диагностируемых другими методами опухолей, а в сочетании с традиционными методами: УЗИ, КТ, МРТ и ПЭТ – до 70% опухолей и до 70% метастазов в печени.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Freudenberg L., Eising E., Gorges R., Bockisch A. Somatostatin Receptor Imaging In Recurrent Medullary Thyroid Cancer. *The Internet Journal of Nuclear Medicine*. 2004;2:2.
2. Решетов И.В., Голубцов А.К., Кудрин К.Г. Отдаленные результаты выживаемости больных местно-распространенным и метастатическим раком щитовидной железы в зависимости от морфологии и варианта лечения. *Голова и шея*. 2014;4:7-12.
3. Hobday T.J., Rubin J., Goldberg R. et al. Molecular markers in metastatic gastrointestinal neuroendocrine tumors. *Proc. ASCO*. 2003;22:269, N1078.
4. Krenning E., Kooij P., Pouwels S. et al. Somatostatin receptor scintigraphy and radionuclide therapy *Digest*. 1999;57 (suppl. 1):57–51.
5. Сивков А.В., Ефремов Г.Д., Рабинович Э.З., Кешишев Н.Г., Ковченко Г.А., Прохоров С.А. Опыт применения аналогов соматостатина при кастрационно-резистентном раке предстательной железы. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2013;3:24-28.
6. Le Guldec D. et al. Detection des tumeurs endocrines du tube digestif. *PressMed*. 1996;25:677-82.
7. Freudenberg L., Eising E., Gorges R., Bockisch A. Somatostatin Receptor Imaging In Recurrent Medullary Thyroid Cancer. *The Internet Journal of Nuclear Medicine*. 2004;2:2.
8. Forsell-Aronsson E.B., Nilsson O., Bejgard S.A., Kolby L., Bernhardt P., Molne J., Hashemi SH, Wangberg B, Tisell LE, Ahlman H.  $^{111}\text{In}$ -DTPA-D-Phe-1-octreotide binding and somatostatin receptor subtypes in thyroid tumors. *J Nucl Med*. 41: 636–642.
9. Christian J.A., Cook G.J.R., Harmer C. Indium-111-labelled octreotide scintigraphy in the diagnosis and management of non-iodine avid metastatic carcinoma of the thyroid. *Br. J. Cancer*. 2003;89:258–261.
10. Sait Sagera, Levent Kabasakala, Meltem Ocaka, Helmut Maeckec, et al. Clinical value of technetium-99m-labeled octreotide scintigraphy in local recurrent or metastatic medullary thyroid cancers: a comparison of lesions with 18F-FDG-PET and MIBI images. *Cancer Res*. 1990;50:5969–77.
11. Kahaly G., Diaz M., Just M. et al. *Thyroid*. 1995;5:107–111.
12. Lodish M., Dagalakis U., Chen C.C., Sinai N., Whitcomb P., Aikin A., Dombi E., Marcus L., Widemann B., Fox E., Chuk M., Balis F., Wells S. Jr., Stratakis C.A.  $^{111}\text{In}$ -octreotide scintigraphy for identification of metastatic medullary thyroid carcinoma in children and adolescents. *J Clin. Endocrinol. Metab*. 2012;97(2):E207–12.
13. Emilio Bombardieri et al.  $^{111}\text{In}$ -pentetreotide scintigraphy: procedure guidelines for tumour imaging. *Eur. J Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2010;37:1441–1448.

## ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В РЕСПУБЛИКЕ КРЫМ

### EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS OF THYROID CANCER IN THE REPUBLIC OF CRIMEA

В.В. Олексенко, К.А. Алиев, Б.Д. Сеферов, Аль-Нсоур Джамал

Медицинская академия им. С.И. Георгиевского

Кафедра онкологии (зав. каф. – д.м.н. Олексенко В.В.) ФГАОУ ВО Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского, Симферополь  
Контакты – Олексенко Виктор Валентинович – e-mail: viktor\_oleksenko@mail.ru

*V.V. Oleksenko, K.A. Aliev, B.D. Seferov, Al'-Nsour Dzhamal*

*Medical Academy n.a. S.I. Georgievskij*

*Department of Oncology (Head – Ph.D. V.V. Oleksenko) Crimean Federal University n.a. V.I. Vernadsky, Simferopol*

*Contacts: Oleksenko Victor Valentinovich – e-mail: viktor\_oleksenko@mail.ru*

Работа посвящена оценке и анализу изменений эпидемиологической ситуации рака щитовидной железы (РЩЖ) среди населения Республики Крым, ее соответствие общероссийским и мировым трендам. Материал и методы. Информационно-документальной базой для эпидемиологического анализа послужили данные территориального популяционного канцер-регистра ГБУ ЗРК Крымский республиканский онкологический клинический диспансер им. В.М. Ефетова, Федеральной службы государственной статистики РФ по Республике Крым (Крымстат) о численности населения за период с 2004 по 2013 гг. Анализ эпидемиологической ситуации осуществлялся по экстенсивным, интенсивным, стандартизованным показателям, рассчитанным прямым методом (world standard).

Результаты и обсуждение. В ходе анализа было выявлено 913 случаев злокачественных новообразований щитовидной железы за исследуемый временной промежуток. Удельный вес в исследуемой когорте пациентов был выше у женщин – 85,4% (780), у мужчин – 14,6% (133). В структуре общей онкологической заболеваемости населения Крымского региона в 2013 г. злокачественные новообразования щитовидной железы составили 1,7%. Общее число ежегодно выявляемых случаев РЩЖ в Республике Крым увеличилось с 65 в 2004 г. до 133 в 2013 г. Показатель заболеваемости увеличивался с каждой следующей возрастной группой, максимальные по величине показатели регистрировались у мужчин в возрасте от 60 до 70 лет, у женщин – от 55 до 65 лет. При анализе показателей смертности за исследуемый период времени не было выявлено определенных тенденций, «грубый» показатель смертности при РЩЖ за период 2004–2013 гг. колебался в пределах 0,6–0,8 на 100 тыс. населения (в 2013 г. в РФ – 0,64 на 100 тыс.). Процент морфологически верифицированного диагноза возрос с 81,5% в 2004 г. до 94,7% в 2013 г. При этом доля пациентов, выявляемых на профилактических осмотрах, увеличилась вдвое: в 2004 г. – 8 случаев (12,3%), в 2013 г. – 38 случаев (28,6%).

Процент пациентов со злокачественными новообразованиями щитовидной железы, охваченных специализированным лечением в 2013 г., возрос, составив 91,9% (в 2004 г. – 75,4%). Число пациентов с I–II стадией за исследуемый промежуток времени возросло с 73,2 до 83,2%, с III стадией – с 7,3 до 13,7%, а с IV стадией – уменьшилось с 19,5 до 3,1%. В 2013 г. кумулятивный риск развития рака щитовидной железы в Крыму составил 0,48% и практически был равен среднероссийскому показателю – 0,51% (2004 г. – 0,40%, для РФ – 0,45%).

Выводы. В Республике Крым большинство эпидемиологических и статистических показателей по раку щитовидной железы соответствуют общероссийским. За последние 10 лет (2004–2013 гг.) наблюдается умеренная тенденция к росту числа вновь выявленных случаев злокачественных новообразований щитовидной железы, в основном за счет женской части населения, при этом высокий уровень заболеваемости среди возрастной группы 60 лет и более требует регулярного обследования данной категории лиц.

**Ключевые слова:** рак щитовидной железы, эпидемиология, Республика Крым

#### ABSTRACT

*This paper presents an analysis of changes in the epidemiology of thyroid cancer (TC) among the population of the Republic of Crimea and their conformity with trends in Russia and globally.*

*Material and methods: The epidemiological analysis was based on population data between 2004 and 2013 from a population-based cancer registry of Crimean Republican Clinical Oncological Center n.a. VM Efetov and Federal State Statistics Service of the Russian Federation in the Republic of Crimea (Krymstat). Analysis of TC epidemiology was carried out with the use of extensive, intensive and standardized indicators calculated by the direct method (World standard).*

*Results and discussion: Over the study period, 913 cases of malignant tumors of the thyroid gland were identified. Among them, TC was more common in women than in men – 85.4% (780) and 14.6% (133), respectively. Malignant neoplasms of the thyroid gland accounted for 1.7% of total cancer incidence among the population of the Crimea*

in 2013. The total number of annual cases of thyroid cancer detected in the Republic of Crimea has increased from 65 in 2004 to 133 in 2013. The incidence increased with each successive age group. The highest rates were recorded in men aged 60 to 70 years and women aged 55 to 65 years. No definite trends in TC mortality were found over the study period. Crude TC mortality rates in 2004–2013 ranged from 0.6 to 0.8 per 100 000 population (in 2013 in the Russian Federation it was 0.64 per 100 thousand). The frequency of morphologically verified diagnosis increased from 81.5% in 2004 to 94.7% in 2013. There was a twofold increase in the proportion of patients diagnosed with TC during periodic health examinations: in 2004 – 8 cases (12.3%), in 2013 – 38 cases (28.6%). The percentage of patients with malignant tumors of the thyroid gland, covered by a specialized treatment in 2013, has increased, amounting to 91.9% (75.4% in 2004). The number of patients with stage I–II TC during the study time increased from 73.2% to 83.2%, with stage III from 7.3% to 13.7%, and stage IV – fell from 19.5% to 3.1%. In 2013, the cumulative risk of thyroid cancer in the Crimea was 0.48% and was almost equal to the average Russian index – 0.51% (in 2004 – 0.40% in Crimea and 0.45% in the Russian Federation). Conclusions: In the Republic of Crimea, the majority of epidemiological and statistical TC indicators match the all-Russian data. Over the last decade (2004–2013) a moderate upward trend in the number of newly diagnosed cases of malignant tumors of the thyroid gland was observed, mainly on the account of the female population. The highest incidence rate among the age group of 60 years or older requires systematic examinations of this category of the population.

**Key words:** thyroid cancer, epidemiology, Republic of Crimea

Ежегодно в мире регистрируют около 300 тыс. новых случаев рака щитовидной железы (РЩЖ) [1], занимающего девятое место в общей структуре онкологической патологии в женской популяции после новообразований молочной железы, шейки и тела матки, легкого, желудка, печени, яичников, а также колоректального рака (без учета немеланомного рака кожи) [2].

В 2013 г. в Российской Федерации было выявлено 9742 вновь зарегистрированных случая РЩЖ (в 2004 г. этот показатель составлял 8258 случаев). В числе заболевших, соответствия мировым трендам, преобладают женщины – 84,5%, по частоте встречаемости РЩЖ в женской популяции занимает 11-е место (удельный вес – 2,8%). Стандартизированный показатель заболеваемости у женщин составляет 7,44 на 100 тыс. населения, у мужчин – 4,85 на 100 тыс. населения [3].

Совершенно очевидно, что на величину показателя заболеваемости населения РЩЖ оказывают влияние характер и режим питания, а также некоторые экзогенные факторы внешней среды. Так, последние публикации европейских авторов отмечают стойкую тенденцию к росту заболеваемости РЩЖ в целом, связанную с рядом социально-экономических причин, улучшением диагностических методов визуализации на доклиническом уровне заболевания, а также индукцию канцерогенеза в эндокринном органе такими факторами, как радиация (в основном медицинская), повышение уровня йода в продуктах питания, хронические лимфоцитарные тиреоидиты и др. [4].

Крымский полуостров является типичным примером сочетания вышеуказанных факторов, индуцирующих развитие карцином щитовидной железы. За последние 20 лет на полуострове ухудшилась экологическая ситуация, что связано в первую очередь с резко возросшим автомобильным парком.

Значительную экологическую опасность несут предприятия химической промышленности, расположенные на севере полуострова. Интенсивное использование компонентов крымской природы привело к ухудшению почвенного покрова, накоплению значительных объемов бытовых и промышленных отходов, загрязнению атмосферного воздуха. Особенно это актуально в прибрежных районах, где накопление ксенобиотиков приводит к связыванию йода посторонними веществами, делая его плохосвояемым для живого организма [5]. Учитывая особенности географического расположения Крымского полуострова, имеющего фактически условия островного региона, данный фактор риска развития РЩЖ имеется повсеместно.

Отсутствие статистических работ, посвященных исследованию и детализации эпидемиологической составляющей рака щитовидной железы в различных группах населения Крымского региона, и необходимость дальнейшей разработки региональных и общегосударственных противораковых программ определили актуальность настоящего исследования.

Цель исследования: оценка и анализ изменений эпидемиологической ситуации рака щитовидной железы среди населения Республики Крым, ее соответствие общероссийским и мировым трендам.

## Материал и методы

Информационно-документальной базой для эпидемиологического анализа послужили данные территориального популяционного канцер-регистра ГБУ ЗРК Крымский республиканский онкологический клинический диспансер им. В.М. Ефетова, Федеральной службы государственной статистики

**Таблица 1. Абсолютное число впервые выявленных случаев РЩЖ в Крымском регионе**  
Table 1. The absolute number of newly diagnosed cases of thyroid cancer in the Crimean region

Годы Year	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Мужчины Men	11	8	10	9	8	17	14	17	25	14
Женщины Women	54	71	64	55	50	60	70	116	121	119
Все Both sexes	65	79	74	64	58	77	84	133	146	133

РФ по Республике Крым (Крымстат) о численности населения за период с 2004 по 2013 г. Регистр охватывает территорию Крымского полуострова, за исключением г. Севастополь, имеющего особый статус регистра.

Анализ эпидемиологической ситуации осуществлялся по экстенсивным, интенсивным, стандартизованным показателям, рассчитанным прямым методом (world standard), что позволило провести сопоставление заболеваемости с показателями по России и зарубежными странами, также определялся средний абсолютный прирост, средний темп прироста, кумулятивный риск [6]. Статистическая обработка материала проводилась с помощью программ статистических расчетов Microsoft Excel 2007.

## Результаты и обсуждение

В ходе анализа за период с 2004 по 2013 г. на территории Крыма было выявлено 913 случаев злокачественных новообразований щитовидной железы. При этом удельный вес в исследуемой когорте пациентов был выше у женщин – 85,4% (780), аналогичный показатель у мужчин – 14,6% (133).

В структуре общей онкологической заболеваемости населения Крымского региона в 2013 г. злокачественные новообразования щитовидной железы составили 1,7%.

Как и в других регионах России [3, 7] и большинства стран мира [1], частота рака щитовидной железы имеет четкую тенденцию к росту. Так, общее число ежегодно выявляемых случаев РЩЖ в Республике Крым увеличилось с 65 в 2004 г. до 133 в 2013 г., то есть за исследуемый временной промежуток рост составил 104,6% (табл. 1). При этом число ежегодно выявляемых новых случаев РЩЖ как у женщин, так и у мужчин, будучи практически постоянным в первой половине исследуемого периода, стало существенно расти с 2009 и 2011 гг.

С целью нивелирования влияния демографических и половозрастных изменений на величину показателя заболеваемости, характеристики частоты РЩЖ среди отдельных групп населения и ее динамики далее показатели заболеваемости оценивались прямым методом. При этом становится очевидным факт, что частота стандартизованных показателей РЩЖ у женщин в разные годы исследуемого временного промежутка превышала аналогичный показатель у мужчин в 4–7 раз, что указывает на истинное, несвязанное с демографическими процессами повышение заболеваемости, в первую очередь в женской популяции (рис. 1, табл. 2).

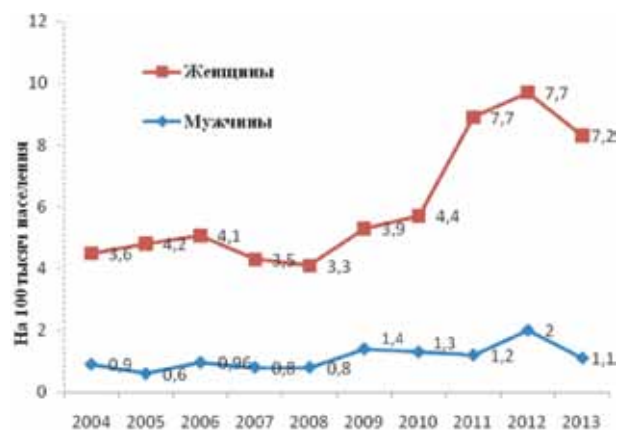


Рис. 1. Стандартизированные показатели заболеваемости РЩЖ населения Республики Крым

Fig. 1. Age-specific incidence rates of thyroid cancer in 2004–2012 in the Republic of Crimea

При изучении динамики повозрастных показателей установлено, что средний возраст в мужской и женской популяциях в целом не отличался от показателей РФ (табл. 3) [3, 7]. Как у мужчин, так и у женщин показатель заболеваемости увеличивался с каждой следующей возрастной группой, максимальные по величине показатели регистрировались у мужчин в возрасте от 60 до 70 лет (рис. 2), у женщин от 55 до 65 лет (рис. 3).

При анализе показателей смертности за исследуемый период времени не было выявлено определенных тенденций, в целом, «грубый» показатель смертности при РЩЖ за период 2004–2013 гг. колебался в пределах 0,6–0,8 на 100 тыс. населения (в 2013 г. в РФ – 0,64 на 100 тыс.) [3].

В течение последнего десятилетия очевиден прогресс в качестве диагностики и профилактики РЩЖ. Так, процент морфологически верифицированного диагноза возрос с 81,5% в 2004 г. до 94,7% в 2013 г. При этом доля пациентов, выявляемых на профилактических осмотрах, увеличилась вдвое: в 2004 г. – 8 случаев (12,3%), в 2013 г. – 38 случаев (28,6%).

В ходе анализа выявлено увеличение процента когорты пациентов со злокачественными новообразованиями щитовидной железы, охваченных специализированным лечением: этот показатель, составлявший в 2004 г. 75,4%, на конец 2013 г. достиг 91,9%.

Таблица 2. Динамика заболеваемости населения Республики Крым РЩЖ  
Table 2. Changes in the incidence rates of thyroid cancer in the Republic of Crimea

Показатели Indicators	2004 г.	2013 г.	Средне- годовой темп прироста, % Average annual growth rate, %	Прирост, % Growth, %
Оба пола Both sexes				
Абсолютное число Absolute number	65	133	0,08	7,56
0/0000 («грубый» показатель) (crude indicator)	3,3	6,8	0,09	0,39
0/0000 стандартизо- ванный показатель (standardized indicator)	2,4	4,5	0,07	0,23
Мужчины Men				
Абсолютное число Absolute number	11	14	0,03	0,33
0/0000 («грубый» показатель) (crude indicator)	1,2	1,6	0,03	0,04
0/0000 (стандартизованный показатель) (standardized indicator)	0,9	1,1	0,02	0,02
Женщины Women				
Абсолютное число Absolute number	54	119	0,09	7,22
0/0000 («грубый» показатель) (crude indicator)	5,0	11,2	0,09	0,69
0/0000 (стандартизи- рованный показатель) (standardized indicator)	3,6	7,2	0,08	0,40

Таблица 3. Средний возраст больных с впервые установленным диагнозом РЩЖ в России, и в Республике Крым в 2004, 2013 гг.  
Table 3. The mean age of patients with newly diagnosed thyroid cancer in Russia and in the Republic of Crimea in 2004 and 2013

	2004 г.				2013 г.			
	Мужчины Men	Женщины Women	Оба пола Both sexes	Разность среднего возраста Mean age difference	Мужчины Men	Женщины Women	Оба пола Both sexes	Разность среднего возраста Mean age difference
РФ	52,6	52,8	52,8	0,2	53,5	53,9	53,8	0,4
РК	47,8	53,2	52,3	5,4	54,1	54,4	54,4	0,3

Примечание: РФ – Российская Федерация, РК – Республика Крым.  
Note: RF - Russian Federation, RC - Republic of Crimea.

Также отмечается существенная положительная динамика в распределении вновь выявленных случаев (взятых на учет) РЩЖ по стадиям заболевания. Так, число больных с I–II стадией за исследуемый промежуток времени возросло с 73,2 до 83,2%, с III стадией – с 7,3 до 13,7%, а с IV стадией – уменьшилось с 19,5 до 3,1%.

В 2013 г. кумулятивный риск, то есть риск развития злокачественных новообразований щитовидной железы, которому подверглось бы лицо в течение жизни до 75 лет при условии отсутствия всех причин смерти, в Крыму составил 0,48% и был практически равен среднероссийскому показателю – 0,51% (2004 г. – 0,40%, для РФ – 0,45%), при оценке гендерного распределения: для мужчин – 0,12%, для РФ – 0,19% (2004 г. – 0,10%, для РФ – 0,15%), для женщин – 0,76%, для РФ – 0,77% (2004 г. – 0,36%, для РФ – 0,70%) [3].

Кумулятивный риск развития злокачественного новообразования в женской популяции возрастает большими темпами, что связано с высокой смертностью мужчин трудоспособного возраста от неонкологических заболеваний.

## Выводы

В Республике Крым большинство эпидемиологических и статистических показателей по раку щитовидной железы соответствуют общероссийским. За последние 10 лет (2004–2013 гг.) наблюдается умеренная тенденция к росту числа вновь выявленных случаев злокачественных новообразований щитовидной железы, в основном за счет женской части населения, при этом высокий уровень заболеваемости среди возрастной группы 60 лет и старше требует регулярного обследования данной категории лиц.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ferlay J., Soerjomataram I., Ervik M. et al. *Globocan 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012*. [http://www.globocan.iarc.fr/pages/fact\\_sheets\\_population.aspx](http://www.globocan.iarc.fr/pages/fact_sheets_population.aspx).
2. Jemal A., Bray F., Center M. M., et al. *Global Cancer Statistics*. *Cancer J. Clin.* 2011;61:69–90.
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. *Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность)*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена. Филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена», 2015. 250 с. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. *Malignant neoplasms in Russia in 2013 (morbidity and mortality)*. Moscow: Herzen MRIO. Branch of P. A. Herzen FMRC, 2015. 250 p.
4. Vigneri R., Malandrino P., Vigneri P. *The changing epidemiology of thyroid cancer: why is incidence increasing?* *Curr. Opin. Oncol.* 2015;(27)1:1–7.
5. Безруков О.Ф. *Вузловый зоб у Крымскому регіоні як екологічна проблема*. *Вісник наукових досліджень*. 2005;1:6–8. Bezrukov O.F. *Nodular goiter in the Crimean region as an environmental problem*. *Bulletin of Scientific Achievements*. 2005;1:6–8.
6. Forman D., Bray F., Brewster D.H., et al. *Cancer incidence in five continents, volume X*. IARC Press, International Agency for Research on Cancer, 2014. 1365 p.
7. Давыдов М.И., Аксель Е.М. *Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России и стран СНГ в 2004 г.* *Вестник РОНЦ имени Н.Н. Блохина РАМН*. 2006;17(3):132. Davydov M.I., Akseľ E.M. *The incidence of malignant neoplasms of the population of Russia and the CIS in 2004*. *Bulletin of the NN Blokhin RORC of RAMS*. 2006;17(3):132.

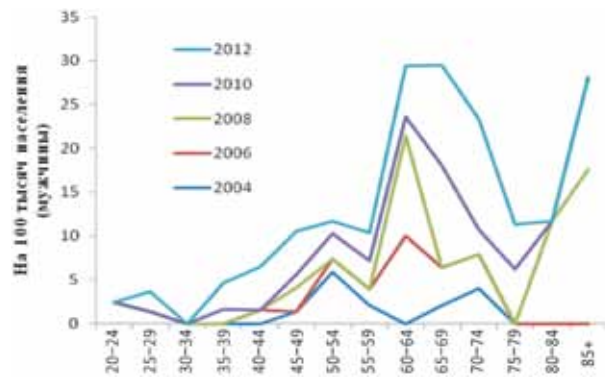


Рис. 2. Повозрастные показатели заболеваемости РЩЖ 2004–2012 гг. по Республике Крым (мужская популяция)

Fig. 2. Age-specific incidence rates of thyroid cancer 2004–2012 in the Republic of Crimea (male population)

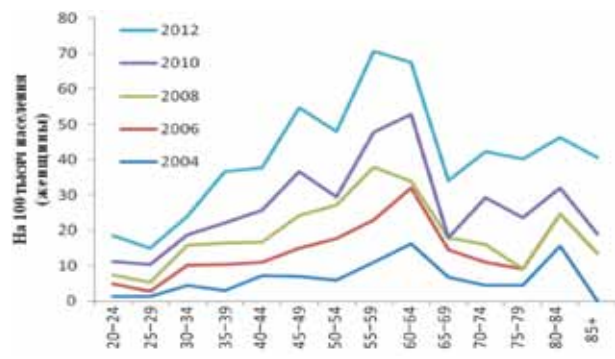


Рис. 3. Повозрастные показатели заболеваемости РЩЖ 2004–2012 гг. по Республике Крым (женская популяция)

Fig. 3. Age-specific incidence rates of thyroid cancer 2004–2012 in the Republic of Crimea (female population)

## ВИРУСЫ ПАПИЛЛОМ ЧЕЛОВЕКА И РАК. УЧАСТИЕ ВИРУСНЫХ И КЛЕТОЧНЫХ ГЕНОВ В ВИРУС-ИНДУЦИРОВАННОМ КАНЦЕРОГЕНЕЗЕ (УЧЕБНАЯ ЛЕКЦИЯ)

### HUMAN PAPILLOMAVIRUS AND CANCER. THE ROLE OF VIRAL AND CELLULAR GENES IN THE VIRUS-INDUCED CARCINOGENESIS (AN EDUCATIONAL LECTURE)

Г.М. Волгарева

Кафедра медицинской генетики ГОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава РФ  
Контакты: Волгарева Галина Михайловна- e-mail: galina.volgareva@yandex.ru

*G.M. Volgareva*

*Department of Medical Genetics of SEI APE «Russian Medical Academy of Postgraduate Education», of the Minzdrav of the RF  
Contacts: Volgareva Galina Mikhailovna- e-mail: galina.volgareva@yandex.ru*

Предположение о возможности инфекционной природы бородавок было сформулировано более 100 лет назад. Экспериментальную попытку проверить эту гипотезу одними из первых предприняли англичане Mc Fedyean и Hobday.

Вирусы папиллом – небольшие (52–55 нм) эпителиотропные вирусы. Они инфицируют кожу, а также слизистые оболочки широкого спектра высших позвоночных и вызывают пролиферацию клеток. Вирусы папиллом видоспецифичны. Разные типы вирусов папиллом были выявлены у всех тщательно обследованных видов млекопитающих и птиц (исключением, возможно, являются лабораторные мыши). Полностью описано 118 типов папилломавирусов, ~100 из них – это ВПЧ. ВПЧ очень широко распространены, они образуют весьма гетерогенную группу вирусов.

В целом в процессе онкогенеза, индуцированного вирусом папиллом типа высокого риска, нарушается экспрессия многих генов клетки-хозяина. Тем не менее, главные этапы этого процесса единообразны. Так, онкобелок E6 вируса связывается с белком-супрессором опухолевого роста p53 хозяйской клетки, а онкобелок E7 вируса – с клеточным белком-супрессором опухолевого роста Rb («белком ретинобластомы»). В результате этих взаимодействий p53 и Rb быстро деградируют. Утрата сразу двух важнейших белков, охраняющих клетку от злокачественного перерождения, ведет к нарушению генетического контроля клеточного цикла, репарации хромосом, апоптоза, функционирования центриолей, а также ряда других процессов.

В нормальной клетке Rb подавляет транскрипцию клеточного гена INK4a. Утрата Rb клеткой, в которой присутствует вирусный онкобелок E7, ведет к многократной активации транскрипции INK4a. В такой клетке резко увеличивается содержание белка p16<sup>INK4a</sup>, кодируемого INK4a. Это позволяет проводить молекулярно-биологическую диагностику на фазах развития канцерогенеза.

Помимо плоскоклеточного РШМ, при котором практически в 100% опухолей обнаруживается генетический материал ВПЧ высокого риска, на сегодня твердо установлено участие этих вирусов в индукции также и некоторых других форм рака: вульвы, влагалища, прямой кишки, полового члена, ротовой полости, ротоглотки (в частности, миндалин и основания языка). Принципиально, что эти заболевания гетерогенны в плане участия в их возникновении ВПЧ. Генетический материал этих вирусов выявляется не во всех, а лишь в некоторой части злокачественных карцином вульвы, ротоглотки и др. Имеются указания на различия в тяжести клинического течения (оцениваемой по частоте рецидивов, чувствительности к химиотерапии, вероятности летального исхода) ВПЧ-положительных, с одной стороны, и ВПЧ-негативных, с другой, форм рака одной и той же локализации.

Помимо форм рака, перечисленных выше, этиологически, вероятно, связаны с ВПЧ высокого риска и отдельные случаи рака гортани и слизистой оболочки глаза, носовых синусов.

**Ключевые слова:** вирус папиллом, канцерогенез, молекулярная диагностика, таргетная терапия

#### ABSTRACT

*The assumption of an infectious nature of warts evolved more than 100 years ago. Among the first to verify this supposition in an experiment were Britons Mc Fedyean and Hobday. Viruses warts are small (52-55 nm) epitheliotropic viruses. They infect skin and mucosa in a wide variety of higher vertebrates and induce cell proliferation. Papillomaviruses are species-specific. Different types of papillomaviruses have been found in all thoroughly examined species of mammals and birds (except, perhaps, are laboratory mice). Of 118 fully identified types of papillomaviruses approximately 100 are HPV. HPV is extremely common, they comprise a very heterogeneous group of viruses.*



*In general, carcinogenesis caused by high-risk type papillomavirus disrupts the normal expression of the host cell's genes. However, the main stages of this process are invariable. For example, viral oncoprotein E6 binds to a protein suppressor of tumor growth p53 of the host cell and viral oncoprotein E7 to cellular protein suppressor of tumor growth Rb («retinoblastoma protein»). As a consequence of the interaction p53 and Rb are quickly degraded. The loss of two major proteins, protecting cells from malignant transformation, causes disruption of the genetic control of the cell cycle, chromosomes repair, apoptosis, centrioles operation, as well as a number of other processes. In a normal cell Rb inhibits a cellular gene transcription INK4a. In a cell containing a viral oncoprotein E7, loss of Rb leads to multiple activation of INK4a transcription. In such a cell, content of protein p16<sup>INK4a</sup>, encoded by the INK4a, dramatically increases. This allows molecular biological diagnostics on the phases of carcinogenesis. In addition to squamous cervical cancer, in which almost 100% of the tumors contain genetic material of high-risk HPV, the involvement of these viruses in the induction of some other cancers is firmly established, i.e. in cancers of vulva, vagina, rectum, penis, oral cavity, oropharynx (specifically, the tonsils and base of the tongue cancers). It is essential that these diseases are heterogeneous in terms of their participation in the occurrence of HPV. The genetic material of these viruses is detected not in all, but only in some part of malignant carcinoma of the vulva, oropharynx, and others. There are indications of differences in the severity of clinical course (assessed by the relapse rates, the sensitivity to chemotherapy, the probability of death) of HPV-positive and HPV-negative forms of cancer of the same location. In addition to the cancers mentioned above, certain cancers of the larynx and the mucous membrane of the eyes, nasal sinuses etiology, are probably etiologically associated with high-risk HPV.*

**Key words:** papilloma virus, carcinogenesis, molecular diagnostics, targeted therapy

Возникновение и прогрессия злокачественных новообразований – результат накопления в соматической клетке мутаций и/или эпигенетических изменений. Они приводят к нарушению функционирования клеточного генома. По оценке проф. Х. Цур Хаузена, удостоенного Нобелевской премии в области биологии и медицины в 2008 г. «за открытие вируса папилломы человека...», около 20% всех случаев онкологических заболеваний человека связано с тем или иным биологическим канцерогеном. К их числу относятся некоторые вирусы, бактерии, паразитические гельминты.

Большой прогресс в последние десятилетия достигнут в области изучения механизмов онкогенеза, вызываемого вирусами папиллом человека (ВПЧ). Некоторые ВПЧ индуцируют рак шейки матки (РШМ) – второе по частоте в мире онкологическое заболевание женской репродуктивной системы (после рака молочной железы). Интенсивное изучение механизмов ВПЧ-индуцированного канцерогенеза увенчалось созданием профилактических вакцин против РШМ.

В настоящей учебной лекции кратко изложено, как эпителиальная клетка в результате проникновения в нее ВПЧ становится злокачественной. Выделен ряд моментов, имеющих важное значение для клинической практики. Во-первых, далеко не все ВПЧ индуцируют рак. Во-вторых, опухолеродное действие тех ВПЧ, которые обладают такой способностью, реализуется очень медленно, что расширяет возможности для эффективной диагностики и лечения заболевания. В-третьих, опухолеродными ВПЧ заражается в молодом возрасте подавляющее большинство женщин, однако около 80% из них полностью излечиваются от этой инфекции, не прибегая к медицинской помощи. Наконец, накопленные к настоящему времени данные о вовлечении в ВПЧ-индуцированный онкогенез вирусных генов, а также генов клетки-хозяина позволили разработать эффективные методы ранней диагностики соответствующих форм рака.

### 1. Общая характеристика вирусов папиллом

Вирусы папиллом – небольшие (52–55 нм) эпителиотропные вирусы. Они инфицируют кожу, а также слизистые оболочки широкого спектра высших позвоночных и вызывают пролиферацию клеток. Вирусы папиллом видоспецифичны. Разные типы вирусов папиллом были выявлены у всех тщательно обследованных видов млекопитающих и птиц (исключением, возможно,

являются лабораторные мыши). Полностью описано 118 типов папилломавирусов, приблизительно 100 из них – это ВПЧ. ВПЧ очень широко распространены, они образуют весьма гетерогенную группу вирусов.

Вирусная частица содержит одну кольцевую двунитевую молекулу ДНК (примерно 8000 пар оснований), заключенную в белковый капсид из 72 капсомеров. Она представляет собою правильный многогранник, имеющий 20 треугольных граней и 12 вершин, в каждой из которых сходятся 5 ребер. Такая пространственная фигура называется икосаэдром (от греческого eikosaedron, где eikosi – двадцать, а hedra – основание).

Таксономически вирусы папиллом выделяют в семейство Papillomaviridae, которое подразделяется на роды (они обозначаются греческими буквами – a, b, g и др.), виды (обозначаются арабскими цифрами и буквой рода, например, a7 b1 и др.), типы (обозначаются арабскими цифрами, например, 6, 11, 16, 18 и др.) (рис. 1). Принято выделять «кожные», тропные к ороговевающему эпителию типы (в основном роды b и g) и слизистые или аногенитальные, то есть тропные к слизистым оболочкам (род a) типы вируса. Среди последних, в зависимости от их способности или неспособности оказывать трансформирующее воздействие

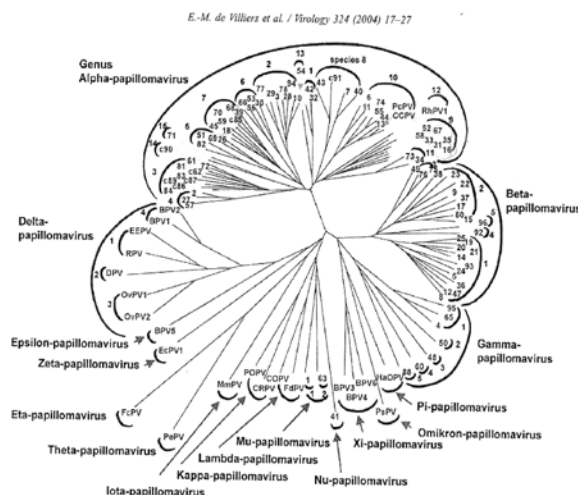


Рис. 1. Филогенетическое древо вирусов семейства Papillomaviridae  
Fig. 1. Phylogenetic tree of the Papillomaviridae family of viruses

на клетки эпителия, выделяют подгруппы низкого (в основном виды a1, a8, a10) и высокого канцерогенного риска (виды a5, a7, a9). Эпидемиологическими исследованиями последних лет показано, что к группе высокого риска принадлежат типы 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59. Типы 6 и 11, возможно, также являются канцерогенными.

Типы ВПЧ как высокого, так и низкого риска способны, воздействуя на клетки эпителия, вызывать развитие классических проявлений папилломавирусной инфекции – остроконечных кондилом гениталий, а также дисплазий легкой степени (для обозначения которых используются аббревиатуры LSIL или CIN – от английских low grade squamous cell intraepithelial lesion и cervical intraepithelial neoplasia, соответственно). Типы высокого онкогенного риска отличаются способностью оказывать трансформирующее воздействие на эпителиоциты, приводя к развитию предраковых изменений (дисплазий умеренной и высокой степени тяжести, HSIL или CIN2,3) и собственно рака. Развитие дисплазий не обязательно сопровождается появлением остроконечных кондилом.

## 2. Краткая история изучения опухолеродности вирусов папиллом

Предположение о возможности инфекционной природы бородавок было сформулировано более 100 лет назад. Экспериментальную попытку проверить эту гипотезу одними из первых предприняли англичане Mc Fedyean и Hobday. В 1896 г. они показали заразность папиллом собак: с помощью бесклеточных фильтратов, полученных из бородавок одних особей, эти исследователи провели успешное заражение других. У зараженных особей развились папилломы. В 1907 г. итальянский исследователь Ciuffo путем самозаражения продемонстрировал инфекционность бесклеточного фильтрата, полученного из бородавок человека. В 20–30-х гг. XX века были выполнены аналогичные исследования, в ходе которых было установлено присутствие инфекционного начала в папилломах крупного рогатого скота (Magelhaes, 1920) и диких кроликов (Shope, 1933).

Значительный вклад в формирование представления об опухолеродности вирусов папиллом был сделан в ходе исследований редкого кожного заболевания человека, – бородавчатой эпидермодисплазии, epidermodysplasia verruciformis. У таких больных из кожных бородавок под действием солнечного облучения возникают карциномы. Швейцарцы Levandovsky и Lutz (1922 г. и последующие работы), а также, несколько позже, польские исследователи Jablonska и Millesky продемонстрировали вирусную природу этого заболевания. В настоящее время известно, что в бородавках и карциномах таких больных чаще всего обнаруживаются ВПЧ типа 5 (реже – типов 8, 14, 17, 20).

Представление о ВПЧ как этиологических факторах рака особенно интенсивно формировались в ходе исследований, посвященных изучению природы РШМ, второго по частоте после рака молочной железы онкологического заболевания женщин. Первым предположение о том, что рак шейки матки представляет собою заболевание, передаваемое половым путем, высказал в 1842 г. итальянский врач Rigoni-Stern. Начиная с 1974 г. в этой области работает немецкий исследователь Harald zur Hausen, опубликовавший сначала гипотезу о возможной связи РШМ и ВПЧ, а затем и экспериментальные данные в пользу этой гипотезы. Он и его сотрудники обнаружили генетический материал ВПЧ в подавляющем большинстве биопсий из РШМ. Были проклонированы и охарактеризованы ВПЧ двух наиболее распространенных типов, 16-го и 18-го. Была показана интеграция вирусного генома в хромосомы клетки-хозяина, а также избирательная транскрипция вирусных онкогенов E6 и E7.

## 3. Формы злокачественных опухолей, этиологически связанных с ВПЧ типов высокого риска

Помимо плоскоклеточного РШМ, при котором практически в 100% опухолей обнаруживается генетический материал ВПЧ высокого риска, на сегодня твердо установлено участие этих вирусов в индукции также и некоторых других форм рака: вульвы, влагалища, прямой кишки, полового члена, ротовой полости, ротоглотки (в частности, миндалин и основания языка). Принципиально, что эти заболевания гетерогенны в плане участия в их возникновении ВПЧ. Генетический материал этих вирусов выявляется не во всех, а лишь в некоторой части злокачественных карцином вульвы, ротоглотки и др. Имеются указания на различия в тяжести клинического течения (оцениваемой по частоте рецидивов, чувствительности к химиотерапии, вероятности летального исхода) ВПЧ-положительных, с одной стороны, и ВПЧ-негативных, с другой, форм рака одной и той же локализации.

Помимо форм рака, перечисленных выше, этиологически, вероятно, связаны с ВПЧ высокого риска и отдельные случаи рака гортани и слизистой оболочки глаза. Ведется проверка возможного участия этих вирусов в индукции ряда других форм рака (пищевода, легких, толстой кишки, яичников, молочной железы, предстательной железы, мочевого пузыря, носовых синусов).

## 4. Что следует за заражением эпителиальной клетки ВПЧ высокого риска?

Наиболее подробно события, происходящие после заражения эпителиальных клеток ВПЧ высокого риска, изучены для плоскоклеточного эпителия шейки матки. Наблюдения ведутся путем визуальных осмотров, а также с использованием молекулярно-биологических тестов (в частности, ПЦР).

ВПЧ, относящийся к типам высокого риска, заражает эпителиальную клетку базального слоя. После заражения вирус может персистировать в т.н. латентной стадии: темп репликации вирусного генома соответствует темпу репликации ДНК хозяйской клетки, так как репликация и транскрипция вируса находится под контролем клетки-хозяина. В результате каждая клетка-потомок изначально зараженной клетки также содержит одну копию вирусного генома. Вирусный генетический материал присутствует в этих клетках в виде эписомы, то есть он не интегрирован в хромосомы клетки-хозяина.

Зрелые частицы вируса образуются только в клетках, достигших стадии терминальной дифференцировки. Вирусные частицы выделяются на поверхность эпителиального слоя. При контакте этого эпителия с эпителием другого, незараженного человека может произойти заражение этого последнего. Таким образом, на этой стадии вирус практически не вызывает гибели клеток хозяина (т.н. цитопатического эффекта) – клетки, достигшие стадии терминальной дифференцировки, в любом случае обречены погибнуть: по мере созревания они слущиваются с поверхности. Принося минимум вреда хозяину, вирус имеет возможность эволюционировать совместно с ним.

Большинство инфицированных женщин (около 80%) излечиваются от ВПЧ в течение 9–15 месяцев от момента заражения без проведения каких бы то ни было лечебных процедур. Однако иногда репликация и транскрипция вирусного генома выходят из-под контроля клетки-хозяина, находящейся в составе базального или парабазального слоев эпителия. Это ведет к экспрессии вирусных онкогенов (см. ниже разделы 5 и 6) в таких клетках. Резко возрастает генетическая нестабильность клеток. Образуются дисплазии (последовательно: слабые, умеренные

и тяжелые, – CIN 1, CIN 2, CIN 3, соответственно). Могут возникнуть очаги трансформации. Инфекция приводит к развитию предрака у малой части инфицированных женщин (около 0,5%).

Более 90% всех дисплазий регрессируют, лишь очень небольшая их часть после длительного латентного периода превращается в злокачественные опухоли. Латентный период между заражением ВПЧ высокого риска и образованием злокачественной опухоли может составлять от 5 до 30 и более лет (в среднем около 20 лет).

Помимо наличия ВПЧ на ход развития РШМ влияют многие другие факторы – эпидемиологические, иммунологические, генетические. Известно, в частности, что в регрессию CIN вовлечены Т-хелперы и что в регрессии участвуют механизмы как гуморального, так и клеточного иммунного ответов. Распознавание антигенов ВПЧ продуктами генов главного комплекса гистосовместимости HLA I и II класса необходимо для элиминации вирусинфицированных клеток. Поскольку гены HLA I и II класса отличаются генетическим полиморфизмом, было высказано предположение, что чувствительность к инфекции ВПЧ генетически предопределена. И действительно, многочисленные исследования, проведенные в различных популяциях, показали, что среди женщин с CIN и РШМ чаще встречаются пациентки с определенными вариантами генов HLA I и II класса. Оказалось также, что эти аллели чаще встречаются не только среди больных РШМ, но и среди «здоровых» женщин с инфекцией ВПЧ. Таким образом, определенные варианты генов HLA I и II классов способствуют длительной персистенции вируса в организме. На существование генетической предрасположенности к РШМ указывают также следующие факты, представленные Шведским онкологическим регистром: риск РШМ оказался вдвое выше у сестер по сравнению со сводными сестрами или падчерицами. Однако гены, ответственные за эту предрасположенность, пока не выявлены.

### 5. Структура генома ВПЧ

Геном вирусов папиллом человека всех типов содержат примерно 8 открытых рамок считывания (генов) (рис. 2). Все эти гены транскрибируются с одной и той же нити ДНК. В геноме ВПЧ выделяются три функциональные части:

ранние (early, E) гены E1–E7, которые кодируют белки, необходимые для репликации и транскрипции вируса;

поздние (late, L) гены L1 и L2, кодирующие структурные белки, необходимые для сборки вирусных частиц;

большая некодирующая область, содержащая регуляторные элементы (long control region, LCR). Здесь осуществляется регуляция репликации и транскрипции вирусного генома.

Ранние гены E вирусов папиллом человека транскрибируются с раннего промотора (~97-й нуклеотид); поздние гены L – с позднего промотора (~742-й нуклеотид).

### 6. Онкогены E6 и E7 ВПЧ типов высокого риска

Для поддержания трансформированного фенотипа клетки эпителия шейки матки необходима постоянная экспрессия вирусных онкогенов E6 и E7 ВПЧ типа высокого риска. Кодируемые ими белки E6 и E7 обладают способностью связываться со многими белками клетки-хозяина и нарушать их нормальное функционирование. Главными эффектами онкобелков E6 и E7 являются следующие:

1. Онкобелок E7 ВПЧ взаимодействует с супрессором опухолевого роста, известным как белок ретинобластомы, Rb. Белок ретинобластомы регулирует активность транскрипционных факторов семейства E2F. Связывание E7 с Rb необходимо вирусу для обеспечения возможности реплицировать собственный геном в клетке, достигшей

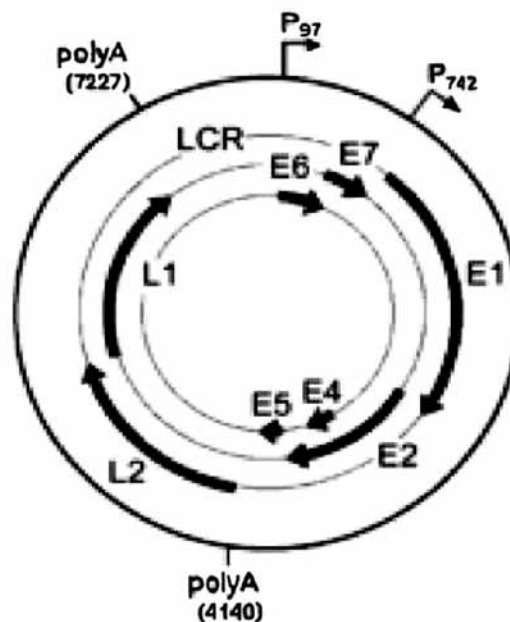


Рис. 2. Структура генома ВПЧ высокого риска (31-й тип)

Fig. 2. Structure of the genome of high-risk HPV (type 31)

стадии терминальной дифференцировки. E7, связываясь с Rb, вызывает протеосомную деградацию Rb. В результате этого клетки беспрепятственно преодолевают рестриктивную точку G1/S клеточного цикла.

2. Онкобелок E6 ВПЧ взаимодействует с супрессором опухолевого роста p53, что ведет к быстрой протеосомной деградации p53. Без этого белка, в которой произошли нарушения, описанные в п. 1, была бы элиминирована с помощью механизма апоптоза.
3. Онкобелок E6 ВПЧ активирует транскрипцию гена, кодирующего каталитическую субъединицу теломеразы, hTERT. Тем самым клетка получает возможность достраивать теломерные районы хромосом и благодаря этому избегает репликативного старения. Клетка становится «бессмертной» (происходит т.н. иммортализация клетки).
4. Оба онкобелка, E6 и E7, резко повышают нестабильность генома клетки-хозяина. Это достигается несколькими способами. Во-первых, в p53-дефектной клетке нарушаются процессы репарации генома (это обусловлено событиями, описанными выше в п. 2). При этом резко возрастает частота генных мутаций. Кроме того, благодаря способности онкобелка E7 нарушать удвоение центриолей в клеточной популяции появляются многополюсные митозы. Их результатом являются анеуплоидные клетки.

### 7. Изменения экспрессии генов клетки-хозяина как индикатор ее злокачественного превращения. Клеточный белок p16INK4a как маркер ВПЧ-индуцированного канцерогенеза.

Эффективность ранней диагностики РШМ резко возросла с внедрением цитологического исследования клеток вагинального мазка, известного как тест Папаниколау (Pap-тест). Однако и поныне вероятность как ложно-положительных, так и ложно-негативных диагнозов остается высокой. Не привели к созданию надежного теста для прогноза возникновения РШМ попытки выявления ДНК ВПЧ высокого риска в полимеразной цепной реакции (ПЦР): рак in situ и инвазивный РШМ развиваются лишь у небольшой части женщин, у кото-

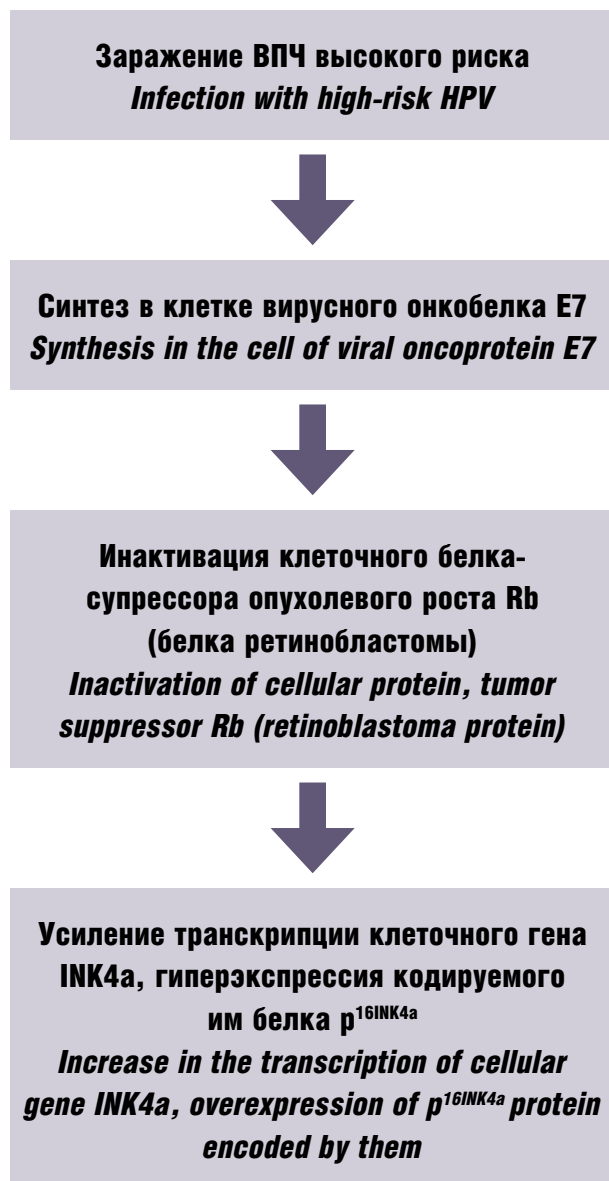


Рис. 3. Последовательность событий в эпителиальной клетке, зараженной ВПЧ высокого риска, которые приводят к гиперэкспрессии клеточного белка p16<sup>INK4a</sup>

*Fig. 3. The sequence of events in epithelial cells infected with high risk HPV, which lead to cell protein p16<sup>INK4a</sup> overexpression*

рых выявлены ДНК ВПЧ – позитивные слабые дисплазии эпителия шейки матки (CIN 1). Таким образом, вопреки высокой чувствительности ПЦР специфичность данного подхода оказалась низкой.

Развитие рака у небольшого процента инфицированных женщин, длительный латентный период и наличие четких стадий прогрессии заболевания свидетельствуют о том, что инфекция ВПЧ высокого риска является необходимой, но не достаточной для развития РШМ. Очевидно, роль вирусной инфекции сводится к запуску многостадийного процесса трансформации, который в значительной степени контролируется клеточными факторами. Эти факторы до конца не изучены. На сегодня среди них принято выделять три группы. Это, во-первых, факторы, связанные с модификацией клеточных генов, влияющих на презентацию вирусных антигенов. Вторая группа факторов связана с сигнальными каскадами, усиливающими

подавление транскрипции вирусных онкогенов и функционирование вирусных онкобелков. Факторы, включаемые в третью группу, непосредственно влияют на персистенцию вирусной ДНК, усиление транскрипции вирусных онкогенов путем модификации вирусных промоторов либо вызывают амплификацию вирусной ДНК.

Попытки усовершенствовать раннюю диагностику РШМ в настоящее время сосредоточены на поиске генов зараженной ВПЧ высокого риска клетки-хозяина, экспрессия которых в дисплазиях и карциномах необратимо меняется под действием онкобелков вируса. Выявлены десятки таких генов – потенциальных кандидатов на роль маркеров для диагностики РШМ.

Ген INK4a (синонимы: CDKN2A, MTS1, INK4a/ARF) кодирует белок p16<sup>INK4a</sup>, являющийся ингибитором циклин Д-зависимых киназ Cdk 4/6. p16<sup>INK4a</sup> препятствует фосфорилированию белка Rb, кодируемого геном чувствительности к ретинобластоме RB. В гипофосфорилированной форме супрессор опухолевого роста Rb задерживает клетку в стадии G1 митотического цикла, препятствуя началу репликативного синтеза.

Онкобелок E7 ВПЧ высокого риска связывается с Rb. При этом распадается комплекс Rb с транскрипционными факторами E2F. Освобождение E2F – сигнал к переходу клетки из стадии G1 в стадию репликации ДНК. Связывание E7 с Rb вызывает также деградацию Rb. Существует негативная обратная связь между статусом Rb, с одной стороны, и транскрипционной активностью гена, кодирующего p16<sup>INK4a</sup>, с другой: активный Rb подавляет транскрипцию INK4a. Нарушение функции Rb и гиперэкспрессия p16<sup>INK4a</sup> коррелируют и на уровне белка. В дисплазиях и карциномах шейки матки доля p16<sup>INK4a</sup>-позитивных образцов увеличивается в следующем ряду: CIN 1 > CIN 2 > CIN 3 > инвазивный рак. События, в результате которых белок p16<sup>INK4a</sup> оказывается маркером ВПЧ-индуцированного онкогенеза, схематически отражены на рис. 3.

Сравнивая прогностическую ценность разных клеточных индикаторов цервикального канцерогенеза, таких как p16<sup>INK4a</sup>, p14ARF, p53, PCNA, Ki-67, циклин E, CDC6 и MCM5, исследователи отметили особую надежность именно p16<sup>INK4a</sup> в качестве маркера для ранней диагностики РШМ.

В настоящее время иммуногисто-/цитохимический тест на p16<sup>INK4a</sup> является общепризнанным ранним диагностическим маркером ВПЧ-индуцированного канцерогенеза.

## Заключение

Вирусы папиллом человека т.н. типов высокого риска являются биологическими канцерогенами. Они вызывают рак шейки матки и некоторые другие формы рака. От момента заражения до момента выявления у пациента злокачественной опухоли проходят многие годы, а в ряде случаев – десятилетия.

Для того чтобы из нормальной клетки возникла раковая, необходима экспрессия двух генов вирусного генома – E6 и E7. Эти гены называют вирусными онкогенами. Белковые продукты этих генов, онкобелки E6 и E7, нарушают функционирование нескольких важнейших клеточных белков, контролирующих размножение клеток, процессы репарации, апоптоза и ряд других. В эпителиальных клетках, в которых экспрессируются онкогены E6 и E7, резко нарастает генетическая нестабильность: учащаются генные мутации, структурные aberrации хромосом, а также нарушения числа хромосом. Это сильно увеличивает генетическую неоднородность клеточной популяции и ускоряет прогрессию новообразования.

В целом в процессе онкогенеза, индуцированного вирусом папиллом типа высокого риска, нарушается экспрессия многих генов клетки-хозяина. Тем не менее, главные этапы этого процесса единообразны. Так, онкобелок E6 вируса связывается с белком-супрессором опухолевого роста p53 хозяйской клетки, а онкобелок E7 вируса – с клеточным белком-супрессором опухолевого роста Rb («белком ретинобластомы»). В результате этих взаимодействий p53 и Rb быстро деградируют. Утрата сразу двух важнейших белков, охраняющих клетку от злокачественного перерождения, ведет к нарушению генетического контроля клеточного цикла, репарации хромосом, апоптоза, функционирования центриолей, а также ряда других процессов.

В нормальной клетке Rb подавляет транскрипцию клеточного гена INK4a. Утрата Rb клеткой, в которой присутствует вирусный онкобелок E7, ведет к многократной активации транскрипции INK4a. В такой клетке резко увеличивается содержание белка p16INK4a, кодируемого INK4a. Обнаружение клеток, содержащих p16INK4a, при иммунохимическом окрашивании материалов, получаемых из влагалища и цервикального канала женщин, у которых выявлены дисплазии шейки матки, p16INK4a-специфичными антителами, оказалось надежным индикатором того, что эти клетки вовлечены в процесс злокачественного перерождения. Феномен гиперэкспрессии белка p16INK4a лег в основу иммунохимического теста, который широко применяется в ранней диагностике рака шейки матки.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol. 90. Human Papillomaviruses. Lyon, 2007. 667 p.*
2. *цур Хаузен Г. Папилломавирусы: к вакцинации и далее. Биохимия. 2008;73(5):619–26. zur Hausen H. Papillomaviruses: to vaccination and beyond. Biochemistry (Moscow). 2008;73:498–503.*
3. *Волгарева Г.М., Завалишина Л.Э., Андреева Ю.Ю., Штиль А.А., Франк Г.А. Гиперэкспрессия клеточного белка p16INK4a в эпителиальных злокачественных опухолях, индуцированных вирусом папиллом человека. Архив патологии. 2008;70(5):57–61. Volgareva G.M., Zavalishina L.E., Andreeva Yu.Yu., Shtil' A.A., Frank G.A. Cell protein p16INK4a hyperexpression in epithelial malignancies induced by human papillomaviruses. Arkh. Patol. 2008;70(5):57–61.*
4. *Куведва Д.А., Шипулина О.Ю. ВПЧ-тестирование: алгоритмы диагностики и требования к молекулярным тестам для выявления вирусов папиллом человека. В сб.: Молекулярно-биологические технологии в медицинской практике. Вып. 12. Новосибирск: Альфа Виста Н, 2008. С. 245–54. Kuevda D.A., Shipulina O.Ju. HPV testing: diagnostic algorithms and requirements for molecular tests for the detection of viruses of human papilloma. Proc.: Molecular biological technologies in medical practice. Issue 12. Novosibirsk: Alfa Vista N, 2008. P. 245–54.*
5. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. A review of human carcinogens. Part B. Biological agents. Lyon, 2011. Vol. 100. 502 p.*

## INSTRUCTION FOR AUTHORS

Author's manuscript should be typed using imperial, size 14, with 1,5 interval and all margins 2,5 cm, on one side of white sheet (A4 format — 210x295) and presented in 2 copies. Manuscript should include:

1) Title page 2) Resume (1 page) 3) Key words 4) Introduction 5) Materials and methods 6) Results 7) Discussion 8) Tables 9) Pictures with cutlines 10) Illustrations 11) Bibliography Pages must be numbered.

**All materials should be presented on digital storage and also sent via e-mail: h&n@bionika-media.ru**

The manuscript must have the official assignment of the institution in which the investigation had been conducted. Visa and signature of scientific supervisor should be included into the first list and attested by the round seal of the institution. The last page must contain signatures of all authors, this warrants article publication in the journal and its placement on publishers site.

### TITLE PAGE SHOULD CONTAIN:

- 1) Title of the article, informative but brief enough.
- 2) Authors' initials and last names.
- 3) Full name of the institution and its division (department, laboratory) in which the investigation was conducted.
- 4) Last name, first name, and middle name of the author, his full postal address and e-mail, telephone number and fax of the person responsible for contacts with publishers.

### RESUME

Resume must be enhanced keeping not less than 700 words. Key words (from 5 to 10) allowing article word indexing in information retrieval systems should also be placed there.

### TEXT

Original article volume should not exceed 9 typed pages; brief messages and practical remarks volumes — not more than 3–4 pages.

Original articles should have the following structure:

**Introduction.** The main aim and necessity of the investigation conduction need to be framed by the author. The actuality of the problem should also be highlighted with the references to the most significant publications.

**Materials and methods.** Quantitative and qualitative characteristics of the observed contingent of patients, as well as all methods applied in the work including methods of statistical analysis, must be designated in this part of the article. When mentioning any equipment or new drug one should specify the manufacturer and its country.

**Results.** The results must be represented following logical consistency in the text, tables and pictures. Data from tables and pictures should not be fully repeated in text; only the most important from them are allowed to be mentioned. Also, there's no need to double the data from tables on the pictures. Cutlines and picture detailed descriptions must be numbered and exposed on a separate page. Admeasurements should correspond with the International system of units.

**Discussion.** The author has to point the new and most important aspects of investigation results and preferably compare them with the findings of other researchers. One should not repeat the data from "Introduction" as well as the detailed information from "Results". Reasonable recommendations and short epilogue can be included into this part of the article.

**Tables.** Every table must have the title and number accordingly with its first mentioning in the text. Every table column should have brief heading (abbreviations allowed). All explanations including abbreviations decoding must be placed as a bottom note. Please specify all statistical methods used for variability analysis and confidence intervals.

**Pictures cutlines.** They must be numbered with Arabic ciphers in accordance with the picture's number. Every cutline should contain the title and the legend of the picture (description of its parts, symbols, arrows and other details). If micrographs were used, zoom ratio should be pointed.

**Illustrations.** Picture file format accepted is tiff or jpeg, extension 300 dpi.

**Bibliography (references).** All references in this list should be enumerated in the order as they are quoted in a text but not in alphabet order. When mentioned in a text, any author's name should be fully represented with the inclusion of initials preceding family name. Last names of foreign authors must be quoted in a way they are written in original transcription. Bibliographic references are specified via Arabic ciphers in square brackets in a text.

The city where the book was published should be mentioned in its bibliographic description (after its title) followed by colon, publisher's name, semi-colon, year of publication. If just a part of a book is referred, the authors and the part's title must be mentioned first followed by "in" (capital letter, after dot), the last name of the author/editor, title of the book and its date-line.

Journal article reference should contain the title of the article, then the journal's special abbreviation and the year of publication (no stop needed between them), semi-colon, the issue number (for foreign journals — volume number and issue number in round brackets), then colon followed by numbers of the first and the last pages (with a dash between).

Reference list must contain not less than 15 original sources with more than 50 % of them coming from foreign institutions.

**Editorial board reserves the right to cut down and edit articles.**

**Previously published papers and articles under consideration for publication in other journals/digests are not permitted. Papers formatted out of accordance with above mentioned instructions are to be returned back to authors without reviewing.**

# МАТЕРИАЛЫ III МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОГО КОНГРЕССА ПО ЗАБОЛЕВАНИЯМ ОРГАНОВ ГОЛОВЫ И ШЕИ МОСКВА 25–27.05.2015

## ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВАЯ ХИРУРГИЯ

### Опыт хирургического лечения остеомиелитов костей лицевого черепа у наркозависимых больных\*

Рузин Г. П., Ткаченко О. В., Данилова К. А.

Кафедра хирургической стоматологии и ЧЛХ

Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина

Начиная с 2006 г. в литературе стали появляться сообщения об атипичном течении остеомиелитов челюстей (В. А. Маланчук, 2006). За последние десять лет с особенностями лечения больных остеомиелитами на фоне наркозависимости стали знакомы не только челюстно-лицевые, но и отделения общей и нейрохирургии. Затяжной характер заболевания, высокая частота рецидивов и развитие угрожающих жизни гнойно-воспалительных осложнений у преимущественно молодых людей делает эту проблему актуальной и на сегодняшний день. За период 2009-2015 г.г. в клинике челюстно-лицевой хирургии ХНМУ на базе областной больницы г. Харькова прошли лечение и находятся под наблюдением около 150 больных с различными вариантами течения хронических остеомиелитов костей лицевого скелета, которые развились вследствие злоупотребления наркотическими препаратами группы амфетаминов, в частности, вещества под сленговым названием «Первитин», при кустарном изготовлении которого используется фосфор. На основании сбора анамнеза о стаже употребления и, если такой имел место, отказа от употребления наркотика мы сделали вывод, что клинические проявления токсического остеомиелита, в том числе тип деструкции кости, напрямую зависят от срока употребления и отказа от употребления наркотика. На этапе предоперационного обследования у 94% больных было выявлено хроническое течение гепатита С, у 5% положительным был анализ на ВИЧ. Из сопутствующих заболеваний преобладали (24% обследуемых) хронические гастродуодениты и язвенная болезнь желудка. К особенностям лечения пациентов с наркозависимостью в анамнезе следует также отнести трудности в достижении адекватного обезболивания и седации пациентов. Поэтому все хирургические вмешательства проводились в условиях тотальной внутривенной анестезии на фоне ИВЛ. Свою эффективность показала методика применения BIS- мониторинга во время операции – измерения биспектрального индекса, которая обрабатывает в режиме реального времени данные ЭЭГ и рассчитывает числовой показатель BIS, отражающий степень угнетения функции головного мозга, что позволяет качественно титровать дозу препаратов и адекватно управлять наркозом. На основании изучения клинико-рентгенологических особенностей течения хронического остеомиелита были выявлены 3 формы деструкции кости: секвестральная (22% обследуемых), литическая (64% обследуемых) и многоочаговая литическая (14% обследуемых). В зависимости от объема поражения мы распределили больных по 4 классам при поражении нижней челюсти и 5 классам при поражении верхней (Г. П. Рузин, О. В. Ткаченко, 2014).

### Хрономедицинские и медико-географические аспекты в челюстно-лицевой хирургии

Вакуленко Е.Н., Рузин Г.П.

Кафедра хирургической стоматологии и ЧЛХ

Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина

Развитие челюстно-лицевой хирургии и его перспективы объединяются в два основных направления. Первое направление – это разработка и совершенствование диагностических и клинико-технологических возможностей лечения различных патологических процессов. В этом направлении в последние десятилетия достигнуты впечатляющие успехи, начиная с лучевых методов диагностики, разработки остеотропных, биорезорбируемых материалов, лазерных технологий оперативного вмешательства до успешных пересадок тканевых комплексов (пересадки лица) на основе микрохирургической техники с использованием уникального инструментария. Второе направление можно характеризовать как направление изучения общепатологических закономерностей процессов в целостном организме, их роль и значение в развитии различного рода патологических процессов в тканях челюстно-лицевой области, возможностей их прогнозирования и регулирования. Возникает вопрос: насколько эти направления связаны между собой? Если проанализиро-

вать состояние решения указанных проблем, то можно утверждать, что в первом направлении, как уже было сказано, достигнуты впечатляющие успехи, тогда как во втором объеме и глубина исследований только разворачиваются. Не секрет, что у различных больных с практически идентичным диагнозом и адекватным, согласно существующим требованиям, проведенным лечением его результаты могут весьма отличаться, вплоть до полного, не всегда объяснимого расхождения. На наш взгляд объяснением этих расхождений могут служить психосоматические особенности личности (А.А. Григорова, 2004), медико-географические условия и адаптационная приспособляемость человека к новым, несвойственным для организма условиям. Так, наши многолетние исследования особенностей заживления переломов костей лица, развития слюнокаменной болезни в различных регионах бывшего Союза позволило разработать и дифференцировать методы коррекции различных метаболических нарушений, определяемых именно особенностями медико-географических условий (Г.П. Рузин, 1974-1991, 2012). Эти исследования послужили основой для разработки компьютерных методик прогнозирования и коррекции лечения повреждения и воспалительных процессов челюстно-лицевой области (Г.П. Рузин, А.И. Чередниченко, 2001, 2004, 2012., Е.Н. Вакуленко, 2012, 2014). Всё большее внимание клиницистов различного профиля привлекают проблемы хрономедицины, как частного проявления закономерностей хронобиологии. Если в отдельных направлениях (кардиология, эндокринология, неврология) достигнуты определенные результаты, имеющие практическое значение, в частности в челюстно-лицевой хирургии, эти вопросы практически не разработаны, за исключением отдельных публикаций, посвященных проблемам изучения pH слюны как хронобиологического показателя. В то же время наши предварительные данные по изучению особенностей развития и течения одонтогенных воспалительных процессов в зависимости от времени года, возраста, пола больного, позволяют выявить определенные закономерности, учет которых в процессе прогнозирования и лечения этих достаточно распространенных заболеваний может обеспечить улучшение результатов лечения, профилактики развития осложнений (Е.Н. Вакуленко). В связи с вышесказанным считаем перспективным вести исследования по следующим направлениям: изучение совокупности ритмических изменений в организме человека, медико-географических факторов и их влияния на течение и прогноз острых гнойно-воспалительных процессов челюстно-лицевой области. То есть, на данном этапе стоят следующие задачи: выявить ритмические изменения организма человека, влияющие на течение и прогноз острых гнойно-воспалительных процессов челюстно-лицевой области; определить закономерности медико-географических изменений на течение и прогноз острых гнойно-воспалительных процессов челюстно-лицевой области; разработать и составить программу учета хронобиологических и медико-географических данных. Таким образом, можно с уверенностью утверждать, что исследования взаимосвязи внешних условий, включающих медико-географические особенности местности, индивидуальные особенности основных функций жизнедеятельности человеческого организма в конкретных временных рамках при различных видах хирургической стоматологической патологии актуальны и заслуживают их изучения.

### Повышение эффективности хирургического лечения остеонекрозов нижней челюсти у пациентов с фосфорным остеонекрозом нижней челюсти путем применения сетчатого имплантата из никелида титана

Медведев Ю.А., Басин Е.М., Коршунова А.В.

Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова. Кафедра госпитальной хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии.

Введение. Потребление наркотиков представляет собой серьезную социальную и медицинскую проблему мирового масштаба. Не обошла проблема наркомании и Россию. В частности, за последние 20 лет в России получило широкое распространение инъекционное употребление наркотиков, как известно, наиболее проблемное с точки зрения медицины, демографии и экономики. С инъекционным употреблением наркотиков связывают распространение ВИЧ-инфекции, парентеральных и токсических гепатитов, туберкулеза, патологии сосудов и сердца. С инъекционным употреблением наркотиков связан и высокий уровень смертности наркоманов. В настоящее время установлено, что по сравнению со всем населением, потребители инъекционных наркотиков в значительно большей степени подвержены риску преждевременной смерти. Непосредственные причины более

высокой смертности потребителей наркотиков – последствия ВИЧ-инфицирования, гепатиты, насилие, а также передозировки наркотиков. При употреблении таких наркотических веществ, как дезоморфин или перивитин, возникает одно из самых тяжелых гноно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области – остеонекротоз челюстей. Цель и задачи исследования. Повышение эффективности хирургического лечения остеонекротоза нижней челюсти у пациентов с фосфорным остеонекротозом нижней челюсти путем применения сетчатого имплантата из никелида титана, улучшение качества жизни пациентов с данной патологией. Материалы и методы. В период с 2011 г по 2014 г. в клинике челюстно-лицевой хирургии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова проведено 115 оперативных вмешательств на верхней (45%) и нижней челюсти (58%) у пациентов, которым был установлен диагноз «Токсический фосфорный остеонекротоз» соответствующих костей. Результаты. Из общего числа операций 68 оперативных вмешательств проведено на нижней челюсти: 56 (83%) пациентам установлен сетчатый имплантат из никелида титана. Целью установки имплантата из сетчатого никелида титана является формирование каркаса и создание анатомических ориентиров для последующего эндопротезирования нижней челюсти. У 12 (21%) из 56 больных, которым одновременно с проведением операции был установлен сетчатый имплантат из никелида титана, в отдаленном послеоперационном периоде отмечалось обнажение участка сетчатого имплантата без проявления воспалительной реакции, наличия отделяемого, а также дальнейшего расширения зоны обнажения.

### Особенности диагностики и методов лечения больных с зубочелюстными аномалиями по второму классу Энгля, сопровождающимися синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС)

Набиев Ф. Х., Добродеев А. С., Либин П. В., Котов И. И.  
ФГУ ЦНИИС и ЧЛХ МЗ РФ, г. Москва

Особенности диагностики и методов лечения больных с зубочелюстными аномалиями по второму классу Энгля, сопровождающимися синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС). Одним из самых сложных видов зубочелюстных аномалий является дистальный прикус по II классу Энгля, сопровождающийся СОАС. У этой группы пациентов, наряду с деформациями прикуса и эстетикой лица, определяются сопутствующие анатомо-морфологические и функциональные нарушения дыхательных путей на уровне рото- и носоглотки. Существующие методы диагностики только наружной прикуса и антропометрии лица не дают полноценной картины клинических нарушений всей зубочелюстной системы. С целью выявления особенностей диагностики таких больных нами были обследованы 17 пациентов с недоразвитием нижней зоны лица, сопровождающимся СОАС. Комплексные методы диагностики включали современные способы визуализации и измерения дыхательных путей на основе МСКТ в 3D программах, полисомнографию, акустическую ринометрию, что позволило объективно оценить сопутствующие нарушения дыхания у этой группы больных в дооперационном, послеоперационном периодах и в отдаленные сроки лечения. На основании комплекса методов обследования были выявлены многообразие форм и степеней недоразвития нижней зоны лица, сопровождающихся дислокацией объема мягких тканей полости рта и обструкцией дыхательных путей. Выявленные особенности морфологических нарушений выдали возможность разработать алгоритм планирования и методов хирургической коррекции в зависимости от степени выраженности патологии. Проанализированы результаты лечения 17 пациентов. Всем пациентам проводились двучелюстные операции. У пациентов с выраженными формами недоразвития нижней зоны лица алгоритм лечения включал двухэтапный метод хирургической коррекции с применением на первом этапе дистракционного остеогенеза нижней челюсти при помощи внутриротового КДУ. Результаты исследования, проведенные через 3, 6 месяцев и 1 год после операции показали, что методика комплексного хирургического вмешательства позволяла достичь физиологического прикуса, эстетических параметров лица, а также увеличения передне-заднего размера дыхательных путей на уровне корня языка, что значительно улучшало качество жизни пациентов.

### Современные аспекты хирургического лечения пациентов с посттравматическими дефектами и деформациями средней зоны лица

Дробышев А.Ю., Михайлюков В.М., Левченко О.В.

Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова

В настоящее время число пациентов с травмами черепно-челюстно-лицевой области в России продолжает неуклонно увеличиваться. При этом повреждения средней зоны лица составляют до 24% всех травм головы. Материалы и методы. На клинических базах ЦС и ЧЛХ МГМСУ им. А.И. Евдокимова и НИИ СП им. Н.В. Склифосовского за период с 2010 по 2015 годы прооперировано 92 больных с посттравматическими дефектами и деформациями костей средней зоны лица и глазницы с применением способов репозиции и восстановления костных структур с использованием методик металлостеосинтеза и резорбируемых систем – пластин и пинов. Посттравматические дефекты и деформации глазницы сопровождались гипопфтальмом и экзофтальмом различной степени выраженности. Возраст пациентов варьировал от 17 до 64 лет. Пластику дефекта дна орбиты у 57 пациентов выполняли с использованием аутоотрансплантата с теменной области, у 21 – имплантатом из армированного пористого полиэтилена, у 14 – с использо-

ванием титановой сетки. У 32 пациентов планирование хирургического лечения, моделирование имплантатов в области дефектов нижней стенки глазницы проводили с использованием стереолитографических моделей. 36 пациентов были прооперированы с использованием методики интраоперационной безрамной навигации. Данная методика позволяет осуществлять виртуальное моделирование имплантата/аутоотрансплантата в области костного дефекта, анатомического положения смещенных костных фрагментов и глазного яблока на аксиальных, фронтальных и сагиттальных срезах МСКТ за счет «зеркального» отображения костной анатомии неповрежденной стороны, а также осуществлять интраоперационный контроль положения репозированных костных фрагментов, имплантата/аутоотрансплантата и глазного яблока. Интраоперационный контроль формы и положения установленного имплантата/аутоотрансплантата, репозированных костных фрагментов проводили с помощью поинтера нейронавигационной установки таким образом, чтобы каждая точка поверхности смоделированного имплантата/аутоотрансплантата с аналогичной точкой «виртуальной» модели. Результаты. По результатам проведенного всестороннего обследования 92 больных нами были разработаны индивидуальные планы лечения пациентов, выполнены различные виды реконструктивно-восстановительных операций. В послеоперационном периоде у всех пациентов по данным контрольных МСКТ было отмечено восстановление правильной геометрии костей лицевого отдела черепа, форма и положение установленных имплантатов были удовлетворительными и соответствовали конфигурации неповрежденных костных структур. В результате выполненных хирургических вмешательств снижения зрительных функций не было выявлено ни в одном случае. Нами отмечено улучшение показателей по критерию «гипопфтальм» – у 94,1% пациентов, по критерию «экзофтальм» – у 88,1%, что соответствует 0 и 1-й степеням выраженности клинических признаков. Все пациенты с диплопией отметили позитивный функциональный эффект от проведенной операции в виде исчезновения двоения в центральной позиции зрения. Серьезных осложнений в послеоперационном периоде нами выявлено не было. Выводы. Травматические повреждения костных структур средней зоны лица требуют проведения первичного восстановления дефектов с применением металлоконструкций, трансплантатов, различных биополимерных материалов. При устранении поздних деформаций важную роль играет правильная репозиция смещенных костных фрагментов, восстановление положения глазного яблока, адекватная форма, объем и месторасположение имплантационного материала, коррекция дефицита объема. Для правильной диагностики, планирования и оценки результатов хирургического лечения данной категории пациентов необходимо использовать методики, основанные на мультиспиральной компьютерной томографии – стереолитографическое моделирование и различной навигационной аппаратуре, позволяющие максимально точно воспроизвести форму, объем и положение костных фрагментов и имплантатов/аутоотрансплантатов, восстановить положение глазного яблока, что в свою очередь позволяет добиться хороших функциональных и эстетических результатов.

### Лечение бисфосфонатных патологических переломов нижней челюсти\*

Слетов А.А.<sup>1</sup>, Колесникова М.Г.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО Ставропольский государственный медицинский университет Минздрава России, Ставрополь

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, кафедра стоматологии ИПО

Одной из важнейших проблем в медицине является онкологическая патология, в том числе локализующаяся в челюстно-лицевой области. Рост данной патологии способствует более широкому использованию химиотерапевтических препаратов бисфосфонатной группы. Однако в ходе динамических наблюдений выявлен ряд побочных эффектов их применения. Наиболее значимые из них характеризуются поражением костной ткани челюстей, вплоть до патологических переломов. Патологические переломы характеризуются смещением фрагментов и функциональной дезорганизацией, что обусловлено инфильтрацией мышечного аппарата, и обрекает пациентов на мучительные боли. С учетом существующих патогенетических аспектов осложненного течения бисфосфонатных остеонекротозов определена цель исследования: разработать аппарат, имитирующий анатомическую целостность нижней челюсти, позволяющий обеспечить ее функциональную активность при патологических переломах. Материал и методы исследования. Оперативное лечение проведено 6 пациентам, находившимся под наблюдением в отделении челюстно-лицевой хирургии Краевой клинической больницы города Ставрополь с характерной клинической картиной бисфосфонатного патологического перелома нижней челюсти. В группу сравнения вошли 3 пациента, которым установлены стандартные аппараты компрессионно-дистракционного действия. В основную группу вошли 3 пациента, которым установлены аппараты собственной конструкции. Результаты исследования. В раннем послеоперационном периоде у пациентов отмечено клиническое улучшение общего состояния за счет купирования явлений болевого синдрома. У пациентов группы сравнения в течение первых 12–14 дней явления инфильтрации мягких тканей и гноетечения имели кратковременный характер, которые прогрессировали по мере активизации их функциональной активности. Ранняя активация и динамическая нагрузка стандартных аппаратов с целью оптимизации функциональной активности способствовала дестабилизации конструктивных элементов. Положительная клиническая картина имела временный результат так как была обусловлена ограниченными функциональными возможностями стандартных аппаратов.

## Опыт использования 3D принтера в планировании оперативного вмешательства в челюстно-лицевой хирургии

Маланчук В.А., Циленко О.Л., Черногорский Д.М.

НМУ имени А.А. Богомольца

Успешное использование методов пластических, восстановительных и реконструктивных операций в челюстно-лицевой области напрямую зависит от профессионализма хирурга и умения осуществлять планирование каждого этапа хирургического вмешательства, используя современные дополнительные методы исследования. Планирование реконструктивного оперативного вмешательства можно представить в виде выполнения ряда мероприятий, таких как выявление и анализ объемных характеристик дефекта или деформации, определение количества утраченных тканей, решению вопроса о выборе метода замещения дефекта или деформации. Цель работы: на основе создания и изучения 3D-модели челюстно-лицевой области оптимизировать план оперативного. Материалы и методы. Работать с КТ-3D изображениями и стереолитографическими моделями костей лица кафедра начала в 2000 году благодаря сотрудничеству с фирмой «Materialise» (Бельгия), которую мы консультировали в плане разработки 3D-программных комплексов для челюстно-лицевой хирургии и получили бесплатно до 2012 года около 40 моделей больных. С 2013 года кафедра использует собственный 3D-принтер и сама производит 3D-модели. За 2 года, используя данные СКТ методом прототипирования, создали 34 3D-модели челюстно-лицевой области пациентов. Набор данных с результатами томографического исследования визуализировался в ПО Materialise Simplant. Модель экспортировали в ПО, которое готовит файл для печати на 3D-принтере. В результате получали 3D-модель, наиболее точно отражающую реальное строение костей лицевого черепа, полученную по результатам исследования СКТ. Результаты. На полученных 34 3D-моделях пациентов с дефектами и деформациями челюстно-лицевой области были четко выявлены изменения костей, спланированные виды и этапы оперативных вмешательств, выбраны наиболее целесообразные методы в каждом отдельном случае, спланированы и смоделированы зоны остеотомий, остеозактомий, виды фиксаторов и тому подобное. Изучение дефектов костей челюстно-лицевой области на 3D-моделях у 32 пациентов позволило спланировать и смоделировать форму и точный размер трансплантата. Двум пациентам было изготовлено по две модели – до оперативного вмешательства и после, для контроля результата лечения. Выводы. Благодаря методам прототипирования полученную с помощью СКТ информацию можно превратить в индивидуализированную модель из полимерного материала, которая позволяет получить объективную диагностику и последующее планирование оперативного вмешательства, обосновать объективный подбор инструментов для фрагментации и перемещения кости, а также подбор и подгонку нужных фиксаторов.

## Способ лечения оскольчатых переломов нижней челюсти с коррекцией условий репаративной регенерации

Маланчук В.А., Гусейнов А.Н.

НМУ имени А.А. Богомольца

В последние десятилетия увеличивается количество повреждений челюстно-лицевой области, среди которых переломы нижней челюсти (ПНЧ) являются наиболее распространенными и составляют 65–80%. Авторы отмечают увеличение тяжести челюстно-лицевых повреждений, в частности рост числа множественных, оскольчатых ПНЧ, возникающих вследствие высокоэнергетической травмы. Характерной особенностью таких ПНЧ является высокая вероятность развития воспалительных осложнений и нарушений консолидации. Для большинства существующих методов остеосинтеза, основанных на использовании конструкций внешней или внутренней фиксации, обладающих или не обладающих компрессионным действием, свойственно отсутствие биологического подхода к лечению и сравнительной оценки их эффективности с точки зрения их влияния на течение репаративных процессов и риск развития воспалительных осложнений. Нами предложен способ хирургического лечения ПНЧ, основанный на объективных биологических критериях и направленный на оптимизацию условий репаративной регенерации. Суть способа: под общим или местным обезболиванием обеспечивают хирургический доступ к зоне ПНЧ. Скелетируют внешнюю поверхность костных отломков, по показаниям удаляют зубы из щели перелома, проводят ревизию, после чего удаляют свободные фрагменты кости, потерявшие связь с надкостницей и проводят остеосинтез нижней челюсти. Удаленные фрагменты измельчают до размера костной щебенки (0,1–3,0 мм). Аутогенный костный порошок смешивают с тромбocyтами с повышенным содержанием фибрина (ТПФСФ) в объемном соотношении 1:1. Для приготовления ТПФСФ непосредственно перед операцией у пострадавшего выполняют забор 10–30 мл венозной крови по стандартной методике, центрифугируют их на скорости от 100 до 6000 об/мин в течение 15 минут, вследствие чего в пробирках образуются три фракции: в нижней части – эритроциты, в верхней части – плазма с низким содержанием тромбоцитов, а между ними – сгусток с ТПФСФ. После антисептической обработки участка поражения полученной смесью заполняют щель перелома и образовавшиеся костные дефекты. Преимущество предложенного способа заключается в оптимизации условий репаративной регенерации костной ткани в зоне ее травматического повреждения за счет освобождения протеинового костного матрикса, которые являются остеиндуктивными факторами. Кроме того, костная щебенка или ее смесь с ТПФСФ создает оптимальные условия для заживления перелома с устранением дефекта кости, снижает вероятность развития осложнений.

## Хирургическое лечение пациентов с синдромом Crouzon

Бельченко В.А.

Челюстно-лицевой госпиталь для ветеранов войн, РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва

Синдром Crouzon – один из самых распространенных синдромальных краниосиностозов. Возникает данный синдром в следствии мутации гена FGFR-2, который картирован на хромосоме 10(q25-q26). Преждевременное закрытие коронарных швов, которое приводит к брахицефалии – наиболее часто наблюдаемая деформация черепа при этом синдроме. Из-за поражения швов основания черепа наблюдаются укорочение передней черепной ямки, гипоплазия верхней челюсти и всей средней зоны лица. При хирургическом лечении пациентов с синдромом Crouzon нами были использованы как классические реконструктивные методики так и метод distractionного остеогенеза. Произведено сравнение различных методов хирургического лечения пациентов с синдромом Crouzon и анализ отдаленных результатов.

## Отдаленные результаты дентальной имплантации и протезирования зубов у больных с атрофией альвеолярного края челюстей

Садилина С.В., Калакуцкий Н.В.

ПСПБГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург

За последние десятилетия дентальная имплантация стала наиболее востребованной в ряду лечебных мероприятий, направленных на восстановление функции жевания и эстетики у лиц с дефектами зубных рядов. Однако установка винтовых имплантатов оптимального диаметра, длины и необходимого количества зачастую оказывается невозможной из-за дефицита костной ткани альвеолярной части челюсти. Исследований, посвященных срокам службы дентальных имплантатов у больных с данной патологией, очень мало. Цель и задачи исследования. 1. Изучить структуру больных с протяженными дефектами зубных рядов. 2. Проследить отдаленные результаты дентальной имплантации у больных с дефицитом костной ткани. Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ лечения 53 пациентов, у которых была выполнена имплантация в условиях дефицита костной ткани. Изучались данные анамнеза, клинические, рентгенологические и морфологические особенности кости в зоне формирования ложа для введения имплантатов. Проведен анализ 32 пациентов, которым после предварительной альвеолопластики выполнено введение дентальных имплантатов и протезирование зубов. «Срок службы» дентальных имплантатов оценивался в соответствии с критериями по D. Smith и G. Zarb (1989). Результаты. При анализе структуры лечившихся пациентов выявлен ряд закономерностей. Основная группа обследованных больных была в возрасте от 49 до 59 лет. У женщин в 1,4 раза чаще, чем мужчин отмечался дефицит костной ткани в области альвеолярного края верхней или нижней челюсти. У большинства пациентов были включенные дефекты двух и более зубов, концевые дефекты зубного ряда наблюдались у 18% больных. Вторичная адентия одной из челюстей встречалась в 4,4% случаев. Дефекты альвеолярного края нижней челюсти отмечены у 39 больных, верхней – у 27, обеих челюстей – у 19 пациентов. Двусторонние дефекты были в 39% случаев. Около 1/4 обследованных пациентов курили. У 14% больных имелись сопутствующие заболевания связанные с эндокринной патологией. Анализ костных биоптатов, взятых в момент формирования ложа под имплантат, у больных которым проводилась альвеолопластика, показал оссификацию пересаженной ранее аутокости и выраженный остеогенез в 95% случаев. При анализе результатов протезирования 85 пациентов в сроки от 1 до 14 лет после установки 247 винтовых дентальных имплантатов в ситуации дефицита объема костной ткани в области оперативного вмешательства, комбинированного одним из видов альвеолопластики пятилетняя «выживаемость» составила 95,1%, а десятилетняя – 90,2%. Эти данные соотносятся с данными других авторов за последние 10 лет, например В.Л. Параскевич (1997) – 92,5%, М. Davarpanah et al. (2001) – 94,3%. Выводы. 1. Анализ отдаленных результатов имплантации у больных с дефицитом костной ткани позволяет принимать более объективное решение относительно тактики лечения пациента для достижения устойчивого результата. 2. «Срок службы» имплантатов зависит от характера дефекта, характеристик имплантата, методики проведения альвеолопластики и соблюдения правил гигиены по уходу за дентальными имплантатами.

## Хирургическое лечение остеонекрозов лицевого черепа у лиц с зависимостью от дезоморфина и первтина

Басин Е.М., Медведев Ю.А., Коршунова А.В., Романова Т.К.

Кафедра госпитальной хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва

Остеонекрозы у лиц с наркотической зависимостью от дезоморфина и первтина являются тяжелым гнойно-воспалительным процессом в костях лицевого черепа. Высокое количество осложнений, длительность заболевания, отсутствие рентгенологических и клинических данных о способах и характерах лечения данной категории больных обуславливают разработку способов лечения и реабилитации пациентов с наркотической зависимостью от дезоморфина и первтина. Материал и методы. В период с 2007 по 2015 г. обследовано 185 наркозависимых больных, отмечавших в анамнезе употребление синтетического наркотического препарата дезоморфина и первтина, в ходе приготовления которого применялся красный фосфор. Длительность приема наркотического препарата составила от 2 месяцев



до 10 лет. При поступлении в клинику всем больным произведено клиническое, рентгенологическое, микробиологическое обследование по стандартной схеме. Результаты исследования и обсуждение. У 185 обследованных пациентов выявлен гепатит С. У 26 пациентов был поставлен диагноз ВИЧ-инфекции на различных стадиях. По данным клинической картины отмечалось обнажение костной ткани (185 наблюдений – 100%), развившемся после удаления зуба и сохраняющимся более 8 недель, наличие упорного гнойного отделяемого с ихорозным запахом, прогрессирование рецессии десны, отсутствием видимых элементов размягчения кости и грануляционной ткани, повышенная плотность костной ткани, отсутствие зон демаркации и увеличение сроков формирования секвестров, наличие патологических переломов челюстей (17 пациентов), массивные периостальные разрастания новообразованной костной ткани в местах присоединения надкостницы к костям лицевого скелета (с преимущественной локализацией в области нижней челюсти). Оперативное вмешательство на костном отделе лицевого скелета проводили в условиях общего обезболивания с предварительной катетеризацией центральных вен за 2–7 суток для нормализации объема циркулирующей крови, проведении антибактериальной, десенсибилизирующей, противовоспалительной, общеукрепляющей терапии. На нижней челюсти произведено 74 оперативных вмешательства: Резекция нижней челюсти с установкой сетчатого имплантата – 31, резекция нижней челюсти с установкой титановой или никелид титановой реконструктивной пластины – 12, резекция нижней челюсти с экзартикуляцией и установкой сетчатого имплантата – 14, блоковая резекция нижней челюсти – 8, эндопротезирование всей нижней челюсти – 1, удаление нижней челюсти – 8 пациентов. На верхней челюсти 63 оперативных вмешательства – резекция верхней челюсти внутриворотным доступом – 28, резекция верхней челюсти доступом по Кохеру-Веберу – 17, резекция верхней челюсти с использованием фасциально-височного лоскута – 9, устранение орантрального соустья – 6, секвестр и некрэтомии – 3. Выводы. У пациентов с наркотической зависимостью от дезоморфина и первитина после проведения комплексного лечения гнойно-некротических процессов в костях лицевого черепа возможно устранение дефектов нижней челюсти с использованием конструкций из никелид титана, устранение орантральных сообщений при помощи фасциально-височных лоскутов.

## ИННОВАЦИОННЫЕ ПОДХОДЫ И ТЕХНОЛОГИИ ДЛЯ БИОМЕДИЦИНСКИХ ПРИЛОЖЕНИЙ В ЛЕЧЕНИИ ПАТОЛОГИИ ГОЛОВЫ И ШЕИ

### Physical Fields and Radiation of the Human Body: New Methods for Noninvasive Medical Diagnosis

Y. Gulyaev

Kotelnikov Institute of Radio Engineering and Electronics RAS gulyaev@cplire.ru

Человеческий организм – это динамическая самоуправляемая система, стабильность которой (гомеостаз) обеспечена одновременным функционированием распределенных физиологических систем нейрорегуляции, обращения крови, метаболизма и др.

Непрерывное функционирование всех систем поддержки жизни отражается в реальном времени с одной стороны в сложной картине физических полей и излучений, исходящих из человеческого организма, и с другой стороны в параметрических изменениях естественных фоновых полей и излучений, которые обычно окружают человека. Точные измерения и динамическое картирование этих полей, излучений и изменений фона дают возможность развития новых методов неинвазивной медицинской диагностики – важной компоненты профилактической медицины. В докладе приводятся описание экспериментального оборудования для таких измерений и примеры диагностики.

The human body is a dynamic self-governing system whose stability (homeostasis) provided by simultaneous operation of distributed physiological systems for neuroregulation, blood circulation, metabolism, etc. Continuous operation of all life support systems is reflected in real time on one side in the complex picture of the physical fields and radiation emitted by the human body, and on the other side in the parametric changes of natural background fields and radiation, that normally surround a person. Precise measurements and dynamic mapping of these fields, radiation and changes of the background field give the possibilities for development of new methods for non-invasive medical diagnostics that is an important component of preventive medicine. Description of the experimental equipment for precise measurements and medical diagnosis examples are presented in the report.

References. 1. Y. Gulyaev, A New Electrical Impedance Technologies in Medicine, Biomedical Radioelectronics, 2013, V1, pp. 6-8. 2. Yu.V. Gulyaev, A.V. Korjnevsky,

T.S. Tuykin and V.A. Cherepenin "Visualizing electrically conducting media by electric field tomography", Journal of Communication Technology and Electronics, v. 55, No 9, pp 1062-1069, 2010. 3. Y.V. Gulyaev and co-authors, Luminescence Neoplastic Disease Diagnosis Device, Russian Federation Patent No 2483678. 4. Y.V. Gulyaev, A.V. Korjnevsky, S.A. Sapetsky, O.V. Trokhanova, T.S. Tuykin and V.A. Cherepenin, "Diagnostic personal apparatus", Russian Federation Patent No 117791. 5. Y.V. Gulyaev, A.V. Korjnevsky, S.A. Sapetsky, O.V. Trokhanova, T.S. Tuykin and V.A. Cherepenin, "Electrical impedance tomograph", Russian Federation Patent No 109394.

### Соматическая оксиметрия: мониторинг после микрохирургической трансплантации лоскутов

Добродеев А.С., Неробеев А.И., Мальхина И.Ф.

ЦНИИС и ЧЛХ, РМАПО (кафедра пластической и челюстно-лицевой хирургии)

Своевременное выявление нарушений кровоснабжения микрохирургически пересаженных лоскутов увеличивает вероятность удачного исхода. Тканевая оксиметрия, основа которой – колюнофракрасная спектроскопия, является неинвазивным методом с высокой чувствительностью и специфичностью. Из-за технических особенностей различных аппаратов и широких диапазонов индивидуальной нормы существует сложность в интерпретации получаемых данных. Цель исследования. Изучить значений тканевой оксиметрии (rSO<sub>2</sub>) на основе модели временной артериальной и венозной окклюзии в группе здоровых добровольцев и изучение особенностей использования тканевой оксиметрии с помощью прибора INVOS 5100C в группе пациентов с лоскутами, пересаженными в область головы и шеи. Материал и методы исследования. У 50 взрослых добровольцев моделировали временную артериальную и венозную окклюзию верхней конечности и измеряли тканевую оксигенацию в ишемизированной верхней трети предплечья в проекции плечелучевой мышцы. В группе 50 пациентов с 51 свободным лоскутом при реконструкции области головы и шеи один из датчиков фиксировали над лоскутом, второй в контралатеральной области. Время исследования – первые 72 часа. Статистическое сравнение данных провели с помощью тестов Фридмана и Вилкоксона. Результаты. Средние значения rSO<sub>2</sub> при полной и изолированной венозной окклюзии 26,4±11,8% и 43,3±12,3% соответственно. Снижение оксигенации было значительным уже через 3 минуты после начала окклюзии в сравнении с исходными уровнями (70,1±7,8%). При экспертной оценке и статистической обработке в качестве критического маркера, показывающего свершившееся нарушение перфузии, принято снижение показателя rSO<sub>2</sub> на 31%. Различия в оксигенации между артериальной и венозной окклюзией оказались статистически значимыми (p<0,001). В группе исследованных лоскутов 6 подверглись некрозу в результате артериального и венозного тромбозов (2 и 4 случая соответственно). У 6 пациентов осложнения были предотвращены благодаря раннему выявлению сосудистых нарушений методом тканевой оксиметрии. Нарушения перфузии лоскутов были выявлены до развития клинических проявлений. Проведено 5 ревизий, 4 из которых завершились успешно. Заключение. Тканевая оксиметрия – чувствительный надежный метод, позволяющий дифференцировать артериальный и венозный характер нарушений перфузии. Возможности методики ограничены при формировании гематом и чрезмерном отеке лоскута. Данные измерений необходимо интерпретировать на основе динамики их изменений, сравнения с контралатеральной стороной и абсолютных значений.

### Определение хирургических доступов к различным порциям жировой клетчатки орбиты

Борзенко С.А., Гущина М.Б., Афанасьева Д.С.

ФГБУ МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова Минздрава России, Москва, Россия

Цель. Определить хирургические доступы к различным порциям орбитальной жировой клетчатки и возможный объем материала для изучения и использования в регенеративной медицине и реконструктивно-пластической хирургии. Материал и методы. Проводили различные пластические хирургические вмешательства в области орбиты, включая удаление глазного яблока, по показаниям и согласно общепринятым методикам. В ходе операций анализировали возможность доступа к различным порциям орбитального жира и допустимый объем его резекции. В процессе плановых операций (блефаропластика, резекция леватора, висцерация, энуклеация) резецировали орбитальную жировую ткань в объеме от 0,3 мл до 0,5 мл для последующего выделения фракции стволовых клеток.

Для контроля возможного негативного функционального и косметического эффекта в результате резекции жировой ткани стандартное офтальмологическое исследование дополнили экзофтальмометрией до и после операции. Результаты. Определены операции, в ходе которых возможен доступ к различным порциям орбитальной жировой клетчатки. При блефаропластике верхних век и резекции леватора возможен забор жировой клетчатки в верхнем медиальном (между сухожилием верхней косой мышцы и медиальной связкой), верхнем среднем (между краем орбиты и верхней поверхностью мышцы мышцы, поднимающей верхнее веко) и верхнем латеральном (латеральнее места прикрепления верхней прямой мышцы глазного яблока) пространствах. При блефаропластике нижних век доступна орбитальная жировая клетчатка в нижнем медиальном (между медиальной связкой глаза и началом нижней косой мышцы), нижнем среднем (между нижней косой мышцей глаза и дном орбиты) и нижнем наружном (между наружной щечной связкой и фасци-

альной растяжкой нижней прямой мышцы, идущей к наружной связке век) пространствах. Ретробульбарный жир вершины мышечной воронки хорошо доступен при энвисцеронуклеации и энуклеации. При всех перечисленных операциях, по данным стандартного офтальмологического обследования и экзофтальмометрии, возможна резекция жировой ткани в суммарном объеме до 0,5 мл без развития асимметрии и других негативных последствий для органа зрения. Из всех резецированных фрагментов орбитальной жировой клетчатки удалось выделить фракцию стволовых клеток. Выводы. При косметической блефаропластике, резекции леватора, энуклеации, энвисцеронуклеации возможен доступ ко всем порциям орбитальной жировой клетчатки. Резекция любой порции орбитального жира в объеме 0,3–0,5 мл позволяет выделить стволовые клетки и не сопровождается развитием негативных функционально-эстетических последствий для пациентов.

### Прогнозирование типов рубцевания послеоперационной раны в зависимости от состояния поверхностной микроциркуляции

Степанкина Е.С., Бармин Е.В.

Отделение микрохирургии РНЦХ, Москва

Изучали изменения поверхностной микроциркуляции в различных зонах головы, лица, шеи непосредственно перед реконструктивным хирургическим вмешательством. Использовали лазерную доплерофлоуметрию (аппарат ЛАКК-ОП производства «Лазма» РФ). Оперативные вмешательства заключались в иссечении тканей с последующим замещением дефекта ротируемым лоскутом. Изучали изменение микроциркуляции в краях раны во время операции. Определили достоверную зависимость изменения кровотока в краях операционной раны в зависимости от длительности операции. Изучали состояние микроциркуляции непосредственно в кожного лоскуте и в его основании. Определили зависимость кровотока в краях лоскута в зависимости от состояния кровоснабжения его основания. После окончания основного этапа операции изучали изменение микроциркуляции в краях раны в зависимости от натяжения краев.

Проведено 22 комплексных исследования микроциркуляции на различных этапах хирургического вмешательства. Базовый уровень микроциркуляции на лице ставил  $12,2 \pm 2,7$  п.е. на шее –  $10,8 \pm 1,75$  п.е. (п.е. – перфузионная единица). Начальные этапы снижения микроциркуляции наблюдались с 3-го часа операции. Перед ушиванием операционной раны определяли степень «критической ишемии» в зависимости от натяжения краев раны. За уровень «критической ишемии» принимали уровень двойного снижения базового кровотока. Если для сведения краев раны требовалось усилие, приводящее к критическому уменьшению микроциркуляции, то проводили дополнительную мобилизацию краев раны с учетом восстановления микроциркуляции в краях до пределов базового уровня. В раннем послеоперационном периоде (до 6 месяцев) отмечено обычное заживление раны, признаков келоидных и гипертрофических изменений не отмечено. Таким образом, полученные предварительные результаты по изучению микроциркуляции краев раны в процессе оперативного вмешательства позволяют планировать неосложненное рубцевание в раннем послеоперационном периоде. В процессе изучения отдаленных результатов и расширении зон исследований микроциркуляции планируется получить более точные результаты, позволяющие прогнозировать патологическое рубцевание и наметить пути профилактики подобных осложнений.

### Перспективы пептидной регуляции заживления операционных ран

Степанкина Е.С., Бармин Е.В., Акимов Р.Н., Пичугина Н.В.

Отделение микрохирургии РНЦХ

Изучали воздействие лекарственных препаратов – пептидов, разрешенных в Российской Федерации для клинического использования. В эксперименте исследовали реакцию глубоких слоев кожи на введение пептидов и гиалуриновой кислоты непосредственно после введения и через 2 недели после двукратного введения препаратов. При гистологическом исследовании после введения гиалуриновой кислоты отмечалось заполнение межлесточного матрикса, изменений со стороны коллагеновых структур отмечено не было. После введения пептидов отмечено выраженное объемное увеличение зоны коллагеновых структур. При гистохимическом исследовании на проколлаген отмечено увеличение количества коллагена на 64% по сравнению с контролем (физиологический раствор) и гиалуриновой кислотой. Данный положительный эффект стимуляции роста коллагена использовали в клинической практике. Для этого, предварительно, за 2 недели до операции внутривенно вводили пептиды в зону планируемого разреза. Положительный эффект наблюдали уже на 7–9-е сутки к сроку снятия кожных швов. Результаты прослежены в сроки до 8 месяцев. Отмечено достоверное различие в заживлении послеоперационных кожных ран после предварительного введения пептидов и после стандартного ушивания каждой раны. В настоящее время проводим анализ состояния микроциркуляции в коже в контроле и после введения пептидов в различные сроки после операции. Пептидная регуляция заживления послеоперационных ран на начальных этапах исследования позволяет улучшить процесс заживления и, возможно, провести профилактику патологического рубцевания.

### Реакция клеточной культуры фибробластов на конструкционные стоматологические материалы

Узунян Н.А., Гришков М.С., Жаров А.В., Повстянко Ю.А., Бежижева Л.Р.

ФГБОУ ДПО Институт повышения квалификации ФМБА России

В связи с развитием технологии безметаллового протезирования и CAD/CAM фрезерования зубных и челюстно-лицевых протезов актуальны исследования по сопоставлению биосовместимости современных конструкций несъемных протезов. Материал и методы. Исследование биосовместимости конструкционных материалов проведено в клеточной культуре нормальных клеток фибробластов эмбриона человека (ФЭЧ) с использованием МТТ-теста. Изучены образцы металлокерамики на фрезерованном или литом хромкобальтовом каркасе, прессованной керамики и на оксидциркониевом каркасе. Биосовместимость и ростовая активность фибробластов оценивались по оптической плотности культуры клеток с последующим вычислением коэффициента К как производное результатов в опыте и контроле. Результаты. Несмотря на результаты, близкие к контрольным показателям культуры фибробластов без присутствия материала, все исследуемые материалы имеют достоверные отличия от контроля. Коэффициент пролиферации клеток по оптической плотности клеточной культуры в опыте по биосовместимости для металлокерамики на литом каркасе составлял 0,89, на фрезерованном 0,94, для керамики на оксидциркониевом каркасе 0,85, для прессованной керамики 0,82. В опыте по ростовой активности коэффициент пролиферации тех же материалов составлял 0,91, 1,00, 1,05, 0,83. Необходимо отметить сопоставимые показатели для образцов керамики на оксидциркониевом и фрезерованном хромкобальтовом каркасах (К соответственно 0,95 и 0,97); небольшое, но достоверное отличие отмечено для образцов керамики на литом хромкобальтовом каркасе (К 0,90) и для прессованной керамики (К 0,83). Имеет значение слой конструкционного образца, обращенный в экспериментальной плашке непосредственно к клеточной культуре. При изучении биосовместимости металлокерамики на литом хромкобальтовом каркасе К пролиферации керамической облицовки 0,89, каркаса – 1,06; металлокерамики на фрезерованном хромкобальтовом каркасе – соответственно 0,94 и 1,14. При изучении ростовой активности ФЭЧ указанные показатели составляют 1,15 и 0,91; 1,11 и 1,00. По-видимому, хромкобальт обладает стимулирующим воздействием на ФЭЧ в опыте по биосовместимости; на ростовую активность фибробластов фрезерованный сплав не влияет, а литой – тормозит. Керамика не имеет достоверных различий по биосовместимости в каркасах из литого хромкобальта или оксида циркония, на каркасе из фрезерованного хромкобальта биосовместимость керамики выше; биосовместимость прессованной керамики незначительно ниже керамики на металлических и оксидциркониевых каркасах. По влиянию на ростовую активность каркасные керамики не отличаются, прессованная имеет несколько худшие показатели. Выводы. Конструкционные стоматологические материалы в культуре фибробластов проявляют разную степень биосовместимости и влияния на ростовую активность клеток; она более выражена у керамики на циркониевых или фрезерованных хромкобальтовых каркасах и менее – у керамики на литых хромкобальтовых каркасах и у прессованной керамики.

### Возможности улучшения заживления послеоперационных ран при лечении опухолей головы и шеи

И.Л. Киселев, В.В. Хвостовой, Ю.С. Ворона, В.Е. Романищев

Курск, Россия

Целью исследования стала оценка эффективности применения мембран тромбоцитарного концентрата, или аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами (ПОТ) для направленной регенерации тканей в области глоточного шва. Материал и методы. Под наблюдением находились 204 пациента – 194 мужчины и 10 женщин. Средний возраст составил 56,8 года. По локализации опухоли больные разделились следующим образом: рак гортани (n=117), рак гортаноглотки (n=23), рак ротоглотки (n=9), рак полости рта (n=50) и рак щитовидной железы с прорастанием в гортань (n=5). Всем больным выполнено хирургическое вмешательство на разных этапах комбинированного или комплексного лечения или в самостоятельном варианте. При опухолях орофарингеальной зоны проводились расширенно-комбинированные операции с резекцией нескольких смежных органов и одномоментной шейной лимфодиссекцией. При раке гортани – ларингэктомия в самостоятельном, расширенном, комбинированном или расширенно-комбинированном варианте, при раке щитовидной железы с прорастанием гортани и шейного отдела трахеи – тиреоидэктомия с ларингэктомией, резекцией шейного отдела трахеи в сочетании с шейной лимфодиссекцией. Ушивание послеоперационных дефектов полости рта, глотки и пищевода проводилось способами, разработанными в нашей клинике. Для получения ПОТ проводился забор крови из локтевой вены пациента непосредственно перед хирургическим вмешательством в количестве, адекватном объему, требующемуся для операции. Применялась средняя фракция из пробирки (белесоватый желеобразный сгусток), которая равномерно сдавливалась в стерильной марлевой салфетке до получения мембраны. Результаты и обсуждение. Эффективность предлагаемой методики оценивали по характеру заживления послеоперационной раны. Больные были разделены на две группы. Контрольную группу составили 101, исследуемую – 103 человека. Пациентам обеих групп послеоперационные дефекты ушивались предложенными способами, в исследуемой – линия глоточного шва дополнительно укрывалась мембранами ПОТ. Группы пациентов были сопоставимы по сравниваемым критериям (возраст, пол, объем и длительность операции, интраоперационная кровопотеря, распространенность опухолевой патологии, предоперационное лечение). При возникновении

послеоперационных свищей проведенные консервативные мероприятия привели к полному заживлению раны у девяти пациентов из 17 (52,9%) контрольной группы, имевших кожно-глоточные свищи, в исследуемой группе – у 10 из 13 больных, что составило 76,9%. Всем пациентам, имевшим послеоперационные дефекты более 5 мм, потребовалось выполнение отсроченной реконструкции. Таким образом, проведение реконструктивно-восстановительных операций по поводу стойких сквозных дефектов потребовалось 24 пациентом группы контроля и 9 – опытной. Также в сравниваемых группах отличались сроки полного заживления ран. Среди пациентов, где применялись мембраны ПОТ, этот период составил 38,2±6,8 сут., а в группе сравнения – 54,6±7,3 сут. Удалось добиться и сокращения сроков пребывания больного в стационаре на 5 суток. Выявлено достоверное влияние на процесс заживления предоперационной лучевой или химиолучевой терапии ( $p=0,009$ ) и использования мембран аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами ( $p=0,03$ ). Выводы. Таким образом, применение мембран ПОТ при выполнении операций на гортани, глотке и полости рта позволило достичь: уменьшения количества местных осложнений, связанных с несостоятельностью шва глотки, в 1,5 раза (с 42,6% в контрольной группе до 27,2% в опытной); восстановления естественного способа приема пищи у 94 пациентов опытной группы (91,2%) и у 77 – в контрольной (76,2%); сокращения длительности госпитализации на 5 суток. Применение мембран ПОТ позволяет моделировать заживление послеоперационных ран, повышая стабильность швов. Это сопровождается уменьшением количества кожно-глоточных фистул и орофарингостом.

### Биоинспирированные функционально-ориентированные композиционные материалы, адаптированные для 3D-принтинга для замещения костно-хрящевых дефектов

Сергеева Н.С.<sup>1,2</sup>, Баринова С.М.<sup>3</sup>, Комлев В.С.<sup>3</sup>, Путляев А.И.<sup>4</sup>, Свиридова И.К.<sup>1</sup>, Кирсанова В.А.<sup>1</sup>, Ахмедова С.А.<sup>1</sup>, Федотов А.Ю.<sup>3</sup>, Кувшинова Е.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ ФМИЦ им.П.А. Герцена МЗ РФ; <sup>2</sup>ФБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; <sup>3</sup>ИМЕТ им. А.А. Байкова РАН; <sup>4</sup>ФГБОУ ВПО МГУ им. М.В. Ломоносова, факультет наук о материалах.

Сравнительные исследования физико-химических свойств кальций-фосфатных керамических материалов и скелета кораллов позволили выявить ряд критических свойств, ответственных за выраженные остеозамещающие потенции натуральных материалов, обеспечивающие органотипическое восстановление костной ткани в зоне дефекта. Одним из реальных путей придать эти свойства (в частности, фракционную поверхность, взаимосвязанные поры с шероховатыми стенками, прочность) является 3D-печать конструкций для имплантации из керамических и композиционных материалов и обогащение конструкций остеогенными предшественниками. Цель работы. Разработка биоинспирированных наноструктурных функционально-ориентированных материалов, адаптированных к технологии прототипирования. Материал и методы. Керамической основой для 3D-печати были нанопорошки трикальцийфосфата  $\beta$ -модификации ( $\beta$ -ТКФ – факультет наук о материалах МГУ) и карбонатгидроксиапатита (КГА – ИМЕТ РАН); органической составляющей – природный полисахарид альгинат. Композиционный материал на основе КГА и альгината получали путем их симбатного прототипирования, что обеспечило *in situ* синтез неорганических частиц на поверхности полимера. Исследованы прочностные, фазовые характеристики конструкций, их микроструктура и способы обогащения их клетками различного происхождения *in vitro*. Результаты. Разработана технология изготовления керамических и композиционных материалов, адаптированная к 3D-печати. Исследованы процессы формирования микроструктуры композиционных материалов в широком диапазоне составов на основе полисахарид-фосфаты кальция. Показана зависимость прочностных характеристик конструкций от температуры охлаждения и концентрации полисахарида. Изучено поведение композитов (растворимость/стабильность/набор массы) композитов в кислом, нейтральном и щелочном буферах как моделей возможных изменений в pH в костном дефекте на этапах его регенерации. Разработаны варианты наложения клеток на 3D-конструкции, обеспечивающие их равномерное заселение в сроки до 7 дней. Исследована цитосовместимость конструкций *in vitro* и способность поддерживать пролиферацию клеточных культур. Выводы. Отработана технология изготовления керамических и композиционных материалов и конструкций на их основе путем 3D-печати с последующим обогащением их клетками – как этап, позволяющий перейти к их испытаниям *in vivo* в целях замещения костно-хрящевых дефектов сложной конфигурации.

### Использование скаффолдов для тканевой инженерии костных структур с помощью 3D-printing

Решетов И.В.<sup>1</sup>, Зелянина А.С.<sup>1</sup>, Попов В.К.<sup>2</sup>, Харькова Н.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Первый МГМУ им Сеченова, Москва; <sup>2</sup>Институт проблем лазерных и информационных технологий РАН, г. Троицк, МО

Цели и задачи. Выработать алгоритм реконструкции костных структур с использованием современных материалов и методов с помощью 3D-printing. Материалы и методы. Скаффолды – каркас, выполняющий опорную функцию для населяемых клеточных структур. Скаффолды используются как «промежуточная фаза» имплантации. Использование синтетических скаффолдов для замещения костного дефекта не является постоянной заменой костной ткани. Этот способ тканевой инженерии должен обладать стимулирующим свойством роста клеток и позволять формировать костную ткань, с учетом необходимой реконструкции. Идеальный синтетический скаффолд должен обладать биомиметическими свойствами на поверхности конструкций, иметь достаточный размер пор для врастания костных клеток, сосудов и нервов и являться

биоразлагаемой структурой с заложенной деградацией. Дополнительно, скаффолд должен обладать способностью поддерживать структуру независимо от изменений окружающей среды. Нами были рассмотрены и проанализированы керамические скаффолды. Они обладают сходством с натуральной костью по химическому и кристаллическому составу. Керамические скаффолды способны к остеоиндуктивным и остеокондуктивным свойствам, что создает великолепную взаимосвязь при определенных условиях. Также керамические скаффолды имеют биологическую активность: всегда поддерживают дифференциацию и пролиферацию клеток кости. Гидроксиапатит является одним из первых керамических материалов, созданных для тканевой инженерии с помощью 3D-printing. Ему присущи остеоиндуктивные свойства и достаточная пористость, но, к сожалению, он не обладает такими важными свойствами как механическая прочность и биodeградация. Кальций фосфат все чаще используется в тканевой инженерии благодаря своим великолепным свойствам: биоактивность, биосовместимость, остеоиндуктивность и сходством с минеральным составом костной ткани. Однако кальций фосфат показал низкие механические свойства (прочность, эластичность) и т.д.) и длительное время его изготовления. Три-кальций фосфат – один из перспективных керамических скаффолдов, благодаря наличию совокупности свойств: биосовместимости, остеопроводимости и остеоиндуктивности, биodeградации. Три-кальций фосфат содержит приблизительно 39% кальция и 20% фосфора по весу, что сопоставимо с естественными пропорциями костной ткани. Недостатком данного скаффолда являются физико-химические свойства, влияющие на механическую нестабильность структуры. Выводы. Применение синтетических костных скаффолдов устранил проблемы дефицита донорского трансплантата, иммунного отторжения и передачи патогенов.

### Цитокиновый профиль и возможности его коррекции при хроническом генерализованном пародонтите

Сашкина Т.И., Порядин Г.В., Фасхутдинов Д.К., Агаев Р.Р., Салдузова И.В., Соколова С.И.

РНИМУ им Н.И. Пирогова

В основе поражения тканей пародонта лежит воспалительно-дистрофический процесс, характер и интенсивность которого определяется регуляторными молекулами-цитокинами. Они, синтезируясь локально, действуют на клетки-участники патологического процесса, являясь регуляторными молекулами, позволяют определить уровень функционального напряжения при патологии, и чем выше уровень их, тем больше альтернативный потенциал тканей. Цель исследования: изучить цитокиновый профиль у больных хроническим генерализованным пародонтитом (ХГП) в динамике лечения. Задачи. Определить концентрацию про- и противовоспалительных цитокинов до и после традиционного и комплексного лечения у больных ХГП в ротовой жидкости и сыворотке крови. Оценить эффективность применения иммуномодулятора для коррекции цитокинового профиля пациентов с ХГП. Методы. Про- и противовоспалительные цитокины ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ТНФ- $\alpha$ , ТФР- $\beta$ , ИНФ- $\gamma$  определяли в ротовой жидкости и сыворотке крови 44 пациентов с ХГП (19 мужчин и 23 женщины) в возрасте от 37 до 55 лет методом иммуноферментного анализа. Контрольная группа состояла из добровольцев с интактным пародонтом. Результаты. Показано, что в ротовой жидкости добровольцев с интактным пародонтом не определяются ТНФ- $\alpha$ , ИНФ- $\gamma$ . Концентрация ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-8, ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-6 в сыворотке крови ниже, чем в ротовой жидкости. Цитокиновый профиль пациентов с ХГП значительно отличался от добровольцев с интактным пародонтом. Из восьми определяемых цитокинов в ротовой жидкости концентрация шести ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-8, ТНФ- $\alpha$ , ИЛ-4, ТФР- $\beta$ , ИЛ-6 достоверно отличалась от таковой в ротовой жидкости добровольцев. Уровни ИНФ- $\gamma$  и ИЛ-10 не отличались.

После традиционного лечения снизилась концентрация ИЛ-8 не достоверно, а ИНФ- $\gamma$  – достоверно. Комплексное лечение, включающее иммуномодулятор полиоксидонил, приводило к достоверному снижению провоспалительного цитокина ИЛ-8 и достоверному повышению противовоспалительных цитокинов ИЛ-4 и ТФР- $\beta$  ( $p<0,0001$  и  $p<0,048$ ). Изменения концентрации цитокинов в сыворотке крови добровольцев и больных ХГП менее выражены, чем в ротовой жидкости. Системный цитокиновый профиль в сыворотке крови больных с ХГП отличался от добровольцев, что свидетельствует о нарушении барьерной функции слизистой оболочки пародонта. Выводы. У больных ХГП происходит разнонаправленные изменения цитокинового профиля в ротовой жидкости и сыворотке периферической крови, то есть при ХГП определяется, высокий уровень функциональных напряжений, вовлечение многих регуляторных механизмов в воспалительный процесс, что объясняет большие трудности в лечении данной патологии. Комплексная терапия повышает эффективность лечения ХГП: получили достоверные результаты в отношении про- и противовоспалительных цитокинов. ИЛ-8 в ротовой жидкости пациентов снижался, а ИЛ-4 и ТФР- $\beta$  повышались.

### Устранение дефектов челюстей с технологиями быстрого прототипирования

Гапонов М.Е., Решетов И.В.

Кафедра пластической хирургии, ПМГМУ им. И.М. Сеченова

В последние годы в нашей стране отмечается увеличение потребности в специализированной помощи при устранении протяженных дефектов костей лицевого скелета. Связано это прежде всего с увеличением числа случаев онкологических заболеваний травм и ранений челюстно-лицевой области. На сегодняшний день до

конца не определено, какие существующие при поражении ЧЛО методики и техники реконструкции верхней челюсти являются «золотым стандартом». В связи с этим целесообразно проведение исследования, посвященного целенаправленному изучению возможностей устранения протяженных дефектов костей лицевого скелета с помощью композиции на основе брусита и гидроксиапатита, совмещенной с технологией быстрого пототипирования на основе лазерных инфомационных технологий. В рамках исследования необходимо решить следующие задачи: разработать технологию получения прототипа; усовершенствовать методики хирургического лечения пациентов с протяженными дефектами костей лицевого черепа; разработать алгоритм применения композита брусита и гидроксиапатита на моделях лицевого черепа. Исследование состоит из экспериментальной и клинической частей. Таким образом, композиция остеотропных материалов и информационных лазерных технологий позволяет оптимизировать временно-постоянную реконструкцию протяженных дефектов нижней челюсти.

### Процессы минерализации костной ткани и морфоструктура поверхности бедренных костей лабораторных белых крыс под воздействием ненаркотического аналога «первитина» суррогатного изготовления – «Винт»

Мостовой С.О.<sup>1</sup>, Морозова М.Н.<sup>1</sup>, Шульгин В.Ф.<sup>2</sup>, Максимова Е. М.<sup>2</sup>, Наухачкий И. А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО КФУ им. В.И. Вернадского; кафедра стоматологии и ортодонтии;

<sup>2</sup>Кафедра физики твердого тела

В последние годы заметно возросло число обращений в челюстно-лицевые отделения стационаров пациентов с нетипичными формами воспалительных заболеваний челюстей. Имеются исследования, связывающие этиологию данного заболевания с предварительным аминифосфонатным насыщением костной структуры, которое возникает при приеме «первитина» суррогатного изготовления – «Винт». Целью настоящего исследования является изучение степени кристалличности гидроксиапатита и особенности состояния морфоструктуры наружной и внутренней поверхности проксимального отдела диафиза бедренной кости беспородных белых крыс при воздействии ненаркотического аналога психостимулятора суррогатного производства «Винт», имеющего аминифосфонатную природу. Методы. Эксперимент поставлен на 30 лабораторных белых крысах. Животные были разделены на 3 группы по 10 животных в каждой, 1 контрольную и две экспериментальные. Животным экспериментальных групп в течение трех месяцев производилось введение препарата аминифосфонатной группы «Памиред» и аналога психостимулятора суррогатного производства «Винт» в дозах 63 мг/кг. Исследовалась наружная и внутренняя поверхность проксимального отдела диафиза бедренных костей с помощью растровой электронной микроскопии. Оценивалась степень кристалличности минеральной составляющей исследуемых образцов с помощью метода рентгенофазового анализа. У группы животных, получавших препарат «Памиред», определяется значительная минерализация коллагенового матрикса. В результате отмечается сужение пластинки роста, уменьшение размеров *fovea nutriticia*, и устьевых ответвлений фолькмановских каналов. На дифрактограммах определяется увеличение межплоскостных расстояний по сравнению с дифрактограммами контрольной группы. У животных получавших ненаркотический аналог суррогатного психотропного вещества «Винт», отмечается еще более высокая интенсивность отложения минерального компонента, что приводит к фрагментированию пластинки роста. *Fovea nutriticia* не только уменьшаются в размерах, но и отмечается частичная облитерация устьевых ответвлений каналов Фолькмана. Следует отметить некоторую дисперсность откладывающегося минерального компонента, как визуально так и на дифрактограммах в виде уплотнения пиков в области малых углов от 100 до 250. Выводы. Ненаркотический аналог психостимулятора кустарного производства «Винт» обладает более высоким фармакологическими свойствами, что объясняет быстрое возникновение аминифосфонатных остеонекрозов нижних челюстей у лиц с наркотической зависимостью, принимающих данный препарат.

### Длительная иммобилизация мягких тканей области операционного разреза как метод профилактики образования грубых рубцов в отдаленном послеоперационном периоде

Решетов И.В., Семенова О.В.

Кафедра пластической хирургии, ПМГМУ им. И.М. Сеченова

Известные консервативные методы профилактики грубых послеоперационных рубцов (использование хирургического пластыря или адгезивных клеев, ношение компрессионного белья, вынужденное положение больного, использование силиконосодержащих гелей и пластин) требуют длительного времени для достижения эффе́кта, значительно снижают комфорт послеоперационного больного, не гарантируя образования малозаметного рубца. Хирургические пособия до настоящего времени предполагают только ушивание кожи в условиях отсутствия ее натяжения и стабильную фиксацию мышечных и фасциальных структур между собой или к надкостнице для снятия натяжения с кожно-жировых лоскутов и пр. Не решен вопрос о методике наложения швов на кожно-жировую клетчатку, т.к. либо инициируется липонекроз в кольце шва, либо не создается необходимый уровень фиксации тканей. Непрерывный съемный шов подкожно-жировой клетчатки с выводом концов нити на кожу используют редко ввиду достаточно высокого

риска инфицирования в послеоперационном периоде или в момент извлечения шва. Кроме того, указанный метод фиксации жировой ткани предполагает снятие вместе с кожным швом, когда рубца как такового еще нет. В настоящее время углубленно изучается строение и физиология кожно-жирового лоскута, разрабатываются более совершенные шовные материалы. Цель работы: методики и разработки последнего времени были объединены в экспериментальной работе нашего отделения, заключающейся в создании комфортной для пациента иммобилизации области операционного разреза путем создания кожно-жировой складки, включающей область операционной раны. Материалы и методы: складка создавалась за счет наложения на уровне подкожно-жировой клетчатки и/или поверхностной фасции непрерывного горизонтального матрачного шва с использованием длительно рассасывающейся нити с насечками. Кожа в области операционного разреза ушивается косметическим швом монофиламентной нитью 5/0 или 6/0. В послеоперационном периоде на первые сутки проводят осмотр раны, на 4-е – перевязку с раствором антисептиков, на 5–7-е сутки рана заживает первичным натяжением, асептическая наклейка снимается. На протяжении 6 месяцев послеоперационного периода рекомендуется избегать травматизации и инсоляции области рубца. Результаты и выводы: в ходе проведенной работы удалось максимально снизить натяжение в области кожного разреза в целом, и в частности применять максимально тонкие нити для сведения краев кожи.

### Биодеградация и микробная колонизация конструкционных стоматологических материалов

Олесова В.Н., Юффа Е.П., Диденко Л.В., Лесняк А.В., Авантилов Г.А.

ФГБОУ ДПО Институт повышения квалификации ФМБА России

В условиях экологического прессинга на организм современного человека увеличивается интерес к биоинертности реставрационных и конструкционных стоматологических материалов, поскольку они длительное время находятся в организме человека и подвергаются воздействию ротовой жидкости и механическим нагрузкам. Материал и методы. В эксперименте проведено электронно-микроскопическое изучение биодеградации и микробной колонизации прессованной керамики «IPS e.max Press» (Лихтенштейн) и светоотверждаемого композита «Estelite Sigma Quick» (Япония). В лаборатории анатомии микроорганизмов НИИ им. Н.Ф. Гамалеи проводилось инкубирование образцов указанных материалов в питательном LB бульоне с культурами микроорганизмов полости рта с последующим изучением в двулучевом сканирующем электронном микроскопе Quanta 200 3D (USA). Степень биообращения образцов использовалась программа Scandium 5.0. Результаты. Установлена существенная разница в микробной колонизации керамических и композитных образцов материалов. Уже на малых увеличениях (x55) видно образование налета на полированной поверхности композита. При больших увеличениях налет представлял собой сложную многокомпонентную биопленку. В участках, где регистрировалось скопления бактерий (микрорколоний и биопленок) выявлялись микроповреждения в виде трещин. При исследовании неполированной (шероховатой) поверхности композитных образцов после инкубации с микробиомом слюны видно, что вся поверхность достаточно равномерно покрыта биопленкой, состоящей из разных морфотипов микроорганизмов. После очистки поверхности от бактериального налета отчетливо проявились дефекты поверхности, которые ранее не определялись, поэтому можно считать, что возникновение этих дефектов связано с воздействием микроорганизмов на материал композита. После инкубации керамических образцов с культурами микроорганизмов на их гладкой и шероховатой поверхностях только в отдельных участках обнаружены одиночные адгезированные бактерии и биопленки. Следует отметить, что по сравнению с композитом количество биоматериала (бактерий и биопленок) на поверхности керамики было значительно меньше; большая часть поверхности была свободна от бактерий. После чистки гладкой поверхности керамических образцов бактерии не обнаруживались. Не были выявлены и дефекты поверхности после чистки. Измерение площади биообращения показало, что для керамики биообращение начинается с периферии образца (0,0% в центре и 2,3% по краю образца); для образцов композита биообращение не имеет различий по всей площади, то есть отмечается субтотальное биообращение всей поверхности композита (96,8% в центре и 92,5% по краю образца). Выводы. Таким образом, по сравнению с композитом керамика значительно меньше колонизируется микроорганизмами рта и устойчива к биодеградации.

### Medicine Feasibilities of Electrical Impedance Mammography

Y.V. Gulyaev, V.A. Cherepenin, A.V. Korzhenevskiy, O.V. Trokhanova, E.R. Pavlyukova

Kotel'nikov Institute of Radio Engineering and Electronics, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

In the report some recent advanced developments by Electromagnetic Tomography Research Group, Kotel'nikov Institute of Radio-Engineering and Electronics Russian Academy of Sciences (IRE RAS) for medicine applications will be presented. One of the actively developed by the Group directions is Electric Impedance Tomography, the approach enabling to visualize spatial distribution of electrical impedance (or conductivity) inside the object, such as human body, through the results of non-invasive electrical measurements. Each human body organ has personal electric characteristics which are defined by conductivity of the tissue, it forming, by properties intra- and extracellular fluids, by count and state of blood vessels. The certain tumors have their specific conductivity significantly different from conductivity rate of surrounding healthy tissue. One

of the advanced developments in this direction made by mentioned above Group is Multifrequency Electric impedance Mammograph (MEM), which carries out visualization of biological tissue spatial conductivity distribution pattern in several cross sections of a patient body and allows detecting such type tumors on obtained images as areas with abnormal values of conductivity. MEM application allows to detect breast tissue pathology as well as the pathologies of the other human body near-surface regions through the bio-tissue relative conductivity (ability to carry out an electric current) variation estimation in cross sections of the organs under examination at the different frequencies and to visualize the conductivity distribution pattern at the screen of the personal computer (PC). The main advantages of the electric impedance diagnostic approach are the following: absolute examination safety; high informational content due to considerable biological tissue conductivity correlation with tissue physiological status; small size of the equipment and easy of examination procedure. The electric impedance tomography approach developed by the IRE RAS specialists significantly expand opportunities of the doctors on different specialties in respect of tool diagnostics and could be adopted for a wide range of applications including specialized hospital departments and Health system clinics.

### **Перспективы развития электрокардиографии сверхвысокого разрешения**

Гуляев Ю.В., Зайченко К.В., Кузнецов Н.А., Черепенин В.А.

Институт радиотехники и электроники им. В.А. Котельникова РАН

Представлены современные тенденции развития методов электрокардиографии (ЭКГ). Описаны предпосылки появления и особенности метода электрокардиографии сверхвысокого разрешения (ЭКГ СВР), его место среди других современных ЭКГ-методов. Описаны возможности комплексирования метода ЭКГ СВР с методом магнитокардиографии. Сформулированы сегодняшние проблемы развития и перспективы использования и внедрения метода ЭКГ СВР, а также электрокардиографов и электрокардиомониторов на его основе.

The modern trends in the development of methods of electrocardiography (ECG), and describes the prerequisites for a particular method of high-resolution electrocardiography (ECG SVR), its place among other modern methods of the ECG. The capabilities aggregation method ECG SVR method magnetocardiography. Formulated today's problems and prospects of the development and implementation of the method of ECG SVR, as well as ECG and elektrokardiomonitorov based on it.

### **Analysis of Heart Rate Variability in Patients with Ventricular Arrhythmias**

A. Kuleshov, A. Zaretskiy, A. Ilyin, A. Poteryakhina, A. Poteryakhin

Radio Engineering and Cybernetics Dept, Moscow Institute of Physics and Technology

The method of heart rate variability (HRV) analysis, allowing to accumulate and identify rare and sudden changes in patient states with ventricular heart rhythm disorders, was externalized by creation of hardware-software complex (HSC) presented in this study. Main feature of this method is presence of special module in construction of the temporary pacemaker realizing diagnostic data passing for further HRV analysis. Observing module consists of an analog-digital converter (ADC), microcontroller and USB-port. HSC is presented by the signal processing module (analysing nerve cells spikes in the heart's ventricle). The purpose of the study is an assessment of HRV in the pathology of the ventricular activity. So electrical activity of right ventricle was analysed in considering study. This study presents the implementation of HRV analysis methods of signals received from the ECG of patients with ventricular heart rhythm disorders, and give meaningful graphical interpretation of the results. HRV analysis was carried out with using of time-domain method (the method of statistical analysis). The results of cardiorythmography, the correlation rhythmogram (cardioscatter plot) and HRV in the time domain by means of numerical statistical (estimating square root of the dispersion and square root of the mean squared differences of successive RR interval durations) and graphical methods were analyzed in our study.

### **Assessment of the Biomechanical Condition of the Coronary Arteries of Patients with Ventricular Ischemic Pathologies**

A. Zaretskiy, A. Kuleshov, A. Ilyin, A. Poteryakhina, A. Poteryakhin

Radio Engineering and Cybernetics Dept, Moscow Institute of Physics and Technology

According to ambulatory Holter ECG monitoring at the time of sudden unexpected death usually due to ventricular fibrillation which caused by ventricular arrhythmias (approximately 80% of cases) and rarely bradyarrhythmias, turning to asystolia of the heart. A rare mechanism of sudden cardiac circulation is electromechanical dissociation of the heart. Exact recognition mechanism of circulatory arrest is essential in providing emergency resuscitative care for such patients. Patients resuscitated after ventricular fibrillation are the most endangered category in relation to the possible opportunities for sudden arrhythmic death. Fibrillation occurring outside of acute myocardial infarction is the most dangerous. The opinions regarding the prognostic significance of ventricular fibrillation that occurred during acute myocardial infarction are contradictory. It should be noted, that patients of both groups have pathologies of the coronary circulation, which serve as the reason of decrease in myocardial contractility of the ventricles and the possibility of conducting electrical impulses. Thus, this paper deals with the analysis of the need assessment of the biomechanical condition of the coronary arteries of patients with coronary ventricular arrhythmias.

### **About Some Computational Models for Physiological Processes and Systems of Human Body**

A.S. Kholodov

Moscow Institute of Physics and Technology, Institute for Computer Aided Design Russian Academy of Sciences

Computational medicine is recently emerged and rapidly developed branch of modern science. Various physiological processes in human body can be successfully modeled using the methods of applied mathematics and physics. During recent decades several concepts have been established and developed addressing different aspects of human physiology and clinical applications. The major applied directions include deformable solid body mechanics, chemical reactor and hydrodynamics analogies between human organism and some physical process. The first considered approach (human body as deformable solid body) was successfully applied for simulating the traumatic impacts to the organism (e.g. brain injury), cataract extraction optimization, heart muscle activity. The second approach (human body as chemical reactor) was used for blood clot growth simulations. The third one (human body as hydrodynamic system) was extensively used for mass transport through the organism: closed loop blood flow simulations in large arteries, local porous filtration simulations for microcirculatory bed, respiratory mechanics and O<sub>2</sub> and CO<sub>2</sub> transport under low frequency disturbances, vascular pathologies and treatment analysis. All these applications require advanced mathematics and computational methods and computing systems. A set of various mathematical models and computational software was developed and used in applications that will be demonstrated in this report.

### **Bioprinting: Inkjet Printing Cells and Biomaterials**

Brian Derby

Manchester Centre for Digital Fabrication, School of Materials, School of Materials, University of Manchester, Manchester, UK

Inkjet printing provides for the precision placement of picolitre volumes of liquids and hence is ideally suited to the deposition of cells and biomaterials. However, the drop generation process and impact with the substrate are known to generate high transient strain rates, which may be harmful to biological species. Here we will present results that show that although cells and biomolecules are sensitive to inkjet deposition, it is possible to use the technique to successfully print on and pattern substrates using proteins and cells. Recent results that combine printing with cell sheet engineering will be presented.

### **Mathematical Modeling of Dynamic Processes in Human Body under Different Traumatic Impacts**

I.B. Petrov

Moscow Institute of Physics and Technology

At present the medicine is generally experimental science oriented on statement of the facts and providing recommendations regarding surgery or medication for the pathological processes remission. At the same time experimental study of some processes in human body, in particular pathological, from time to time may be rather difficult, for example, the phenomenon of "countrecoup" under traumatic brain injury, crescentic cartilage function in the knee joint, the mechanisms of effects on the heart under strong impact in the chest. Mathematical modeling as a method of investigation in this case has a number of obvious advantages: low cost of numerical experiment, available wide range of general parameters changing, entire picture of the velocity dynamics, stresses and strains of the considered system, as well as the areas of tissue damage. The effectiveness of this approach is confirmed by the results of its application in various fields of science and technology: aviation, engineering, aerospace industry, seismic exploration made by the authors. Application of mathematical modeling for the investigation of physiological and pathological processes in the human body, provides a new qualitative and quantitative characteristics of the organ functioning under various conditions and occurring normal and pathological processes. This is necessary for prognosis of their development, for predicting the consequences of pathologies, for giving of medical advice and development of new diagnosis principles in the early stages of various diseases. There are a number of some problems during the development of the reliable mathematical models for different organs functioning. Experimental verification of calculated data is one of the most complex problem because appropriate experiments are practically absent. Moreover, it is very difficult if not impossible to investigate some of the processes in given area through experiments. Rather often the questions regarding obtaining reliable mechanical properties of biological tissues and degree of individual differences impact on the accuracy of the simulation results remain open. Solving of the considered problems is the actual task. By the authors the numerical simulation of dynamic loading on human skull, chest and knee joint was made. Mentioned problems consider elastic waves propagation in the human body and, because of complex internal structure of biological tissues, the resulting fields of maximum loads are formed as a result of the interference of the direct waves and the waves reflected and refracted at the outer boundaries and the boundary surfaces of the media. For solving of deformable solid mechanics equations the grid-characteristic method for irregular computational grids is used, which takes into account characteristic properties of defining partial equation system and provides construction of the well-formed computational algorithms on the boundary surface of the media and integration domain boundaries. By the authors dynamic wave pattern calculations were obtained for the problems regarding traumatic brain injury, knee joint injury and regarding the

impact on human torso with protective structure. For every problem multicomponent system with complex geometry were formulated, which are based on real X-ray and MRT images. Mechanical characteristics of the biological media were selected as more close to real ones. A qualitative and quantitative analysis of the obtained wave patterns and stress distributions was made.

### Mathematical Model of Fibrin Polymerization

A.I. Lobanov<sup>1</sup>, A.V. Nikolaev<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Computational Mathematics Chair, Moscow Institute of Physics and Technology, Moscow, Russia; <sup>2</sup>Department of Matter Structure, Semenov Institute of Chemical Physics RAS, Moscow, Russia

Blood coagulation system (BCS) modeling is an important issue with a plenty of applications in medicine and biophysics. The BCS main function is to form a localized clot at the site of injury preventing blood loss. Mutual influence of fibrin clot consisting mainly of fibrin polymer gel and blood flow is an important factor for BCS to function properly. The process of fibrin polymer mesh formation has not adequately been described by current mathematical models. That is why it is not possible to define the borders of growing clot and model its interaction with a blood flow. The main goal of this work is to propose physically well-founded mathematical model of fibrin polymerization and gelation. The proposed model defines the total length of fibrin polymer fibers in the unit volume, determines a position of the border between gel and liquid and allows evaluating the permeability of growing gel. Without significant structural changes the proposed model could be modified to include the blood shear rate influence on the fibrin polymerization and gelation. The current work also presents an approach to the sol-gel transition description while fibrin polymerization is similar to the generalized Stefan problem on the phase transition border motion. The difference scheme for 1D model was realized. The test calculations were carried out. The difference scheme for 2D and 3D modeling was constructed.

### Mathematical Modeling of Cardiovascular and Respiratory Systems of Human Organism

S.S. Simakov, Y.N. Soe, A.V. Golov

Moscow Institute of Physics and Technology

Matter transport is the primary process of human organism and the most important factor of its normal functioning. Cardiovascular and respiratory systems are responsible for sufficient supply of all parts of the organism with nutrients and elimination of metabolites. Partial pressure of O<sub>2</sub> and CO<sub>2</sub> analysis in the presence of different pathologies like atherosclerosis, loss of blood, anatomical features, changes in acid-base balance and others is significant issue in physiological and medical applications. Global scale impact of these processes is of special interest as it includes feedbacks and interdependencies between different regions of the organism. In this work we summarizing multiscale multimodelling approach combining the models of respiratory system, 1D haemodynamics in large vessels closed by the 0D four-chamber dynamical model of the heart. Blood flow in large vessels and air flow in trachea-bronchial tree are modeled in terms of incompressible viscous fluid flow in the network of collapsible tubes. Computational domain for the global vascular network is represented as composition of four vascular networks corresponding to the arterial and venous parts of systemic and pulmonary circulation. The 0D dynamical linear oscillator model is the basis for the four-chamber dynamical model of the heart and alveolar compartments model. Than these models are combined with 1D network flow models. All models are validated by anatomical and physiological data from general well-known literature and fitted with patient-specific observations. We demonstrate applications of our approach by modeling drug injection, physical activity, enhanced external counterpulsation procedure, mechanical ventilation, local blood flow remodeling due to endovascular treatment such as stenting, shunting, vascular implant setup.

### Image Segmentation and Unstructured Meshes in Medical Applications

Yu.V. Vassilevski, A.A. Danilov

Institute of Numerical Mathematics RAS

Personalized physiological numerical modeling has received a great deal of attention over many years. Some personalized techniques rely on evaluating patient specific model parameters, some techniques rely on geometric model reconstruction based on patient's medical imaging dataset. The latter methods usually adopt image segmentation, volume reconstruction and numerical discretization algorithms. In present work we will discuss personalized 3D volume segmentation and adaptive mesh generation. Various medical image segmentation techniques have been developed. We compared several approaches for automatic segmentation, and proposed the pipeline for supervised segmentation. We also developed fully automatic algorithm for segmentation of tubular structures, such as blood vessels. We use Delaunay triangulation algorithm from CGAL library (<http://www.cgal.org/>) for multi-material unstructured adaptive tetrahedral mesh generation. Upscaling of multi-labeled segmented image may be used to improve resolution of input data. Several segmentation techniques were examined for automatic tissue segmentation. The preprocessing steps include optional noise reduction non-local means filtering and histogram equalization processing. The first used approach is based on SLIC supervoxel clustering and recursive region

adjacency graph partitioning with normalized cut criterion. The second approach is based on Power Watershed technique, the graph-based image segmentation that includes the graph cuts, random walker, and shortest path optimization algorithms. The segmentation is performed in 2D planes consecutively starting from provided seeds. In the next plane seeds are recomputed as centers of segmented labels on the previous plane using isoperimetric distance trees (IDT) algorithm. This approach is not quite robust for complex geometries. The third approach is based on user-guided active contour segmentation with supervised random forest classification from ITK-SNAP segmentation software (<http://www.itksnap.org/>). The results of user-guided segmentation highly depend on user expertise. Based on our experience we propose to combine first and third approaches: the supervised random forest classification is used for supervoxel grouping. This method is not fully automatic, but still requires minimum user interaction.

### Recombinant Spidroins for the Cardiac Tissue Engineering

A. Teplenin<sup>1</sup>, A. Krasheninnikova<sup>1</sup>, N. Agladze<sup>1</sup>, I. Agapov<sup>2</sup>, V. Bogush<sup>2</sup>, K. Agladze<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Moscow Institute of Physics and Technology,

<sup>2</sup>The State Research Institute for Genetics and Selection of Industrial Microorganisms

<sup>3</sup>The Shumakov Research Center for Transplantology and Artificial Organs

New scaffold materials are of great importance in a field of cardiac tissue engineering because they should possess a number of unique characteristics, allowing them to support propagation of organized electrical signals and the coordinated contracting of the cells. It means that mechanical and elastic characteristics of the scaffold should match to the host cardiac tissue and also provide the environment for functional electrophysiological unity of the cardiac cells. Previously, it was shown that natural silk fibers may serve as an exceptional material for the variety of biomedical applications. In the present study we examined the suitability of the recombinant spidroin for the cardiac tissue engineering. For this purpose, isolated neonatal rat cardiomyocytes were seeded on the fiber spidroin electrospun fiber matrices and cultured to form confluent cardiac monolayers. Besides adhesion assay and immunostaining analysis, we studied the ability of the cultured cardiomyocytes to form a functional cardiac syncytium by studying excitation propagation in the cultured tissue with the aid of optical mapping. We demonstrated that recombinant spidroin substrates are directly suitable for the adherence and growth of the cardiomyocytes without additional coating with the attachment factors, such as fibronectin.

### Engineered Tissues for Heart Mending

Paolo Di Nardo

Laboratory of Cellular & Molecular Cardiology, Dept. of Clinical Sciences & Translational Medicine, University of Rome "Tor Vergata", Rome, Italy

Progenitor cell biology remains to be fully understood and, thus, their implantation to rescue the injured myocardium generates insufficient mechanical support to the heart function. Progenitor cells administration by injection is rather inadequate to induce the integration of a sufficient number of cells into the myocardial architecture. A great leap forward to circumvent these drawbacks can be taken by adopting engineered tissue technology: portions of viable and functional myocardium can be selectively implanted into the injured regions of the heart, only. The results so far obtained have demonstrated that, when leant on the heart surface, the progenitor cells embedded into the implanted strip of engineered tissue can easily migrate into the myocardium differentiating in cardiomyocytes and integrating in the tissue architecture, as demonstrated by the proper connections established between the graft and host cells. The efficiency of this approach can be greatly enhanced by adopting the emerging 3D printing technology that can allow to manufacture functional engineered tissues of much higher quality at very low cost so that they can be widely used in the clinical setting reducing the patient suffering and the burden for public and private insurances ad families.

### Stem Cells and Tissue Niche: Two Faces of the Same Coin of Muscle Regeneration

Antonio Musar

Institute Pasteur Cenci Bolognetti, Unit of Histology and Medical Embryology Sapienza University of Rome, Italy

The prolongation of skeletal muscle strength in neuromuscular disease has been the objective of numerous studies employing a variety of approaches. Stem cell therapy represents a promising tool to cure genetic diseases. However, this approach is not definitive yet and several hurdles limit the immediate translation of this strategy into clinic. One of the crucial parameters of tissue regeneration is the microenvironment in which the stem cell populations should operate. Stem cell microenvironment, or niche, provides essential cues that regulate stem cell proliferation and that direct cell fate decisions and survival. It is therefore plausible that loss of control over these cell fate decisions might lead to a pathological transdifferentiation and contribute to the exacerbation of a pathologic condition, such as muscular dystrophy. Moreover, the progressive loss of tissue function and integrity observed in several muscle pathologies are the eventual consequences of a history of continuous rounds of degeneration and regeneration. Specific factors are required to trigger stem cells toward a specific lineage, to improve their survival, and to render them effective in contributing to tissue repair. Studies on stem cell niche led to the identification of critical players and

physiological conditions that improve tissue regeneration and repair. Preliminary evidences demonstrated that the local form of Insulin-like Growth Factor-1 (mIGF-1) sustains muscle hypertrophy and regeneration in senescent skeletal muscle, enhances the recruitment of circulating stem cells in injured muscle and counteracts muscle wasting in mdx dystrophic mice, reducing the inflammatory response and improving muscle mass and strength. Among the factors modulated by mIGF-1, we observed a specific down-regulation of the inflammatory cytokines IL-6, which has been associated with the switch from acute to a chronic inflammatory response that therefore can exacerbate the dystrophic phenotype. We will discuss the role of mIGF-1 and IL-6 in the modulation of muscle regeneration under physiological and pathologic conditions.

### Extended Potts Model for Cardiomyocyte Elongation on the Nanofibrous Scaffold

N. N. Kudryashova<sup>1</sup>, A.V. Panfilov<sup>2</sup>, K.I. Agladze<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Moscow Institute of Physics and Technology, Russia; <sup>2</sup>Department of Physics and Astronomy, Ghent University, Belgium

Cardiac tissue is essentially anisotropic with up to ten times faster conduction velocity along the fibres than across them. However, cultured monolayers of cardiomyocytes, that are widely used in studies of fundamental properties of cardiac cell networks, do not reproduce elongated cell forms, unless they are grown on the appropriate substrate. Moreover, isotropic and anisotropic monolayers have different electrical and mechanical properties: elongated cardiomyocytes develop more intracellular junctions at the end than on the side of the cell. There are several ways to align cells in monolayers: polymer nanofibers, micro-grooving, micropatterning with fibronectin lines, etc. All these adhesive substrates with preferential direction result in cell ordering and elongation, however, the parameters of the substrate were adjusted experimentally to achieve the desired structure. The goal of this study is to reveal the underlying mechanisms of cell elongation and to develop a mathematical model of this process. We used open-source CompuCell3D simulation environment that is based on Glazier-Graner-Hogeweg Monte Carlo multi-cell model (extended Potts model). Our model of tissue development takes into account two types of cells (cardiomyocytes and fibroblasts), their adhesion, proliferation, surface tension, gravity, and the parameters are adjusted to fit the experimental data for the monolayers of neonatal rat cardiac cells grown on the polycaprolactone nanofibers. The ability to mimic tissue structure with engineered scaffolds coupled with *in silico* studies provide us with a flexible tool for research in tissue development and analysis of the anisotropic excitation propagation on the subcellular level. Our 2D mathematical model for the monolayer could be also extended to describe 3D tissue development and remodelling — the processes, that we could not observe in experiment.

### Computer Simulations of Initiation, Propagation and Reentrant Activity in the Sinoatrial Node.

Rubin R. Aliev, Roman A. Syunyaev

Moscow Institute of Physics and Technology, Federal Scientific and Clinical Center Federal Biomedical Agency of Russia, ITEB RAS, Puschino

With the aid of detailed ionic models of the sinoatrial node (SAN) and atrial cells we have simulated initiation and propagation of electrical pulses in the SAN under normal conditions and after application of acetylcholine (ACh). We have found that normally a single or a few leading centers to form spontaneously by a group of SAN pacemaker cells. When ACh is applied, a temporary functional block of conduction may appear; a leading center is migrating under these conditions. We have found that applying proper initial conditions result in an abnormal electrical activity, rotating waves of action potential, the phenomenon termed as reentry in cardiology. Reentry proved to be unstable at high intercellular conductance. Rotating reentry induces a slow migrating crescent-shaped functional block near the boundary of the SAN. An abnormal conduction from atrial tissue into the SAN to occur after decay of reentry. ACh increases lifespan of the reentry in the SAN. We have estimated distributions of membrane potential and ionic currents in the core region around which rotation to occur. We observe reduced amplitudes of the measured quantities in the core; the core sizes for potential and currents did not always coincide. The site of a local ACh application attracted the reentry to become the core and to stabilize its rotation. Anatomically detailed simulations of Sinoatrial node and surrounding atrial tissue revealed a drift of reentry in the cranial direction under ACh superfusion over superior part of the sinoatrial node. All in all detailed computer simulations of electrical dynamics in the Sinoatrial node may shed light on the heart beat formation under normal physiological conditions and help to understand arrhythmia related to heart beat disturbances occurring in the Sinoatrial node. Acknowledgments. This work was supported by grants 13-04-00438, 14-04-31620 from the Russian Foundation for Basic Research.

### Mathematical Modeling for Antiangiogenic Cancer Treatment

A.V. Kolobov<sup>1,2</sup>, M.B. Kuznetsov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>P.N. Lebedev Physical Institute of the Russian Academy of Sciences;

<sup>2</sup>Institute of Numerical Mathematics of the Russian Academy of Sciences

It is well-known that when a malignant tumor reaches the size of several millimeters in diameter, its exponential (by number of cells) growth decelerates due to the lack of nutrients for cell division in its core. Under metabolic stress tumor cells produce different chemical mediators, of which vascular endothelial growth factor, or VEGF, is suggested to be the principal one, which stimulate the process of new blood vessels

formation – angiogenesis, resulting in the increase of nutrient supply. In 1970 J. Folkman suggested a new type of antitumor therapy – the anti-angiogenic one (AAT). Unlike traditional types of tumor treatment, AAT aims at blocking of neovascularization rather than killing proliferating cells, thus it doesn't have the set of side effects, typical for chemo- and radiotherapies. The first AAT drug which was introduced in clinical practice is bevacizumab, a monoclonal antibody to VEGF. However, as clinical data show, AAT by bevacizumab doesn't always lead to the significant deceleration of tumor growth. To answer the question, when AAT will be effective and when it will be not and what scheme of bevacizumab administration should be used, we developed a mathematical model taking into consideration the growth of different tumor cell types in the tissue, angiogenesis and the effect of AAT by bevacizumab as well. The model is built accounting for the dichotomy of migration and proliferation of malignant cells. Native motility of cells and their convection in the tissue are considered. The physiological distinctions of the newly-formed capillaries from the pre-existing ones and the degradation of vessels inside the tumor are also incorporated in the model. The results of modeling adequately present the structure of tumor and vascular density in normal and malignant tissues. It was shown that under high individual motility of malignant cells the angiogenesis practically does not influence tumor growth, so AAT would not be effective in this case. For tumor with low individual cell motility the estimation of AAT effectiveness in the case of treatment with bevacizumab was performed. It was shown that bevacizumab dosages, sufficient for successful blockage of angiogenesis, are two orders of magnitude less than clinically accepted ones. New scheme of bevacizumab administration is suggested.

### Perspectives of Mathematical Modeling in Development of Biological Tissues for Regenerative Medicine.

E. Petersen, I. Trusova, A. Melerzanov, O. Mynbaev

Moscow Institute of Physics and Technology

*In vitro* and *in vivo* organoid cultivation requires simultaneous provision of necessary vascularization and nutrients perfusion of cells during organoid development. However many aspects of this problem are still unsolved. Functionality of vascular network intergrowth is limited during early stages of organoid development since a function of the vascular network initiated on final stages of *in vitro* organoid cultivation. Therefore a microchannel network should be created in early stages of organoid cultivation in hydrogel matrix aimed to conduct and maintain minimally required level of nutrients perfusion for all cells in the expanding organoid. The network configuration should be designed properly in order to exclude hypoxic and necrotic zones in expanding organoid at all stages of its cultivation. In this study we summarize our experimental observations related to the *in vitro* and *in vivo* stages of biotransplant development and tubular structures formation. These tubular like structures are associated with the neovascularisation of growing organoid at early stages. Preliminary mathematical background is analyzed capable for numerical estimates of the biotransplant perfusion basing on the properties of matrix, cells, their initial placement and recipient tissue.

### Targeted Drug Delivery into the Ischemic Cardiac Muscle Tissue Using Magnetic Nanoparticles

M. Galagudza, D. Korolev, A. Kopylov, A. Myasnikov

North-West Federal Medical Research Centre, St-Petersburg, Russian Federation

A large body of evidence is currently available on the feasibility of tumor-targeted delivery of chemotherapeutic agents in the patients with cancer. Some of the drug formulations based on the use of monoclonal antibodies as targeting ligands are already tested in the clinical trials. At the same time, the applications of targeted drug delivery concept to the ischemic heart are practically not studied. A significant improvement in the effectiveness of drug therapy might be achieved in the patients with ischemic heart disease if the cardioprotective drugs could be specifically delivered into the ischemic area of the heart. In order to ensure heart-targeted drug delivery, certain cardioprotective agents (e.g., angiogenic growth factors, recombinant erythropoietin, ATP-sensitive potassium channel openers, etc.) could be delivered to the area of interest while being covalently and/or non-covalently bound to silica and carbon nanoparticles. Local accumulation of drug-loaded nanoparticles in the ischemic area of the heart could be due to engraftment of anti-annexin V antibodies on the surface of the nanoparticles. Annexin V is specific marker of ischemic injury and has been found to be increasingly interacting with the surface of reversibly injured cardiac myocytes in the ischemic area. The specific recognition of annexin molecule by anti-annexin antibodies immobilized on the surface of nanoparticles would potentially result in the fixation of the particle on the cell membrane with subsequent engulfment. Another option includes the use of magnetic iron oxide nanoparticles. In this case, the amount of drug delivered to the defined area of the heart, as well as the time of its residence in the tissue could be both manipulated. In this study, we suggest the mathematical model of targeted drug delivery using circulating magnetic nanoparticles with lipid drug-containing coating. The nanoparticles are subjected to the gravity force, viscous strain, and magnetic field strength. The contribution of each of these forces is different. When using external magnetic field, the magnetic force is becoming significant enough to change the position of nanoparticles in the bloodstream. In particular, the external magnetic fields could be changed in a way that drug-loaded nanoparticles will be precipitated on the vascular wall at a certain rate and reside there until the time when the drug will diffuse from the vessel wall to the interstitium. The model is presented in the form of differential equations of the suspension of the viscous fluid which takes into the account the characteristics of flow and nanoparticle movement. In particular, the movement of blood in larger vessels could

be considered as the movement of homogenous fluid. In a smaller vessels, however, the movement of separate red blood cells and plasma with nanoparticles between the red blood cells and vessel wall should be considered. As a result of the project, we plan to obtain not only the method of targeted drug delivery but also the technology of manufacturing the drugs of this group. Despite the fact that the group of researchers is doing experiments by now, a large body of work actually lies ahead, including experimental studies, preclinical and clinical trials. As a result, a new cardioprotective agent with heart-targeting ability could be developed and brought to the market.

### Cerebral Hemodynamics in the Presence of Anomalies: Clinical Data, Experiments and Models

A. P. Chupakhin<sup>1,2</sup>, A. A. Cherevko<sup>1,2</sup>, A. K. Khe<sup>1,2</sup>, A. L. Krivoshapkin<sup>3</sup>, K. Yu. Orlov<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Lavrentyev Institute of Hydrodynamics,

<sup>2</sup>Novosibirsk State University

<sup>3</sup>Meshalkin Novosibirsk Research Institute of Circulation Pathology

Cerebrovascular diseases are one of the main causes of human death and disabilities. A human brain is a unique organ with a sophisticated blood circulation. It is characterized by a high blood supply and at the same time there is no its own energy reserves. Hence research on cerebral circulation are of both fundamental and applied clinical importance. Arteriovenous malformations (AVM) and arterial aneurysms (AA) are two widespread cerebrovascular pathologies. AVM is an abnormal connection between arteries and veins — a direct connection in the form of chaotic vessel tangle replacing capillaries. AA is a balloon-like bulge in the wall of a blood vessel. These anomalies degrade normal blood circulation of the brain areas, change blood flow regimes and very often lead to cerebral haemorrhage. During recent years medical equipment — both diagnostic and surgical — was greatly developed, allowing to perform intravascular, minimally invasive operations. Embolization with liquid embolic agents (e.g. a specific glue) can be used to treat AVM, and AA can be treated by coil embolization or stent implantation. At the same time, these procedures have a high risk of postsurgical complication. Thus preoperative mathematical modelling of haemodynamic changes within the anomaly and its surrounding brain area during the operation is a topical problem. In this work our results of a complex research on cerebrovascular anomalies are presented. Pressure and velocity measurements of the flow in blood vessels in brain before and after operations are performed. A Volcano ComboMap system with a small tensimeter and Doppler ultrasonography sensor ComboWire was used for intraoperative measurements. Methods of data acquisition and processing are proposed. We introduce “velocity — pressure” and “discharge — energy flow rate” diagrams and it is shown that these diagrams differ for different anomalies and transform during the operation. Our research is based on the clinical data obtained during examinations and endovascular operations at Meshalkin Novosibirsk Research Institute of Circulation Pathology.

### Computational Modelling of Microvascular Thrombus Formation

Dmitry Nechipurenko<sup>1</sup>, Mikhail Pantelev<sup>2</sup>, Fazoil Ataullakhanov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Physics Department, Lomonosov Moscow State University,

<sup>2</sup>Laboratory of the Molecular Mechanisms of Hemostasis, Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

Formation of hemostatic platelet plug in response to vessel damage is essential for normal hemostasis, though intravascular aggregate — thrombus — might also lead to life threatening conditions. Elucidation of mechanisms which regulate thrombus growth is important for scientific and clinical purposes. In order to address this issue both adequate experimental and computational models are required. We have developed 2d computational model of thrombus formation which is capable of tracking the dynamics of reversely adherent platelets in microvascular blood flow of venules and arterioles. This model exploits quasi-steady flow approximation, thus making it possible to perform calculations corresponding to physiologically relevant timescales. Another essential feature of developed model is stochastic springs model of platelet-platelet interactions and implementation of physiologically consistent constant pressure drop boundary conditions. Model demonstrates unstable behavior of thrombus formed in case of small injury size. This result is consistent with recent in vivo observations. Predictions covering the role of hydrodynamic factors in microvascular thrombus growth were also obtained through computational experiments.

### Computer Simulations of Initiation, Propagation and Reentrant Activity in the Sinoatrial Node

Rubin R. Aliev, Roman A. Syunyaev

Moscow Institute of Physics and Technology, Dolgoprudn, Federal Scientific and Clinical Center Federal Biomedical Agency of Russia, Moscow, ITEB RAS, Puschino, Russia

With the aid of detailed ionic models of the sinoatrial node (SAN) and atrial cells we have simulated initiation and propagation of electrical pulses in the SAN under normal conditions and after application of acetylcholine (ACh). We have found that normally a single or a few leading centers to form spontaneously by a group of SAN pacemaker cells. When ACh is applied, a temporary functional block of conduction may appear; a leading center is migrating under these conditions. We have found that applying proper initial conditions result in an abnormal electrical activity, rotating waves of action potential, the phenomenon termed as reentry in cardiology. Reentry

proved to be unstable at high intercellular conductance. Rotating reentry induces a slow migrating crescent-shaped functional block near the boundary of the SAN. An abnormal conduction from atrial tissue into the SAN to occur after decay of reentry. ACh increases lifespan of the reentry in the SAN. We have estimated distributions of membrane potential and ionic currents in the core region around which rotation to occur. We observe reduced amplitudes of the measured quantities in the core; the core sizes for potential and currents did not always coincide. The site of a local ACh application attracted the reentry to become the core and to stabilize its rotation. Anatomically detailed simulations of Sinoatrial node and surrounding atrial tissue revealed a drift of reentry in the cranial direction under AChsuperfusion over superior part of the sinoatrial node. All in all detailed computer simulations of electrical dynamics in the Sinoatrial node may shed light on the heart beat formation under normal physiological conditions and help to understand arrhythmia related to heart beat disturbances occurring in the Sinoatrial node. Acknowledgments. This work was supported by grants 13-04-00438, 14-04-31620 from the Russian Foundation for Basic Research.

## ОФТАЛЬМОЛОГИЯ

### Состояние углеводного обмена у пациентов, получивших системную глюкокортикостероидную терапию эндокринной офтальмопатии

Мартирисян Н.С.<sup>1</sup>, Трухина Л.В.<sup>1</sup>, Петунина Н.А.<sup>1</sup>, Пантелеева О.Г.<sup>2</sup>, Саакян С.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва;

<sup>2</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение Московский научно-исследовательский институт глазных болезней имени Гельмгольца Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва

Цель исследования: оценка углеводного обмена у пациентов, получивших системную глюкокортикостероидную терапию по поводу эндокринной офтальмопатии (ЭОП). Материалы и методы. Обследовано 32 пациента, 8 мужчин и 24 женщины, с ЭОП, из которых 6 пациентов имели сахарный диабет (СД) — 2 пациента с СД 1-го типа, 4 пациента с СД 2-го типа. Средний возраст больных составил 51,2 года (25; 76). Всем пациентам была назначена пульс-терапия метилпреднизолоном в суммарной дозе 4500–6000 мг. Проведен сравнительный анализ показателей углеводного обмена — гликированного гемоглобина (HbA1c) и глюкозы плазмы натощак (ГПН) до начала пульс-терапии, после введения 3000 мг метилпреднизолона и через 3 месяца после окончания терапии. Результаты. Все пациенты в исследовании имели активную ЭОП средней степени тяжести или тяжелого течения, по поводу которой проводилась пульс-терапия метилпреднизолоном в суммарной дозе от 4500 до 6000 мг. Средний уровень HbA1c перед началом лечения составил 5,1% среди пациентов, не имевших нарушений углеводного обмена в анамнезе, и 7,2% у пациентов с СД. Уровень ГПН до начала глюкокортикостероидной терапии составил 5,5 ммоль/л (4,9 ммоль/л у пациентов без СД и 6,54 ммоль/л у пациентов с СД). После введения 3000 мг метилпреднизолона отмечено повышение уровня ГПН до 7,53 ммоль/л (p=0,000), максимально до 12,3 ммоль/л у пациентов с СД, у пациентов без нарушений углеводного обмена до 6,35 ммоль/л (p=0,002). Пациентам с СД 1-го типа и СД 2-го типа на инсулинотерапии потребовалось увеличение суточной дозы инсулина на 10–15%, пациентам, получающим пероральные сахароснижающие препараты, интенсификации терапии не потребовалось, поскольку гипергликемия носила транзиторный характер. После завершения пульс-терапии уровень гликемии не отличался от исходного и составил 5,7 ммоль/л (4,6 ммоль/л у пациентов без СД в анамнезе и 6,3 ммоль/л у пациентов с СД). При ретроспективном анализе 65 случаев пациентов с активной ЭОП в анамнезе, получивших терапию системными глюкокортикостероидами в различных схемах, и не имевших нарушений углеводного обмена до начала терапии, только у 2 (3%) пациентов отмечено развитие стойкой гипергликемии, потребовавшей начала пероральной сахароснижающей терапии, оба пациента получали длительную (более 3 месяцев) терапию пероральными глюкокортикостероидами. Заключение. Пульс-терапия метилпреднизолоном сопровождалась транзиторным повышением уровня гликемии и не приводила к стойким нарушениям углеводного обмена или декомпенсации сахарного диабета.

### Результаты опроса врачей эндокринологов по тактике диагностики и лечения эндокринной офтальмопатии

Мартирисян Н.С.<sup>1</sup>, Трухина Л.В.<sup>1</sup>, Петунина Н.А.<sup>1</sup>, Пантелеева О.Г.<sup>2</sup>, Саакян С.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва; <sup>2</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение Московский научно-исследовательский институт глазных болезней имени Гельмгольца Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва

Цель исследования: определение тактики ведения пациентов с эндокринной офтальмопатией (ЭОП) врачами-эндокринологами России. Материалы и методы.



Нами был составлен опросник из 10 вопросов, касающихся тактики диагностики и лечения ЭОП различной активности и тяжести, лечения болезни Грейвса (БГ) при ЭОП. Анкетирование анонимное, возвращено и обработано 32 анкеты. Результаты. По данным анкетирования в диагностике ЭОП 99% опрошенных врачей считают необходимым использование оценки функции щитовидной железы, 86,4% – определение уровня антител к рецептору тиреотропного гормона, 56% – определение других антигипотиреоидных антител, 86,4% – проведение ультразвукового исследования орбит, 72,7% – компьютерной томографии орбит, а 59% – магнитно-резонансной томографии. 99% врачей считают необходимым проведение полного офтальмологического осмотра, а 4,5% – компьютерной периметрии. Для лечения активной ЭОП средней степени тяжести 95,5% опрошенных отметили необходимым назначение глюкокортикостероидных препаратов (ГКС): 18,2% – ретробульбарных инъекций ГКС, 18,2% – пероральных ГКС, 59% – пульс-терапии ГКС, 41% – пульс-терапии ГКС с последующим приемом пероральных ГКС. Треть опрошенных считает целесообразным при активной ЭОП облучение орбит. При сопутствующем сахарному диабету большинство врачей поменяло тактику лечения активной ЭОП, лишь 9% считают возможным назначение пероральных ГКС, а 13,6% – облучение орбит. Тактика лечения менялась также при наличии признаков компрессии зрительного нерва и активной ЭОП тяжелого течения. В этом случае 95,5% врачей отметили необходимость проведения пульс-терапии высокими дозами ГКС, из них 59% при отсутствии эффекта рекомендуют декомпрессию орбит, а 4,5% опрошенных считают необходимым проведение декомпрессии орбит сразу. Среди опрошенных врачей только 4,5% рекомендовали всем пациентам с ЭОП отказ от курения. При анализе тактики лечения манифестного тиреотоксикоза в качестве терапии первого ряда большинство врачей предпочитают проведение медикаментозной терапии (86,3%), 9% – тиреоидэктомии, 4,5% – радиойодтерапии. При развитии рецидива тиреотоксикоза или аллергической реакции на тиреостатические препараты 68,2% врачей отметили необходимым проведение тиреоидэктомии. Все респонденты считают целесообразным организацию совместных консультаций эндокринолога и офтальмолога для пациентов с ЭОП. Выводы: анализ результатов анкетирования врачей-эндокринологов показал необходимость создания междисциплинарных команд с участием офтальмологов и эндокринологов для своевременной диагностики и выбора оптимальной тактики лечения пациентов с БГ и ЭОП.

## Основные направления и осложнения в хирургии птоза верхнего века

Филатова И.А.

ФГБУ МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца Минздрава России

Актуальность. В последние годы отмечено увеличение количества осложнений после неоправданных хирургических вмешательств по поводу птоза верхнего века. Цель: определение основных направлений в оперативном лечении птоза верхнего века и анализ осложнений, развившихся в результате неверной тактики хирургического лечения. Результаты. Среди первично оперированных пациентов выбор метода хирургического лечения был выбран в зависимости от этиологии птоза. Операция у пациентов с осложнениями заключалась в ревизии и рассечении рубцов, иссечении неадекватных «подвесок», резекции леватора или подвешивании верхнего века к брови полосками мерсиленовой сетки. У 96% пациентов были выявлены неадекватные «подвески», однако, в 38,7% случаях имелась функция леватора. В 22,4% выявлены рубцы на внутренней поверхности хряща, 5 пациентов имели «подвески» из 2 видов материалов в различных слоях тканей, 4 больных перенесли 3–5 операций за 0,5–3 месяца. В одном случае «подвески» были жестко закреплены к надкостнице верхнего края орбиты, вызывая выраженный заворот обоих век. После хирургического лечения во всех случаях отмечено улучшение. В группе пациентов с осложнениями сохранились рубчики век, однако форма век и их движения приняли более естественные формы. При резекции леватора в данной группе пациентов подвижность верхнего века увеличилась ( $m=3,9$  мм). Заключение. Необходим дифференцированный подход к диагностике и хирургическому лечению птоза верхнего века. Несоблюдение данного условия приводит к нежелательным последствиям и осложнениям. Кроме того, каждая операция в серии неоправданных вмешательств является дополнительной травмой, увеличивающей рубцовую деформацию и снижающей эффективность хирургического лечения.

## Реконструктивно-пластические операции на переднем отрезке глазного яблока у больных с эндокринной офтальмопатией

Ченцова Е.В., Макаров П.В., Кугушева А.Э.

ФГБУ МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца Минздрава России

Цель: исследование методов консервативного и хирургического лечения пациентов с эндокринной офтальмопатией, имеющих фиброзные поражения переднего отрезка глаза, в частности роговицы (кератит, эрозия, язва, десцеметоцеле на фоне экзофтальма). Материал и методы: под нашим наблюдением находилось 7 пациентов с поражениями роговицы различной степени. Из них у 3 – кератит, 2 – эрозия роговицы, 1 – язва, 1 – десцеметоцеле. Все пациенты получали противовоспалительную, репаративную, слезозамещающую терапию. Из проведенных хирургических методов лечения мы использовали: в 1 случае – переднюю послойную кератопластику с помощью фемтосекундного лазера, в 2 случаях – трансплантация амниотической

мембраны с временной блефарорфией, в 1 – послойная кератопластика консервированной роговицей с кровавой блефарорфией. В случаях больных кератитом удалось добиться стабилизации процесса на фоне проводимого консервативного лечения. У больных с поражениями роговицы в 2 случаях трансплантации амниотической мембраны удалось добиться закрытия эпителиального дефекта, в случае кератопластики консервированной роговицей – полупрозрачного приживления трансплантата, в случае передней фемтолазером послойной кератопластики прозрачного приживления кератотрансплантата с остротой зрения до 0,3. Выводы: реконструктивно-пластические операции на переднем отрезке глазного яблока у больных с эндокринной офтальмопатией позволяют улучшить состояние пораженной вследствие экзофтальма роговицы, избежать прогрессирования эпителиального дефекта и сохранить зрительные функции с возможностью в последующем при нормализации общих показателей гормонального фона получить более высокие результаты в отношении состояния переднего отдела глаза и как следствие повышения остроты зрения.

## Организационные проблемы диагностики и лечения больных с эндокринной офтальмопатией

Юрueva Т.Н., Пятава Ю.С.

Иркутский филиал ФГБУ МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова Минздрава России, Иркутск

Эндокринная офтальмопатия (ЭОП) является мало изученной проблемой медицины при отсутствии единых подходов к ее диагностике и лечению. Запущенные случаи ЭОП связаны с поздней диагностикой заболевания, а также с неверно подобранным лечением. Решение этой мультидисциплинарной проблемы зависит от правильного взаимодействия и взаимопонимания офтальмологов и эндокринологов. Клиническая картина ЭОП многосимптомна. Большое количество различных классификаций ЭОП таких как NOSPECS, CAS, классификация Бровкиной А.Ф. и др. усложняет постановку диагноза, понятного для всех специалистов, а следовательно, и назначение лечения. Иркутская область занимает второе место по заболеваемости населения диффузным эндемическим зобом, связанным с дефицитом йода. Ежегодно в условиях стационара Областной клинической больницы проходят лечение 25–30 пациентов с ЭОП. Сохраняется тенденция роста заболеваемости. Поэтому была поставлена задача повышения качества медицинской помощи пациентам с ЭОП посредством проведения организационных мероприятий, направленных на улучшение взаимодействия и взаимопонимания между офтальмологами и эндокринологами. Материал и методы: с этой целью в городе Иркутске проведены междисциплинарные клинические конференции, на которых обсуждался вопрос диагностики ЭОП. В рамках конференций выработаны единый алгоритм диагностики, включающий в себя: обследование эндокринолога, определение АТ, МРТ орбиты с прицельной визуализацией экстраокулярных мышц и ретробульбарной клетчатки, а также формулировка диагноза, понятного как офтальмологу, так и эндокринологу. Опубликовано учебное пособие. Результаты. Диагноз ЭОП включает: 1) название заболевания – ЭОП; 2) форму (тиреотоксический экзофтальм, отечный экзофтальм, эндокринная офтальмопатия); 3) степень компенсации преимущественно для отечного экзофтальма и обязательно фазу активности процесса по шкале CAS.

Пример диагноза: эндокринная офтальмопатия, отечный экзофтальм, стадия субкомпенсации, активная фаза ОУ. Активность патологического процесса определяет лечебную тактику: проведение пульс-терапии, рентген облучение орбиты, назначение симптоматической терапии. Выводы: диагностика ЭОП на ранней стадии развития, адекватный план лечебных мероприятий – все это позволяет добиться длительной ремиссии и предотвратить тяжелые необратимые последствия.

## Статистика поражения органа зрения у пациентов с гранулематозом с полиангиитом (Вегенера).

Груша Я.О.<sup>1,2</sup>, Исмаилова Д.С.<sup>1,2</sup>, Новиков П.И.<sup>3</sup>, Абрамова Ю.В.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ НИИ глазных болезней; <sup>2</sup>Кафедра глазных болезней ГБОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова; <sup>3</sup>Кафедра внутренних, профессиональных заболеваний и пульмонологии ГБОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова

Цель исследования: на основании ретроспективных данных оценить частоту и характер поражения органа зрения при гранулематозе с полиангиитом (ГПА). Материал и методы. Нами был проведен ретроспективный анализ 260 историй болезни пациентов, проходивших лечение в клинике нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева с 2010 по 2014 г. с диагнозом ГПА. Результаты: из 260 пациентов поражение органа зрения диагностировано у 45% (117/260) пациентов. Наиболее часто встречается поражение орбиты и придаточного аппарата глаза 75,2% (88/117), на втором месте поражение фиброзной оболочки и глазной поверхности – 33,3% (39/117), реже поражаются внутренние оболочки глаза и диск зрительного нерва – 7,7% (9/117) и 12,0% (14/117) соответственно. Гранулемы в орбите были обнаружены у 51,3% (60/117) пациентов, деструкция костных стенок у 12,8% (15/117), косоглазие и ограничение подвижности у 3,4% (4/117), дакриоаданит у 12,0% (14/117), дакриоцистит у 8,5% (10/117), поражение век у 3,4% (4/117). Нередко обнаруживались признаки конъюнктивита и эписклерита – 22,2% (26/117). Некротический склерит выявлен у 6,8% (8/117). Роговица была поражена у 13,7% (16/117) пациентов, при чем чаще всего поражение характеризовалось развитием периферического язвенного кератита. У 5,1% (6/117) пациентов был диагностирован увеит различной локализации. Поражение сетчатки было зарегистрировано в трех случаях (2,6%): тромбоз вен сетчатки, васкулит сосудов

сетчатки и тотальная отслойка сетчатки после перфорации склеры. Зрительный нерв чаще всего страдал вследствие сдавления измененными орбитальными тканями – 8,5% (10/117), но встречались также случаи поражения зрительного нерва вследствие развития застойного диска – 3,4% (4/117). Выводы: одним из органов-мишеней при ГПА является орган зрения. Нами впервые в России был произведен статистический анализ поражения органа зрения у пациентов с ГПА. Полученные данные сопоставимы с данными мировой литературы. Офтальмологические проявления ГПА весьма разнообразны и могут затрагивать любой отдел органа зрения. Наиболее распространены гранулематозные разрастания в орбите, конъюнктивит, эписклерит и поражение фиброзной оболочки глазного яблока.

### Клинические особенности поражения слезной железы при гранулематозе с полиангиомом (Вегенера)

Груша Я.О.<sup>1,2</sup>, Коган Е.А.<sup>3</sup>, Исмаилова Д.С.<sup>1,2</sup>, Новиков П.И.<sup>4</sup>, Абрамова Ю.В.<sup>1,2</sup>  
<sup>1</sup>ФГБНУ НИИ глазных болезней;

<sup>2</sup>Кафедра глазных болезней ГБОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова;

<sup>3</sup>Кафедра патологической анатомии ГБОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова;

<sup>4</sup>Кафедра внутренних, профессиональных заболеваний и пульмонологии ГБОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова

Цель: продемонстрировать случай поражения слезной железы при гранулематозе с полиангиомом (ГПА) с атрофией зрительного нерва. Клинический случай: Больная Л., 1979 г.р., в августе 2012 г. заметила появление экзофтальма и птоза верхнего века справа. За 2 недели зрение на правом глазу постепенно снизилось 0,01 эксцентрично. В октябре 2012 г. обратилась к офтальмологу, был поставлен диагноз OD – Новообразование орбиты, слезной железы; частичный птоз верхнего века; частичная атрофия зрительного нерва. По результатам КТ орбит и придаточных пазух носа (12.10.12 г.) выявлены фиброзные изменения верхних отделов правой орбиты (27x20x10 мм), правосторонний полисинусит. По данным МРТ головного мозга (8.10.12 г.): МР-признаки в пользу проявлений энцефалопатии, смешанная открытая гидроцефалия (внутренняя – ассиметричная). 14.02.13 выполнена поднадкостничная орбитотомия справа. Удалена измененная с окружающей фиброзированной клетчаткой. Выявлен повышенный титр АНЦА к протеиназе-3 до 5 норм. По результатам гистологического исследования (21.02.13): фрагменты ткани орбиты, представленные фиброзной тканью, которая замуровывает слезную железу. На территории инфильтратов выявляются мелкие очаги некроза и продуктивный васкулит. В марте больная консультирована в УКБ № 3, рекомендовано лечение метотрексатом и бисептолом. В июле 2013 г. во время плановой госпитализации данных за обострение заболевания не получено, рекомендовано постепенное снижение дозы иммуносупрессивной терапии, вплоть до полной его отмены. Обсуждение: дакриоаденит с инфильтрацией окружающей клетчатки – нередкое проявление ГПА. Особенностью данного случая является потеря зрения в результате атрофии зрительного нерва, которая, вероятно, вызвана его компрессией. Для ГПА характерна выраженная инфильтрация орбитальной клетчатки, а не только ткани самой слезной железы, что объясняет значительно более выраженный экзофтальм, возможное развитие оптической нейропатии. Теоретически атрофия зрительного нерва могла развиться в результате повышения внутричерепного давления или развития ишемической оптической нейропатии, однако с нашей точки зрения эти механизмы маловероятны в связи с нехарактерной клиникой. Вывод: акриоаденит при ГПА характеризуется агрессивным течением, в воспалительный процесс вовлекается окружающая орбитальная клетчатка, что может приводить к выраженному экзофтальму и сдавлению зрительного нерва. В отдаленном периоде, после стихания активного воспаления, развивается фиброз, «замуровывающий» прилежащие структуры, в том числе глазодвигательные мышцы, что ведет к развитию косоглазия и оптической нейропатии.

### Офтальмогипертензия при отечном экзофтальме

Долматова И.А.<sup>1</sup>, Бахытбек Р.Б.<sup>2</sup>, Расулов И.Р.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Казахстанско-российский медицинский университет;

<sup>2</sup>КазНИИ глазных болезней

Цель: изучить особенности внутриглазной гипертензии при отечном экзофтальме. Материал и методы. Обследован 51 пациент с отечным экзофтальмом (в стадии компенсации – 10, субкомпенсации – 29, декомпенсации – 12), в возрасте от 25 до 55 лет, преобладали женщины. Всем больным проведено полное офтальмологическое обследование, включающее наружный осмотр с определением объема подвижности глазных яблок, экзофтальмометрию, визометрию, биомикроскопию, офтальмоскопию, периметрию, бесконтактную тонометрию, исследование центрального поля зрения, электрофизиологическое и ультразвуковое исследование, оптическую когерентную и магнитнорезонансную томографию. Результаты исследования. Повышение внутриглазного давления у пациентов с отечным экзофтальмом зафиксировано в 80,4 % случаев. Средние показатели равнялись 23,3 ± 1,23, в стадии субкомпенсации среднее значение составляло 24,5 ± 1,2 мм рт.ст.; при декомпенсации – 27,08 ± 1,75 мм рт.ст. При длительности процесса до одного года внутриглазное давление в среднем равнялось 23,1 ± 1,14 мм рт.ст.; до двух лет – 25,3 ± 2,2 мм рт.ст.; более трех лет – до 26,0 ± 2,15 мм рт.ст. Острота зрения была снижена в 54% случаев, в среднем

до 0,53 ± 0,04. Концентрическое сужение полей зрения отмечено в 36%; относительные и абсолютные центральные скотомы – 78%; отек и ступенчатость границ диска зрительного нерва – 28,7%; расширение ретиальных вен выявлено практически у всех пациентов, увеличение экскавации диска зрительного нерва в 45% случаев. Данные УЗИ и МРТ свидетельствовали об увеличении объема мышц обеих орбит у 95% больных, утолщении зрительного нерва у 25%, увеличение объема ретробульбарной клетчатки отмечено во всех случаях. У больных с декомпенсацией процесса обнаружено увеличение нейроретинального канальца до 0,63 ± 0,2, толщина перипапиллярного слоя нервных волокон при этом достоверно не изменялась (94,5 ± 18,1 при норме 100,7 ± 1,9). Таким образом, внутриглазная гипертензия при отечном экзофтальме зафиксирована у 80,4% больных, с увеличением средних показателей при нарастании признаков декомпенсации и длительности заболевания. Офтальмогипертензия сопровождается снижением остроты зрения, нарушением центрального поля зрения, явлениями застоя на глазном дне и компрессией зрительного нерва обнаруженной при УЗИ и МРТ исследованиях.

### Инфекционные осложнения у пациентов с эндокринной офтальмопатией после хирургической коррекции рестриктивного косоглазия. Профилактика и лечение

Братко Г.В., Плисов И.Л., Анциферова Н.Г., В.В. Черных

Новосибирский ФГБУ МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова Минздрава России, Новосибирск

Цель – анализ хирургического лечения рестриктивного косоглазия пациентов на фоне эндокринной офтальмопатии (ЭОП). Материал и методы. Наблюдалось 45 пациентов с ЭОП, (10 мужчин, 35 женщин), которым выполнено хирургическое лечение рестриктивного косоглазия. Восемью пациентам выполнена операция в 2 этапа. Всего 53 операции. Средний возраст больных – 51,1 ± 7,8 года. Всем пациентам помимо общепринятого офтальмологического обследования и экзофтальмометрии в обязательном порядке назначалась многосрезовая спиральная компьютерная томография орбит (МСКТ), исследование функций глазодвигательной системы: величина девиации в пяти диагностических направлениях взора, объем движений глаз в девяти направлениях взора. Все больные имели медикаментозный зутиреоз, не активную стадию. Хирургическое лечение косоглазия состояло из различной комбинации трех основных оперативных методик: модифицированного третьего варианта теносклеропластики (ТСП) пораженной экстраокулярной мышцы (ЭОМ); резекции (без или с антеропозицией) или срединной дубликатуры ее ипсилатерального антагониста, если МСКТ подтверждала его гипотрофию; модификации задних фиксационных швов на контралатеральные антагонисты (в качестве второго этапа). При двустороннем поражении выполнялась ассиметричная ТСП. Результаты: средний первичный угол косоглазия статистически достоверно уменьшен с 25,12 ± 6,01 до 4,07 ± 3,54 (p=0,0, t-тест). Подвижность глаза в сторону действия ипсилатерального антагониста также статистически значимо увеличена с 2,76 ± 2,1 до 25,12 ± 7,07 (p=0,0, t-тест). Все пациенты имели бинокулярное зрение в первой позиции взора или в небольшом вынужденном повороте головы. У 3 пациентов (6,6%) в послеоперационном периоде возникли осложнения со стороны роговицы в виде гнойной язвы на 4-е и 14 – сутки послеоперационного периода на фоне несоблюдения пациентами рекомендаций по лечению. Все осложнения были купированы при местном лечении (сигницеф, витабакт, корнерегель, бросинак, субконъюнктивальные инъекции дексаметазона), применявшиеся до 14 дней. Выводы: 1. Индивидуальный хирургический подход с учетом вторичных изменений в глазодвигательной системе, подтвержденных результатами МСКТ, позволяет создать ортотропию в основных направлениях взора и устранить ограничение подвижности глаз. 2. Технические сложности (фиброзные изменения ЭОМ, их плотное прилегание к главному яблоку) во время операции повышают риск интраоперационной травмы (перфорации склеры иглой), повышенного внимания хирурга. 3. Пациенты с ЭОП в послеоперационном периоде нуждаются в динамичном наблюдении офтальмолога не менее 1 месяца, с 10.

### Особенности терапии «сухого глаза» у больных с эндокринной офтальмопатией

Е.В. Яни, Е.С. Вахова, К.Е. Селиверстова

ФГБУ Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца

Актуальность. Среди причин развития вторичного «сухого глаза» (СГ) определенное место занимает эндокринная офтальмопатия. Как известно, «СГ» является полиэтиологичным заболеванием, в патогенезе которого доминируют два направления: снижение слезопродукции и повышение испаряемости слезной жидкости. У пациентов с эндокринной офтальмопатией (ЭОП) к данному комплексу причин присоединяется еще и биохимические особенности состава слезной жидкости и нарушение конгруэнтности систем глазной поверхности вследствие развития экзофтальма. Комплекс причин приводит к повышению осмолярности слезной жидкости, снижению стабильности слезной пленки, развитию апоптоза и формированию стойкого ксероза. Терапия данной категории больных представляет значительные трудности, так как для формирования стабильной слезной пленки (ЗП) необходимо четкое соблюдение баланса ее слоев. Материал и методы. Нами обследовано 17 больных ЭОП, находящихся под амбулаторным наблюдением или проходивших лечение в стационаре МНИИ ГБ. Помимо традиционных офтальмологических исследований, обследование включало пробу Ширмера,

исследование стабильности прекоorneальной слезной пленки (проба Норна), состояние складки бульбарной конъюнктивы и слезного мениска, окрашивание поверхности глаза витальными красителями (флюоресцеином и лисаммином зеленым). Результаты. Анализ полученных данных показал, что у пациентов с ЭОП существенно повышен механический фактор разрушения СП, связанный с развитием экзофтальма. Следовательно, для достижения максимального терапевтического эффекта необходимы препараты, протезирующие все три слоя СП. Так как для коррекции аква-, муко- и липодефицита используются различные препараты искусственной слезы (ИС), в терапии больных с ЭОП необходимо найти баланс в их использовании. Для коррекции аквадефицита используются препараты ИС на полимерной основе, которые увлажняют глазную поверхность и пролонгируют действие других глазных капель. Коррекция липодефицита наиболее эффективно осуществляется препаратами гиалуроновой кислоты, которая обеспечивает полноценное увлажнение, питание и защиту ПОГ. Нарушение стабильности муцинового слоя СП лучше всего корректируется препаратами полисахарида. Заключение. Для нормализации стабильности слоев СП у пациентов с ЭОП необходима комбинация нескольких препаратов искусственной слезы, различных по вязкости и химическому составу, а так же чередование инстилляций ИС различных химических групп в течение суток.

### Эффективность лечения больных рефрактерной формой эндокринной офтальмопатии

Пантелеева О.Г., Сирмайис О.С., Саакян С.В.

ФГБУ Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца

В основе эндокринной офтальмопатии (ЭОП) лежит аутоиммунное воспаление мягких тканей орбиты. Для лечения аутоиммунных заболеваний используют препараты, обладающие иммуносупрессивными свойствами. Благодаря внедрению в лечение глюкокортикоидов (ГК), достигнут значительный прогресс в лечении многих аутоиммунных заболеваний. Вместе с тем, неадекватные дозы, пути введения ГК и длительность лечения ГК приводит к развитию рефрактерных к ГК форм ЭОП. Цель: оценить эффективность лечения больных рефрактерной формой ЭОП. Материал и методы. Проанализированы результаты медикаментозного лечения 40 больных (80 глаз) с рефрактерной формой ЭОП. Соотношение М:Ж – 1:1,8. Возраст больных – от 25 до 70 лет (средний 49,3±11,50 года). Длительность заболевания (от момента появления первых симптомов ЭОП до полного обследования) составила от 4 до 60 месяцев (в среднем 22,1±6,02 мес). Активность ЭОП по шкале CAS соответствовала 6,3±1,3 (3–9). Больные получали ранее по месту жительства различные виды и комбинации ГК-терапии. Всем пациентам проведено стандартное офтальмологическое обследование (в том числе компьютерная периметрия и компьютерная томография) и они осмотрены эндокринологом. В комплексное лечение включена пульс-терапию метипредом. Оценивали результаты лечения через 3 и 6 месяцев. Результаты. В 26 случаях (65%) в связи с недостаточным терапевтическим эффектом введения метипреда, лечение дополнено циклофосфаном в режиме пульс-терапии с дальнейшим переводом на пероральный прием. У 6 больных (15%) проведено медикаментозное лечение в сочетании с противоопухолевым курсом лучевой терапии обеих орбит. При динамическом осмотре степень активности ЭОП по шкале CAS составила в среднем 1,01±0,82 (0–2). Уровень антител к рецептору ТТГ через 3 и 6 месяцев составил 10,5±8,98 Ед/л и 7,2±6,10 Ед/л соответственно (исходные значения – 19,2±4,16 Ед/л). В клинической картине отмечено стабильное улучшение всех функциональных показателей: повышение остроты зрения, уменьшение экзофтальма, улучшение подвижности глаз, исчезновение оптической нейропатии. У пациентов с вторичной гипертензией на фоне лечения отмечена нормализация внутриглазного давления. Заключение. Комплексное лечение больных рефрактерной формой ЭОП, включающее пульс-терапию метипредом и циклофосфаном, показало свою эффективность в 85% наблюдений. Включение в план лечения у наиболее тяжелой группы больных противоопухолевого курса лучевой терапии позволил добиться стойкой положительной динамики и у этой категории больных.

### О рефрактерности при эндокринной офтальмопатии

Саакян С.В., Сирмайис О.С., Пантелеева О.Г.

ФГБУ Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца

Возникающая при эндокринной офтальмопатии (ЭОП) изменения создают реальную угрозу потери зрительных функций, что ведет к инвалидизации работоспособного населения. «Золотым стандартом» в лечении ЭОП является глюкокортикоидная терапия (ГКТ). Введение ГК препаратов при ЭОП осуществляется внутривенно, перорально и локально. Показаниями к назначению ГКТ являются активная стадия заболевания и оптическая нейропатия. При выборе метода лечения врач должен помнить, что проведение ГКТ сопряжено с возможностью развития разнообразных серьезных осложнений. Кроме того, известно, что около 10–20% больных эндокринной офтальмопатией имеют рефрактерность к ГКТ (Bartelena L. et al., 2000 г., EUGOGO BOOK, 2010). Цель: провести ретроспективный анализ причин развития вторичных рефрактерных к ГКТ форм ЭОП. Материалы и методы: проанализированы 525 историй болезней пациентов с диагнозом ЭОП, которые ранее получали по месту жительства различные виды и комбинации ГКТ. Результаты: в 73 наблюдениях (13,9%) данные анамнеза и клиническая картина позволили нам расценить имеющую форму заболевания как рефрактерную, поскольку проводимая по месту

жительства ГКТ не привела к улучшению состояния глаз, а в ряде случаев пациенты отмечали даже ухудшение. У всех пациентов имела место активная стадия заболевания. Только 10 больным (13,7%) ГКТ начинали на фоне лабораторного эутиреоза. У половины больных ГКТ назначали эндокринологи без осмотра офтальмолога, что не позволило объективно оценить состояние глаз и орбит. Ранее, внутривенное введение ГКТ по схеме пульс-терапии получили 32 пациента (43,8%), пероральный прием преднизолона (с максимальной дозы 60 мг) провели 25 человек (34,3%), локально ГК вводили 16 больным (21,9%). Из анамнеза нам удалось установить, что в 18 случаях (24,7%) больные не отметили улучшения от проведенной внутривенной ГКТ укороченным курсом. В 55 наблюдениях (75,3%) в связи с частичным кратковременным эффектом первого этапа ГКТ далее назначали: пероральную, повторную внутривенную или локальную ГКТ. Выводы: одной из ведущих причин развития тяжелых форм ЭОП, вторично устойчивых к ГКТ (55 человек, 10,5%), является продолжительное и неадекватное лечение ГК. Несогласованность в определении тактики лечения между эндокринологами и офтальмологами позволили начинать лечение ЭОП на фоне декомпенсации функций щитовидной железы (86,3%) и/или без объективной оценки функционального состояния зрительного анализатора (50,0%). Истинная, первично-рефрактерная форма ЭОП отмечена только у 3,4% больных.

### Хирургическое лечение местнораспространенных опухолей внутреннего угла глаза и век.

Енгибарян М.А.

ФГБУ Ростовский научно-исследовательский онкологический институт Минздрава России, Ростов-на-Дону

Хирургическое лечение местнораспространенных опухолей внутреннего угла глаза и век неразрывно связано с образованием обширных послеоперационных дефектов. Проблемы, возникающие при реконструкции век и тканей периорбитальной области, обусловлены сложностью получения достаточного количества пластического материала, высокими требованиями к функциональному и эстетическим результатам операции. Целью работы стало изучение возможностей одномоментной реконструкции дефектов, возникающих после удаления опухолей орбитальной области. Клинические исследования были проведены у 200 пациентов с местнораспространенными опухолями век и периорбитальной зоны. Всем пациентам была выполнена радикальная операция в объеме, адекватном распространенности опухоли с одномоментным реконструктивно-пластическим этапом. Для закрытия послеоперационных дефектов нами использовались различные способы пластики. Лоскут из переноса был использован у 21 (10,5%) пациента. У 30 (15,0%) больных применяли лобный перемещенный лоскут. Для пластики дефектов век и наружного угла глаза использовали лепестковые лоскуты. У 16 (8,0%) пациентов применяли лепестковые лоскуты с височной области и со лба. У 28 (14,0%) больных – лепестковые и ротируемые лоскуты с верхнего века, с височной области и щеки. В 25 (12,5%) случаях применялась комбинированная пластика с использованием двух перемещенных лоскутов. В 31 (15,5%) случае использовали лоскуты, перемещенные с кожи щеки. У 11 (5,5%) пациентов выполнили V-Y пластику. У 12 (6,0%) пациентов восстановление удаленных тканей осуществлялось за счет лоскута, перемещенного с верхнего века. При помощи «островкового» лоскута ликвидирован образовавшийся дефект у 26 (13,0%) пациентов. Заживление послеоперационной раны первичным натяжением отмечено у 176 (88,0%) пациентов. Эстетический эффект операции оценен как «отличный» у 102 (51,0%) пациентов, «хороший» – у 83 (41,5%), «удовлетворительный» – у 13 (6,5%). У 2 (1,0%) пациентов результат расценен как неудовлетворительный, в связи с чем была выполнена корригирующая операция. Таким образом, одномоментное выполнение резекционного и восстановительного этапов операции позволяет восстановить адекватную функцию органа зрения, улучшить социальную и трудовую реабилитацию больных.

### Результаты комбинированной и монотерапии увеальной меланомы с использованием гамма-ножа

Синявский О.А.<sup>1</sup>, Трояновский Р.Л.<sup>2</sup>, Иванов П.И.<sup>3</sup>, Головин А.С.<sup>1</sup>, Тибилов А.В.<sup>1</sup>, Солонина С.Н.<sup>1</sup>, Зубаткина И.С.<sup>3</sup>, Ильющенков В.Г.<sup>4</sup>, Астапенко А.М.<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>ГБУЗ Ленинградская областная клиническая больница;

<sup>2</sup>Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова;

<sup>3</sup>Радиохирургический центр Международного института биологических систем им. С.М. Березина, Санкт-Петербург;

<sup>4</sup>ГКУЗ Ленинградское областное патологоанатомическое бюро

Цель работы: анализ результатов комбинированного лечения и монотерапии увеальной меланомы (УМ) с использованием гамма-ножа (ГН). Материал и методы: у 24 больных для лечения УМ применяли ГН (Leksell Gamma Knife) с последующей резекцией больших опухолей в 13 случаях (первая группа). У 11 больных (вторая группа) использовали ГН как монотерапию. Период наблюдения от 6 до 28 мес. Резекцию УМ выполняли обычно через 3–38 дней после ГН. При облучении особое внимание уделяли иммобилизации глазного яблока. Доза облучения в центре опухоли 70–80 Гр. Основу эндорезекции (ЭР) УМ составляла замена хрусталика с последующей бесшовной витректомией (ВЭ), которая отличалась радикальностью и обязательным гистологическим исследованием. Ткани УМ в большинстве

случаев резецировали до склеры, после чего добивались расправления сетчатки с лазерной ретинопексией и введением силиконового масла. Во второй группе у 10 из 11 пациентов с монотерапией высота опухоли не превышала 5 мм, при этом экссудативная ОС отмечалась у 6 из 11 пациентов. Результаты: у 8 больных при ЭР было достигнуто радикальное удаление УМ до склеры, у троих других из-за сильного кровотечения оставлено основание облученной опухоли высотой до 1 мм, в котором при повторной биопсии через 10 месяцев митозы отсутствовали. В первой группе во всех случаях глаза были сохранены с острой зрения более 0,1 на 10 глазах без признаков продолженного роста и токсического опухолевого синдрома. Один пациент умер от метастазов в печень через 21 месяц после начала лечения. Во второй группе с монотерапией после ГН отмечено купирование экссудативной ОС и медленное уменьшение размеров УМ с улучшением остроты зрения у 10 из 11 пациентов до 0,3–0,8. Радиационную ретинопатию и нейропатию выявили в двух случаях в первой и в трех – во второй группе. Выводы: комбинированное лечение (гамма-нож с резекцией УМ) эффективно для сохранения глаза и зрения с локальным контролем при УМ высотой более 5–6 мм с высоким риском токсического опухолевого синдрома. Факторами успешной ЭР являются радикальная ВЭ с заменой хрусталика и силиконовой тампонадой стекловидной камеры. Важным остается вопрос о сроках хирургического вмешательства. Монотерапия гамма-ножом показана для лечения средних УМ. Иммобилизация глаза во время облучения чрезвычайно важна. Предупреждение и лечение отсроченных (через 8–12 месяцев и более) лучевых поражений сетчатки и зрительного нерва необходимы. Тесное сотрудничество между офтальмологами и радиохимирами является залогом успешного лечения пациентов с УМ.

### Роль функциональной мультиспиральной компьютерной томографии (фМСКТ) в диагностике травм орбиты

Груша Я.О.<sup>1,2</sup>, Данилов С.С.<sup>1</sup>, Бодрова И.В.<sup>2</sup>, Чупова Н.А.<sup>3</sup>, Терновой С.К.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ НИИГБ; <sup>2</sup>ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ, Москва; <sup>3</sup>ГКБ им. С.П. Боткина, Москва

Цель. С помощью функциональной методики МСКТ повысить точность диагностики повреждений орбитальных структур у пациентов с травмами орбиты. Материал и методы. Был обследован 51 пациент в возрасте от 14 до 63 лет в период от 3 дней до 12 недель после тупой травмы средней зоны лица. Основными жалобами пациентов были: бинокулярное двоение, боли при движении глазами, в нескольких случаях – косоглазие. У 87,5% пациентов отмечено ограничение подвижности глаза различной степени выраженности на стороне травмы. Всем пациентам, помимо офтальмологического обследования и стандартной МСКТ, была выполнена фМСКТ орбит в режиме динамического сканирования с одновременным движением глаз в определенной последовательности. Реконструкция орбиты выполнена у 42 пациентов, у 9 пациентов провели консервативное лечение. Результаты. фМСКТ позволила детализировать топографию орбитальных деформаций, определить взаимоотношения костных отломков с подвижными структурами. Удалось оценить функциональное состояние экстраокулярных мышц (ЭОМ), в частности их сократительную способность, объем экскурсии, локализацию и протяженность рестрикции. У 34 пациентов (80,1% оперированных) выявлены ущемления и/или ограничивающие экскурсию ЭОМ рубцовые фиксации в области переломов стенок орбиты. У 3 пациентов выявлено полное отсутствие сократительной функции поврежденной ЭОМ – паралич. В 2 случаях выявлены признаки гематомы ЭОМ; в 2 случаях – отрывы мышц от вершины орбиты; в 1 – разрыв ЭОМ. У 9 пациентов были выявлены переломы стенок орбиты без нарушения сократительной функции ЭОМ. Проводили сопоставление фМСКТ-данных с операционными находками и с результатами консервативного лечения. Чувствительность фМСКТ в оценке состояния экстраокулярных мышц при травмах орбит составила 96,1%, специфичность – 98,4%, точность – 97,6%. Выводы. Разработанная методика фМСКТ орбит позволяет неинвазивно проводить оценку сократительной способности ЭОМ при травматическом повреждении. Анализ данных фМСКТ орбит позволяет более точно определить объем и тактику хирургического вмешательства и прогнозировать результат операции на орбите.

### Перспективы коррекции век при эндокринной офтальмопатии

Филатова И.А., Шеметов С.А.

ФГБУ МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца Минздрава России, Москва

Актуальность. Анатомическое и функциональное состояние век влияет на функциональное состояние глаза. Изменения век при эндокринной офтальмопатии (ЭОП) развиваются как следствие происходящих в орбите изменений и нарушают комфортное соотношение в системе «веки-глаз». Это приводит к различным функциональным и косметическим нарушениям, что проявляется как субъективным дискомфортом, так и лагофтальмом с кератопатией. С одной стороны при ЭОП вмешательство на веках, например, эстетическая блефаропластика, могут ухудшить состояние глаза, а с другой стороны необходимо разработать комплекс органосохраняющих мероприятий для создания комфортных условий для глаза. Цель. Разработка перспективных вмешательств на веках для коррекции измененной век при эндокринной офтальмопатии. Материал и методы. У пациентов с ЭОП имеются следующие проблемы: лагофтальм на фоне экзофтальма, слабость нижнего века и ретракция верхнего века, что помимо косметического дефекта приводит к субъективному чувству дискомфорта и кератопатии. Перед хирургами-офталь-

мопластиками стоит вопрос о возможной коррекции в данной группе пациентов. Нами ранее разработана система хирургической реабилитации при параличских веках в результате поражения лицевого нерва, включающая следующие вмешательства: блефарорафию (полную, щадящую, частичную центральную, парацентральную); реконструкцию нижнего века в виде укреплений и натяжения с использованием смоделированного имплантата из политетрафторэтилена, рецессии леватора. Результаты и обсуждение. Данные вмешательства позволили провести органосохранное лечение и достичь улучшения функционального и косметического статуса у 69 пациентов с параличем лицевого нерва. С учетом различных причин, но схожих клинических проявлений по изменению век при ЭОП считаем возможным для данной группы пациентов предложить разработанные ранее методы хирургической коррекции: временная или кровавая блефарорафия; частичная наружная блефарорафия, рецессия леватора простая или с использованием замещающего (удлиняющего) леватор имплантата, укрепление нижнего века пластикой местными тканями или с использованием имплантата для создания красочной функции. В качестве биологическим свойством (низкая частота встречаемости мутаций в генах BRAF и NRAS, наличие мутаций в генах GNAQ и GNA11). Благодаря изучению мутаций в меланоме кожи активно внедряются новые таргетные препараты. Созданы и уже зарегистрированы ингибиторы тирозинкиназы BRAF и MEK (вемурафениб, дабрафениб, траметиниб), в то время как, для увеальной меланомы активно проводят поиск новых мишеней направленной противоопухолевой терапии. Цель: определение частоты мутаций в генах GNAQ, GNA11, KIT, NRAS, BRAF в образцах увеальной меланомы. Материал и методы. ДНК выделяли из парафинизированных тканей первичной опухоли или метастазов от 36 пациентов с метастатической увеальной меланомой (МУМ). Выявление мутаций проводили методом ПЦР. Использовали праймеры к областям генов с максимальной частотой мутаций: GNAQ (экзон 5), GNA11 (экзон 5), GNA11 (экзон 5), KIT (экзоны 11,17) NRAS (экзоны 2,3). После очистки продукт ПЦР подвергали прямому секвенированию. Результаты. Мутации в гене GNAQ (экзон 5) обнаружены у 33,3% (12/36) пациентов с МУМ, мутации в гене GNA11 (экзон 5) обнаружены у 41,6% (15/36) пациентов с МУМ, мутации в гене BRAF (V600E) обнаружены у 5,6% (2/36) пациентов с МУМ, мутации в гене KIT (экзон 11) обнаружены также у 5,6% (2/36) пациентов с МУМ, мутации в гене NRAS не обнаружены (0/36), у 13,8% (5/36) пациентов с МУМ исследуемые мутации обнаружены не были. Выводы. Данный анализ показывает генетическую полиморфность увеальной меланомы, что определяет необходимость генетической диагностики для обоснованности выбора таргетной терапии.

### Молекулярно-генетический анализ увеальной меланомы

Назарова В.В., Утяшев И.А., Орлова К.В., Демидов Л.В., Мазуренко Н.Н. РОНЦ им. Н.Н.Блохина

Увеальная меланوما – опухоль нейроэктодермального происхождения, развивающаяся из меланоцитов увеального тракта. Увеальная меланомы – самая частая внутриглазная опухоль для офтальмологов. Однако онкологи в своей рутинной практике встречаются с увеальной меланомой крайне редко. Несмотря на одинаковое название, увеальная меланомы значительно отличаются от меланомы кожи, как по клиническому течению (метастазирование с преимущественным поражением печени), так и по своим биологическим свойствам (низкая частота встречаемости мутаций в генах BRAF и NRAS, наличие мутаций в генах GNAQ и GNA11). Благодаря изучению мутаций в меланоме кожи активно внедряются новые таргетные препараты. Созданы и уже зарегистрированы ингибиторы тирозинкиназы BRAF и MEK (вемурафениб, дабрафениб, траметиниб), в то время как, для увеальной меланомы активно проводят поиск новых мишеней направленной противоопухолевой терапии. Цель: определение частоты мутаций в генах GNAQ, GNA11, KIT, NRAS, BRAF в образцах увеальной меланомы. Материал и методы. ДНК выделяли из парафинизированных тканей первичной опухоли или метастазов от 36 пациентов с метастатической увеальной меланомой (МУМ). Выявление мутаций проводили методом ПЦР. Использовали праймеры к областям генов с максимальной частотой мутаций: GNAQ (экзон 5), GNA11 (экзон 5), GNA11 (экзон 5), KIT (экзоны 11,17) NRAS (экзоны 2,3). После очистки продукт ПЦР подвергали прямому секвенированию. Результаты. Мутации в гене GNAQ (экзон 5) обнаружены у 33,3% (12/36) пациентов с МУМ, мутации в гене GNA11 (экзон 5) обнаружены у 41,6% (15/36) пациентов с МУМ, мутации в гене BRAF (V600E) обнаружены у 5,6% (2/36) пациентов с МУМ, мутации в гене KIT (экзон 11) обнаружены также у 5,6% (2/36) пациентов с МУМ, мутации в гене NRAS не обнаружены (0/36), у 13,8% (5/36) пациентов с МУМ исследуемые мутации обнаружены не были. Выводы. Данный анализ показывает генетическую полиморфность увеальной меланомы, что определяет необходимость генетической диагностики для обоснованности выбора таргетной терапии.

### Высокodoзное стереотаксическое облучение на аппарате Гамма-Нож в комбинированном лечении меланомы сосудистой оболочки глаза

Иванов П.И., Зубаткина И.С., Тумарова Д.И., Андреев А.В., Щепинов Ф.Б.

Радиохимирический центр Международного института биологических систем Меланомы сосудистой оболочки глаза является наиболее часто встречающейся внутриглазной злокачественной опухолью. На протяжении многих лет основным методом лечения была энуклеация. В последнее время предложены методы органосохраняющего лечения, одним из которых является радиохимирия. Цель. Показать возможность применения высокодозного стереотаксического облучения на аппарате Гамма-Нож в лечении меланомы сосудистой оболочки глаза в качестве монотерапии или в сочетании с последующей эндопротезированием опухоли. Материалы и методы. За период с января 2013 по январь 2015 42 пациента с меланомой сосудистой оболочки глаза прошли высокодозное стереотаксическое облучение на аппарате Гамма-Нож (Leksell Gamma Knife) в Радиохимирическом центре МИБС (Санкт-Петербург, Россия). Процедура лечения начиналась с фиксации стереотаксической рамы для обеспечения неподвижности головы пациента во время процедуры и унификации стереотаксических координат между всеми компонентами системы. Фиксация глазного яблока проводилась врачом офтальмологом с помощью ретробульбарной анестезии или прошивания глазных мышц с фиксацией лигатур к элементам рамы. Пациентам выполнялась стереотаксическая MPT в режимах T2, T1 3D VIBE с/без контрастного усиления и CISS. Данные MPT импортировались в планирующую станцию Leksell Gamma Plan, с помощью которой производились дозиметрические расчеты. Средний диаметр основания опухоли составил 9,9 мм, средняя высота опухоли – 6,9 мм.

Доза, подведенная к краю опухоли, варьировала от 30 до 40 Гр, максимальная доза – от 46 до 80 Гр. Время облучения составило от 25 до 58 минут. По окончании процедуры облучения пациентам выполнялась МРТ для верификации положения глазного яблока. Результаты. Медиана времени наблюдения составила 12 месяцев (от 3 до 25 месяцев). Результаты радиохирургического лечения оценивались на основании проведения контрольных МРТ и офтальмологического осмотра. За период наблюдения признаков продолженного роста опухоли не было выявлено ни в одном случае. 23 пациентам была проведена эндорезекция опухоли, 18 пациентам лечение проводилось в режиме монотерапии. У большинства пациентов сохранилось остаточное зрение на пораженном глазу. Выводы. Высокодозное стереотаксическое облучение на Гамма-Ноже позволяет проводить органосохраняющее лечение меланомы сосудистой оболочки глаза в режиме монотерапии или в сочетании с эндорезекцией. Фиксация за три прямые глазные мышцы обеспечивает надежную иммобилизацию глазного яблока на время процедуры лечения. Данный вид радиохирургического лечения возможен только при успешном взаимодействии с врачами офтальмологами.

### Прорывные переломы глазницы у детей (orbital blowout fractures)

Малиновская Н.А.<sup>1</sup>, Трояновский Р.Л.<sup>2</sup>, Степанов В.В.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова; <sup>2</sup>Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова; <sup>3</sup>Педиатрический центр роддома № 2, Санкт-Петербург

Актуальность. Изолированные переломы дна глазницы составляют 13,3% всех переломов костей лица. Ущемление мягких тканей глазницы между краями костного дефекта приводит к ограничению подвижности глазного яблока, появлению экзофтальма. Цель. Усовершенствовать диагностику и хирургическое лечение переломов стенок глазницы у детей. Материал и методы. Представлены результаты лечения 220 больных в возрасте 5–18 лет. Оперированы 135 (61,3%) больных с переломами нижней стенки глазницы, 4 (1,5%) больных с переломом медиальной стенки и 4 (1,5%) с инферомедиальным переломом. Сроки операции после травмы от 4 дней до 2 месяцев. Сроки наблюдения до 18 лет. Оперативное лечение – поднадкостничная орбитотомия, пластика костного дефекта. Результаты. Определена частота клинических симптомов blowout переломов глазницы у детей: боли при движениях (97% наблюдений), ограничение подвижности глаза (90,9%), диплопия (59,4%), нарушение положения глазного яблока (47%), тошнота, рвота (82,6%), гипестезия подглазничной области (37,8%), носовое кровотечение (43,9%). Без фиксации нижней прямой мышцы в зоне перелома средний объем движений глаза по вертикали составил 80,6±3,0 о по Гиршбергу, при частичной – 60,9±2 о, при плотной фиксации – 36,5±2,9 о, при странгуляции – 26,8±2,1 о. В 35,7% наблюдений ограничили консервативным лечением: в случаях полного восстановления положения и объема движений глаза; легком ограничении движений вверх до 10° от нормы без вынужденного положения головы; при отказе от оперативного лечения. Полное восстановление подвижности глаза получено в 68% – 85,7% – 87,5% в зависимости от степени фиксации нижней прямой мышцы и сроков вмешательства. В группе консервативных больных полное восстановление движений получено в 86,7%. Экзофтальм был выше в группе консервативных больных (9%), что связано с отказом от оперативного лечения при обширных костных дефектах дна глазницы. Выводы. 1. Объем движения глазного яблока зависит от характера фиксации нижней прямой мышцы в зоне перелома: чем плотнее фиксация нижней прямой мышцы, тем меньше объем движения глазного яблока по вертикали ( $p < 0,05$ ). 2. Степень фиксации нижней прямой мышцы определяет сроки хирургического лечения: при странгуляции нижней прямой мышцы оперативное лечение оптимально в пределах 7 дней с целью профилактики ее пареза ( $p < 0,05$ ), в остальных случаях – в пределах 14 дней (снижается риск рубцовых осложнений). 2. Лечение больного можно ограничить только консервативной терапией при отсутствии фиксации нижней прямой мышцы в зоне перелома и при частичной фиксации с нарушением подвижности глаза.

### Коррекция экзофтальма и деформаций век у пациентов с тяжелой формой тиреоидной офтальмопатии, 28-летний опыт

Радмило Рончевич

Клиника пластической хирургии, Клинический центр Сербии, Белград, Сербия

В случаях тяжелых форм тиреоидной офтальмопатии (ТО) консервативная терапия не дает удовлетворительных результатов. Проводилось хирургическое лечение 119 больным собственным методом декомпрессии орбиты на 3 стенках с дополнительной декомпрессией – удалением периорбитальной, интраорбитальной и ретробульбарной жировой ткани при одновременной деретракции и коррекции деформаций век. Использовались разрезы как при блефаропластике с иссечением избытка кожи и подкожной ткани. С целью коррекции ретракции верхнего века выполняется эксцизия центральной части апоневроза мышцы леватора верхнего века и мышцы Миллера. Выполняется удаление периорбитальной и орбитальной жировой ткани, а также удаление ретробульбарного жирового пола орбиты и латеральной стенки орбиты, за исключением латерального края орбиты. Через инцизию на медиальном крае орбиты удаляется этмоидальная часть медиальной стенки орбиты, а также

ретобульбарная жировая ткань. Размер дефектов костей в стенках орбиты зависит от тяжести заболевания и размера экзофтальма. Для коррекции гипотонического, растянутого, расслабленного нижнего века выполняется латеральная кантопексия или иссекается центральная часть края века шириной около 3 мм. Вышеуказанные процедуры проводятся билатерально в ходе одной операции. Результаты операции наглядны сразу после операции, однако окончательные результаты достигаются через 2 до 3 месяца – время, необходимое для деконгестии и восстановления содержимого орбиты. У всех пациентов достигнуто значительное снижение экзофтальма – 5–11 мм, в среднем 7 мм, снижение внутриглазного давления, значительное улучшение функции экстраокулярных мышц, коррекция ретракции и деформации век, а также значительное уменьшение или исчезновение субъективных симптомов. Достигнуто и улучшение зрения у 68% больных. Рецидив экзофтальма появился у 3 больных, только у одного больного понадобилась повторная операция на одной стороне. Ухудшение зрения или двоение в глазах не оказалось ни у одного пациента. У всех пациентов достигнут и весьма видимый эстетический эффект. Метод декомпрессии орбиты дает хорошие и долгосрочные функциональные и эстетические результаты у больных с тяжелой формой ТО.

### Комплексный подход в лечении тиреоидной офтальмопатии

Крайник И.В.<sup>1,4</sup>, Рончевич Р.<sup>2</sup>, Михайлов В.В.<sup>3</sup>, Ремизов А.С.<sup>4</sup>, Макарова Т.Ф.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова, Москва;

<sup>2</sup>Клиника пластической хирургии, Клинический центр Сербии, Белград, Сербия;

<sup>3</sup>Северо-западный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург;

<sup>4</sup>Дорожная клиническая больница, Санкт-Петербург

Тиреоидная офтальмопатия как проявление гиперфункции щитовидной железы требует комплексного подхода. Существующие методы консервативного лечения – гормональная и лучевая терапия – часто являются малоэффективными, а в ряде случаев и рискованными для здоровья пациентов. Наиболее эффективным методом лечения тиреоидной офтальмопатии является трехстеночная декомпрессия глазницы через субцилиарный доступ с удалением участков стенок орбиты, периорбитального, интраорбитального и ретробульбарного жира и сопровождающаяся коррекцией ретракции и деформации век. Для достижения коррекции ретракции верхних век иссекается центральная часть апоневроза леватора и Мюллеровой мышцы. Коррекция растянутого гипотонического нижнего века осуществляется за счет латеральной кантопексии или (реже) за счет иссечения мышц центральной части нижнего века. Под нашим наблюдением и лечением находилось 19 пациентов с тиреоидным экзофтальмом. У 1 пациентки экзофтальм был односторонним, ей выполнялась декомпрессивная орбитотомия нижней стенки орбиты со стороны поражения и двухсторонняя липэктомия клетчатки глазниц. У 12 пациентов липэктомия клетчатки сопровождалась трехстеночной орбитотомией с удалением участка костных стенок и иссечением участка фасции апоневроза леватора и Мюллеровой мышцы. У 6 пациентов липэктомия сочеталась только с нижней орбитотомией и удалением участка нижней стенки орбиты. Результаты выполненных операций оценивались по данным предоперационной и послеоперационной офтальмометрии через 2 месяца, окончательно – через 6 мес. В раннем послеоперационном периоде проводилась антибактериальная, противоотечная, гормональная терапия. В течение недели сохранялась блефарорафия. В более поздние сроки проводилась рассасывающая, симптоматическая терапия, физиолечение. У всех пациентов выстояние глазных яблок уменьшалось на 4–8 мм. Семнадцать из них положительно оценивали проведенное оперативное лечение и были довольны результатами. Декомпрессивная орбитотомия является не только эстетически значимой операцией при тиреоидной офтальмопатии, но и уменьшает экстрабульбарное давление на глазное яблоко и зрительный сосудисто-нервный пучок и способствует улучшению работы мышечной системы глаза, а следовательно, в большинстве случаев улучшает общее самочувствие пациента.

### Хирургическое лечение орбитальных и периорбитальных капиллярных гемангиом у детей

Гущина М.Б., Егорова Э.В.

ФГБУ МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова Минздрава России, Москва

Цель: разработать метод хирургического лечения детей с орбитальными и периорбитальными капиллярными гемангиомами после деструктирующего лечения и оценить результаты. Материал и методы: проведен анализ 18 операций у детей в возрасте от 2 до 14 лет, которым ранее проводилось деструктирующее лечение: криодеструкция (4 случая), склерозирующая терапия (14 случаев). Анализ клинических проявлений показал, что это особая группа патологии, при которой характерно наличие обширного рубца, на фоне которого сохранялись отдельные фрагменты капиллярной гемангиомы. После иссечения патологически измененных тканей образовывался значительный кожный дефект. Характер данной патологии требовал пересадки свободных лоскутов кожи или пластики перемещенными местными тканями. Учитывая сложную анатомо-топографическую структуру данной области и высокую функциональную активность мимической и жевательной мускулатуры, требовалось создание особых условий, обеспечивающих надежную фиксацию

сацию перемещенных на зону дефекта тканей. Для этого применялась фиксация перемещенных кожных лоскутов к подлежащим структурам П-образными швами с использованием 6-гранных компрессионных пластин (КП). Шовный материал проводили через фиксируемые ткани и подлежащие стабильные анатомические структуры, затем оба конца нити выводили через отверстия КП и завязывали над ней. В зависимости от характера и площади дефекта использовалось от 3 до 25 КП. Результаты: предложенная технология фиксации тканей с использованием КП в данной области способствовала лучшей адаптации перемещенных кожных лоскутов, позволяла расправить и надежно фиксировать их в анатомически правильном положении без натяжения и смещения. При сроке наблюдения от 6 месяцев до 10 лет во всех случаях был достигнут стойкий лечебный эффект, заключающийся в устранении обширных рубцовых изменений и остаточных фрагментов капиллярной гемангиомы с формированием тонких малозаметных рубцов. Устранение деформаций век позволило восстановить их форму и защитную функцию. Выводы: разработанный метод хирургического лечения детей с орбитальными и периорбитальными капиллярными гемангиомами после предшествующей деструкции заключается в иссечении обширных рубцов с последующей пластикой дефектов и фиксацией перемещенных тканей с помощью компрессионных пластин. Данная технология позволяет устранить патологический процесс и восстановить анатомо-функциональную состоятельность век.

### Лучевая терапия в комплексном лечении больных с эндокринной офтальмопатией

Чуприк-Малиновская Т.П.<sup>1</sup>, Степанова И.П.<sup>1</sup>, Пантелеева О.Г.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ Центральная клиническая больница с поликлиникой УД Президента РФ, Москва; <sup>2</sup>ФГБУ Московский НИИ глазных болезней имени Гельмгольца Минздрава РФ, Москва

Цель: оценка эффективности лучевой терапии в комплексном лечении больных с эндокринной офтальмопатией (ЭОП). Материал и метод: проведено лечение 36 больных: мужчин – 14, женщин – 22 в возрасте от 35 до 74 лет. У большинства больных признаки ЭОП развились на фоне многоузловой и/или диффузного тиреотоксического зоба. У трети больных развитию глазной симптоматики предшествовала резекция щитовидной железы, у 8 – проводилось лечение радиоактивным йодом. Основными симптомами являлись: отеки периорбитальных тканей, снижение зрительных функций, сухость, жжение в глазах, диплопия, экзофтальм, хемоз. Больным проводилось комплексное обследование, включающее МРТ, МСКТ орбит, офтальмометрию, оценку активности функционального состояния органа зрения. У всех больных выявлена активная стадия процесса средней тяжести. Лучевая терапия на область мышечного аппарата ретробульбарного пространства проводилась на фоне «пульс»-терапии глюкокортикоидами. После проведения предлучевой подготовки, включающей изготовление фиксирующей маски, рентгеновской и МСКТ разметки, физико-дозиметрического планирования, проводилось облучение ретробульбарного пространства. Использовались фигурные поля, сформированные с помощью многолепесткового коллиматора, разовой дозой 1–1,2 Гр, 5 раз в неделю, суммарно 15–18 Гр. Результаты: отмечена удовлетворительная переносимость лечения, реакций и постлучевых последствий не было. У всех больных отмечено исчезновение активности ЭОП, повышение зрительных функций, уменьшение отечности, экзофтальма и других клинических симптомов.

### Коррекция век и устранение косоглазия при эндокринной офтальмопатии

Катаев М.Г., Пантелеева О.Г., Еолчян С.А., Киселева Т.Н., Ильина Н.В.

ФГБУ Московский НИИГБ им. Гельмгольца МЗ РФ, ФГБУ НИИ нейрохирургии им. Н.Н.Бурденко МЗ РФ

Цель. Оценить эффективность и определить особенности хирургического лечения косоглазия, а также дистопии и деформации век у пациентов с эндокринной офтальмопатией. Материал и методы. Клиническая группа состояла из 28 пациентов (27 женщин, 1 мужчина) с эндокринной офтальмопатией в неактивной стадии. Причинами обращения были: косоглазие, диплопия, расширение глазной щели, изменение рельефа век. Всего выполнено 55 оперативных блоков (лечение одной патологии без учета количества этапов): блефаропластика – 14, внутренняя декомпрессия – 4, устранение косоглазия – 12, устранение позы верхнего века – 5, устранение ретракции нижнего века – 9, устранение ретракции верхнего века – 12. Применялись следующие специальные методы диагностики: КТ, МРТ, УЗИ, фоторегистрация с наложением световой решетки. С помощью УЗИ исследовали параметры не только экстраокулярных мышц, но и слезовек, анализируя их изменения до и после лечения. Хирургическое лечение включало: операции на экстраокулярных мышцах, укорочение апоневроза леватора, рецессию леватора верхнего и ретрактора нижнего века, кожно-жировую блефаропластику, резекцию интраканальную клетчатки. Результаты и обсуждение. После блефаропластики у всех пациентов наблюдалось значительное улучшение внешнего вида за счет ликвидации крупных морщин кожи и выравнивание рельефа век, однако недостаточный эстетический эффект был связан с сохранением сетки мелких морщин, что было обусловлено изменениями структуры кожи. Внутренняя декомпрессия сопровождалась умеренным положительным эффектом, уменьшением экзофтальма на 1–2 мм, сужением глазной щели на 1–2 мм. При этом наблюдался негативный признак – временный парез окуломоторики. Устранение косоглазия: ортофория получена у 11 из 12 пациентов, недостатки лечения – необходимость

нескольких операций, сохранение малоподвижности, диплопия в отведениях. Устранение позы верхнего века: полная коррекция положения века достигнута у всех 5 пациентов. Устранение ретракции верхнего века: гипозэффект – 2/12, гиперэффект – 2/12, нормопозиция – 8/12. Неточные результаты связаны с апробацией различных способов рецессии. Устранение ретракции нижнего века: положительный эффект во всех случаях, в среднем веко поднялось на 2,2 мм, отрицательных результатов нет. Выводы. 1. Коррекция вспомогательного аппарата глаза достаточно эффективна для устранения патологии или получения приемлемого для жизни состояния. 2. Рекомендуется следующая последовательность комплексной коррекции мягких тканей: 1) внутренняя декомпрессия орбиты (при показаниях); 2) косоглазие + устранение ретракции нижнего века на последнем этапе; 4) коррекция верхнего века; 5) эстетическая блефаропластика.

### Особенности корригирующих операций на экстраокулярных мышцах при эндокринной офтальмопатии

Саакян С.В., Пантелеева О.Г., Амирян А.Г., Андреева Т.А.

ФГБУ МНИИ ГБ им. Гельмгольца Минздрава России, Москва

Поражение экстраокулярных мышц (ЭОМ) является одним из серьезных осложнений эндокринной офтальмопатии (ЭОП), которое наряду с косметическим дефектом, приводит к потере трудоспособности больных, ухудшению качества жизни и инвалидизации пациентов данной патологии. Лечение больных с вторичным косоглазием является достаточно сложной задачей, эффективность которой зависит непосредственно как от степени пораженности ЭОМ, так и от адекватного хирургического планирования. Выбор сроков, вида и объема корригирующих операций на ЭОМ при ЭОП по сей день остается весьма актуальной проблемой. Цель. Определить характер поражений ЭОМ при ЭОП, виды их хирургической коррекции и оценить степень эффективности проводимого лечения. Материалы и методы. За 2012–2014 гг. в отделе офтальмоонкологии и радиологии ФГБУ МНИИ ГБ им. Гельмгольца пролечен 31 больной (женщин – 20, мужчин – 11) ЭОП, осложненных вторичным поражением ЭОМ. Возраст больных при планировании корригирующей операции на ЭОМ составил в среднем 55,4±10,5 (29–72) года. Все пациенты были медикаментозно компенсированы (т.е. имели нормальные значения уровня гормонов щитовидной железы) и находились в клинически неактивной стадии ЭОП. У 18 больных первым этапом лечения ЭОП проводили медикаментозную терапию, которая включала пульс-терапию метипредом (в суммарной дозе 6 г) и симптоматическую метаболическую терапию. Два пациента до хирургического лечения получали местные ретробульбарные инъекции кортикостероидов. У остальных (11 больных) системная медикаментозная терапия не проведена из-за установления неактивной стадии ЭОП. Сроки между окончанием пульс-терапии метипредом и корригирующей операции на ЭОМ составили от 8 до 53 месяцев. При оценке глазодвигательных нарушений определяли как монокулярную, так и бинокулярную подвижность глаз, что позволяло получить целостное представление о поражении ЭОМ, планировать объем и вид корригирующей операции. Угол отклонения глаза определяли в градусах по Гиршбергу. Вид хирургического вмешательства определяли характером поражения мышцы и степенью выраженности отклонения глаза. Результаты. У двух пациентов положение обоих глаз было правильное. Хирургическая коррекция им была проведена по причине стойкой односторонней ретракции верхнего века как результат резкого сокращения леватора. Данным больным проведена леваторотомия, что позволило восстановить правильное положение верхнего века, убрать косметический дефект («распахнутая» глазная щель) и добиться максимального смыкания век во время сна. Для оценки особенностей хирургической тактики все остальные пациенты (29 человек) разделены на группы по виду вторичного косоглазия. У большинства больных (23 человека) было одновременное поражение ЭОМ вертикального и горизонтального ряда, 5 пациентов со сходящимся косоглазием и 1 пациент с расходящимся косоглазием. Сходящееся косоглазие с вертикальным компонентом (отклонение глаза кнутри и кверху/книзу) нами отмечено у 15 больных. При этом угол отклонения глаза по горизонтали варьировал от 10° до 60°, а по вертикали – от 2° до 10°. Для коррекции положения глаза при угле отклонения кнутри до 15–20°, как правило, было достаточно проведение хирургической коррекции внутренней прямой мышцы (рецессия, транспозиция) с/без одновременной тенотомии нижней прямой мышцы (у 6 больных). Следует отметить, что, несмотря на наличие вертикального компонента отклонения глаза у этих больных, хирургическая коррекция верхней или нижней прямой мышц не проводилась, поскольку после операции на горизонтальных мышцах удавалось добиться правильного положения глаза. В остальных случаях (9 больных) рецессия внутренней прямой мышцы была лишь первым этапом: дополнительно проводили резекцию наружной прямой мышцы (3 больных), корригирующие операции на другой стороне и на вертикальных мышцах (6 больных). Данные многоэтапные операции проводились при тяжелых глазодвигательных нарушениях – двустороннем косоглазии, вовлечении ЭОМ как вертикального, так и горизонтального ряда. Вертикальное косоглазие с/без горизонтальным отклонением глаза было установлено у 8 больных (у 7 больных глаз был отклонен кверху – кверху). Угол отклонения глаза кверху варьировал от 15° до 60°, а отклонение по горизонтали – от 2° до 15°. Один этап хирургического лечения (рецессия или транспозиция нижней прямой мышцы) проведен у 6 больных, что позволило корригировать положение глаза (только у одного пациента имелось остаточное непостоянное отклонение глаза кнутри до 5°);

коррекция двух ЭОМ мышц (рецессия нижней прямой мышцы с одновременной резекцией верхней прямой мышцы) проведена у одного пациента; коррекция трех ЭОМ (рецессия нижней и наружной мышц, резекция верхней мышцы) проведена у больного с выраженным поражением мышц (глаз был отклонен книзу на 60° и кнаружи на 15°). При преимущественном поражении внутренних ЭОМ, которое мы наблюдали у 5 больных, имелось отклонение глаза только в горизонтальном меридиане кнутри. У данных пациентов первым этапом проводилась рецессия (транспозиция) внутренней прямой мышцы. Ввиду большого угла отклонения глаз у 4 из 5 больных данной группы (угол отклонения глаз кнутри составлял от 30° до 60°) дополнительно проводили корректирующие операции и на других ЭОМ – резекцию наружной прямой мышцы и одноименные операции на другой стороне. Расходящееся косоглазие было наиболее редким вариантом глазодвигательных нарушений в нашем исследовании, которое было выявлено у одного больного, в связи с чем ему была проведена резекция внутренней прямой и рецессия наружной прямой мышц. Заключение. Таким образом, при ЭОП в большинстве случаев наблюдаются смешанные варианты вторичного косоглазия с вовлечением мышц как горизонтального, так и вертикального ряда (преимущественно внутренней и нижней прямой). Лечение такой группы пациентов является довольно сложной проблемой, требующее индивидуального подхода и планирования, порой многоэтапных хирургических вмешательств. Для стойкого хирургического эффекта корректирующие операции следует проводить не ранее, чем через 12 месяцев после завершения медикаментозной терапии. При правильно запланированной тактике хирургического лечения удается добиться максимальной коррекции положения глаз, значительно уменьшить степень диплопии, что приводит к повышению качества жизни пациентов, страдающих ЭОП.

### Комплексный подход к устранению лагофтальма

Шургая Ц.М., Сайда А.С.

ФГБУ Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва; ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва

Наиболее частой причиной возникновения лагофтальма является дисфункция лицевого нерва. Проблема устранения лагофтальма остается актуальной, так как нет комплексного подхода, который бы восстанавливал как функцию круговой мышцы глаза, так и придаточный аппарат. Методы, которые представляются на сегодняшний день, устраняют лагофтальм за счет отдельных элементов (грузик утяжеляет верхнее веко, однако не влияет на положение нижнего века; при тарзорафии сужаются поля зрения и т.д.). Цель исследования – повышение эффективности устранения лагофтальма за счет мобилизации и транспозиции анатомических структур, участвующих в его развитии с использованием нитей на основе политетрафторэтилена. Политетрафторэтилен – материал, который применяется в офтальмохирургии, кардиохирургии и др. Политетрафторэтилен обладает уплотняющими свойствами, а также высочайшей стойкости к любым химическим и органическим воздействиям. Помимо исключительной инертности, этот материал характеризуется прекрасными механическими свойствами, а также низкой пористостью. На базе ФГБУ ЦНИИС и ЧЛХ произведена хирургическая коррекция лагофтальма у 26 пациентов. Ввиду сопутствующих проявлений дисфункции лицевого нерва оперативные вмешательства проводились под эндотрахеальным наркозом и включали, помимо устранения лагофтальма, нейропластику, кросс-пластику, статическую коррекцию в различных комбинациях. Величина лагофтальма составляла от 0,3 см 1,4 см. Всем пациентам было проведено комплексное обследование, включающее антропометрические, функциональные (электромиография) исследования, а также фото- и видеоконтроль. Проведена коррекция лагофтальма хирургическим способом с применением нитей на основе политетрафторэтилена. Проводилось армирование тканей периорбитальной области с фиксацией к костным структурам. Применена методика устранения лагофтальма, которая позволяет максимально восстановить форму, положение и функции анатомических структур, которые изменяются при развитии лагофтальма. У 14 пациентов (53,9%) удалось полностью устранить лагофтальм, у 8 пациентов (30,8%) после проведенного лечения отмечается остаточный лагофтальм до 2 мм, у 2 пациентов (11,5%) лагофтальм уменьшился вдвое, но не устранился; у 1 пациента (3,8%) лагофтальм не был устранен. Разработанный метод устранения лагофтальма при помощи хирургического нерассасывающегося шовного материала на основе политетрафторэтилена позволяет комплексно воздействовать на ткани периорбитальной области и позволяет эффективно устранить лагофтальм в большинстве случаев.

### О природе флуоресценции новообразований по данным химического микрокартирования

Груша Я.О.<sup>1,2</sup>, Кириченко Н.П.<sup>1</sup>, Новиков И.А.<sup>1</sup>, Федоров А.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ НИИ глазных болезней; <sup>2</sup>Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

Актуальность. Несмотря на достаточно широкое применение флуоресцентной диагностики новообразований (н/о), ее медико-биологические аспекты остаются не вполне изучены. Существует мнение, что данный феномен обусловлен истощением в клетках опухоли запасов железа, в результате чего процесс синтеза гема прерывается на уровне предшественника – протопорфина IX (ПП), однако доказательств этому получено не было. Цель. Провести химическое микрокарти-

рование новообразований кожи периорбитальной области и оценить пространственную связь распределения общего железа и интенсивности характеристической флуоресценции ПП. Материал и методы. Для исследования были случайным образом выбраны фрагменты двух радиохирргически удаленных н/о кожи периорбитальной области, из которых одно в последующем было гистологически идентифицировано как базально-клеточный рак (БКР), другое – хронический воспалительный инфильтрат (гранулема). Аутофлуоресцентная диагностика (в программе "Канцерплот") была предварительно проведена в обоих случаях. Химический анализ выполняли на сканирующем электронном микроскопе EVO LS10, оборудованном энергодисперсионным спектрометром X-MAX50, работающем в режиме низкого вакуума и не требующем предварительной химической подготовки проб. Обработка данных сканирования проводилась по оригинальной методике, обеспечивающей достоверность определения качественного содержания и микрокартирования тяжелых элементов в биологических тканях. Результаты. Обнаружено, что зона минимальной концентрации железа соответствует узлу БКР на гистологическом срезе, а также зоне с наибольшим долевым участием характеристической флуоресценции ПП на аутофлуоресцентном изображении. Во втором образце, наоборот, было зафиксировано накопление железа в зоне, соответствующей хроническому воспалительному процессу. При этом интенсивность аутофлуоресценции в красном диапазоне была повышена лишь незначительно. Заключение. В рассмотренных этиологически различных пролиферативных процессах продемонстрированы диаметрально противоположные тенденции в отношении содержания и распределения общего железа, что согласуется с теоретическими представлениями о механизме накопления и флуоресценции ПП в тканях. Полученные данные являются ценным дополнением гистологического заключения при сложностях дифференциальной диагностики злокачественных и доброкачественных (воспалительных) пролиферативных кожных процессов и могут служить основанием к дальнейшему накоплению статистических представлений о характере взаимосвязи аутофлуоресценции и элементного состава тканей.

### Особенности глазного кровотока у больных с гранулематозом Вегенера

Киселева Т.Н., Саакян С.В., Пантелеева О.Г., Полунина А.А., Аджемян Н.А., Ильина Н.В.

ФГБУ МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца Минздрава России, Москва

Известно, что системные васкулиты в 7–20% случаев приводят к развитию различных ишемических поражений оболочек глаза. В связи с этим, огромное значение для ранней диагностики глазных симптомов при системных васкулитах приобретают неинвазивные ультразвуковые методы исследования кровотока в сосудах сетчатки и зрительного нерва. В настоящее время доказано, что наиболее информативными методами в оценке нарушений кровообращения в сосудах глаза являются ультразвуковая доплерография, цветовое доплеровское картирование (ЦДК) и энергетическое картирование (ЭК). Ранее нами были представлены данные инструментального обследования, включая результаты ультразвукового исследования глаза и орбиты у 93 пациентов с гранулематозом Вегенера (Киселева Т.Н., Полунина А.А., 2006, 2007 гг.) Цель – исследование кровотока в сосудах орбиты и глазного яблока у пациентов с гранулематозом Вегенера. Материал и методы. Обследовано 45 пациентов с различными офтальмологическими проявлениями гранулематоза Вегенера. Возраст пациентов варьировал от 43 до 63 лет. Контрольную группу составили 25 здоровых лиц соответствующего возраста. Помимо традиционных офтальмологических методов исследования, всем пациентам выполнено ультразвуковое исследование глазного яблока и орбиты, которое включало высокочастотное серошкальное сканирование, цветовое и энергетическое доплеровское картирование (ЦДК и ЭК) при помощи ультразвукового сканера VOLUSON 730 Pro и многоканального линейного датчика SP 10-16 МГц. Результаты. При серошкальном ультразвуковом исследовании видимых патологических изменений оболочек глаза, объемных образований орбиты не обнаружено. В режиме ЦДК выявлено снижение цветковых потоков в артериях глаза и орбиты. Анализ доплеровского спектра кровотока в глазной артерии (ГА) и центральной артерии сетчатки (ЦАС) в норме выявил пульсирующий артериальный кровоток с высоким пиком систолической волны. У 75% пациентов отмечалось уплощение формы систолической волны, снижение диастолического компонента спектра доплеровского сдвига частот, у 10% пациентов – исчезновение потока в диастолу в ЦАС и ГА. Наблюдалось снижение максимальной систолической и конечной диастолической скорости кровотока, увеличение индекса резистентности во всех артериях глазного яблока. Заключение. Ультразвуковые методы исследования кровотока в сосудах глаза и орбиты (ЦДК и ЭК) являются высокоинформативными в диагностике ишемических поражений глаза при гранулематозе Вегенера. Выявлен дефицит кровотока в артериях глазного яблока, который идентичен изменениям регионарной гемодинамики при глазном ишемическом синдроме. В отличие от глазного ишемического синдрома и системных васкулитов при ультразвуковом исследовании брахиоцефальных артерий гемодинамически значимых изменений не выявлено, что подтверждает патогенез заболевания, связанного с патологическими изменениями мелких артерий, вен, артериол.

## ХИРУРГИЯ ГОЛОВЫ И ШЕИ У ДЕТЕЙ

### Комбинированные и сочетанные переломы скелета носа: междисциплинарный подход

Рыбалкин С.В., Юнусов А.С., Рябинин А.Г., Молчанова Е.Б., Ларина Л.А.  
ФГБУ НКЦ оториноларингологии ФМБА России

Цель: анализ 645 наблюдений переломов скелета носа (ПСН) пациентов 0,5–15 лет для выработки тактики совместного лечения травматических повреждений специалистами различного профиля. Обсуждение результатов. ПСН у 15,1% больных сочетались с сотрясением головного мозга, у 2,8% – с ушибом мозга, у 1,2% – с внутречерепной гематомой, у 3,7% – с переломами костей черепа, у 6,7% – с переломами костей конечностей, таза и грудной клетки. 11,4% детей с сочетанными травмами носа попали в тяжелом состоянии в отделение реанимации. Всем больным с комбинированными ПСН проводилось КТ-исследование для определения характера повреждений структур носа и окружающих его анатомических образований. При комбинированных ПСН с ранениями кожи лица действия оториноларинголога направлены на проведение неотложных мероприятий: остановка носового кровотечения; первичная хирургическая обработка и ушивание раны. Затем, в зависимости от степени выраженности отечно-травматического симптома, определяются сроки и целесообразность репозиция костей и/или переломов носа (РКПН). При комбинированных ПСН с травматическими повреждениями внутриносовых структур, определяемых при эндоскопическом исследовании, РКПН должна быть выполнена до 7 суток с момента травмы во избежание образования стойких посттравматических синехий полости носа. При комбинированных ПСН с переломом стенок лобных пазух со смещением отломков при необходимости хирургического вмешательства целесообразно одновременно провести РКПН. При комбинированных ПСН с повреждениями верхнечелюстных пазух и клеток решетчатого лабиринта для предупреждения гнойно-септических осложнений показано парентеральное введение антибиотиков широкого спектра действия в максимальных возрастных дозировках, а также использование двухуровневой тампонады после РКПН. Хирургическое лечение комбинированных ПСН с переломом основания черепа в остром периоде травмы не проводится в связи с тяжестью состояния и риском развития носовой ликвореи, которая в большинстве случаев проявляется не сразу, а на 7–10-е сутки после травмы. Таким больным показана риносептопластика в плановом порядке не ранее чем через 6 мес. после травмы при отсутствии противопоказаний, определяемых нейрохирургами. Сроки хирургического лечения сочетанных ПСН зависят от тяжести общего состояния больного и динамики отечно-травматических изменений в тканях носа. Если у больного данной группы проводится по показаниям какое-либо хирургическое вмешательство, то целесообразно под наркозом, одновременно с бригадой хирургов-травматологов.

### Выбор тактики лечения детей с врожденными пороками уха.

Рябинин А.Г.<sup>1</sup>, Юнусов А.С.<sup>1</sup>, Рыбалкин С.В.<sup>1</sup>, Молчанова Е.Б.<sup>1</sup>, Ларина Л.А.<sup>1</sup>, Курбанов К.С.<sup>1</sup>, Рябинин В.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ Научно-клинический центр оториноларингологии ФМБА России, <sup>2</sup>БОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова МЗ РФ

Врожденные пороки развития уха в настоящее время встречаются от 5 до 9 детей на 10 000 населения. Известно, что снижение слуха влечет за собой задержку речевого развития, обуславливает возникновение дефектов произношения, оказывает отрицательное влияние на развитие мышления и вызывает постоянное состояние депрессии, которое приводит к психическим расстройствам и к снижению общего развития детей и подростков. В связи с этим актуальным представляется вопрос поиска современных методов и выбора тактики реконструктивной реабилитационной хирургии патологически измененного органа слуха.

Предложенный нами алгоритм диагностических мероприятий, основанный на рациональном сочетании современных методов диагностики, позволяет разработать программу хирургического лечения пациентов с врожденными пороками развития наружного и среднего уха, а также обосновать и индивидуально скорректировать комплексную реабилитацию. Цель исследования: выбор тактики реконструктивной хирургии. В задачу исследования входила разработка методик использования никелида титана для повышения слухоулучшающего эффекта. Материал и методы. 175 детей с синдромом I–II жаберных дуг в возрасте от 4 до 15 лет. Распределение пациентов: синдром жаберной щели у 5 пациентов; синдром 1–2 жаберной дуги, гипогенезия у 95 больных (синдром Конигсмарка); синдром 1–2 жаберной дуги дизгенезия у 57 (синдромы Гольденхара, Тричера–Коллинза, Клиппеля–Фейля) и синдром 1–2 жаберной дуги, смешанная форма у 18 пациентов. Проводили следующие варианты типов слухоулучшающих операций с никелидом титана: аурикуломеатотимпанопластика с никелидом титана с укладкой на наковалюне, аурикуломеатотимпанопластика с никелидом титана с колумеллой аурикуломеатотимпанопластика с никелидом титана с помещением его на головку стремени. Формировали наружный слуховой проход и неотимпанальную полость среднего уха височной кости. Для прикрытия раневой поверхности наружного слухового прохода в заушной области выкраивали кожный лоскут на двух сосу-

дистых ножках, лоскут укладывали по спирали по стенкам вновь сформированного наружного слухового прохода. Для экранизации вновь созданной тимпанальной полости применяли два тимпанальных лоскута: первый – надкостничный лоскут, а второй – с использованием смоделированной барабанной перепонки, изготовленной из мелкопористой круглой пластинки никелид титана. Использование при слухоулучшающих операциях никелид титана обеспечивает формирование архитектоники нового слухового прохода приближенной к норме и при этом существенного улучшается слух.

### Сравнительный анализ двух методов проведения эндоскопической аденомотомии у детей и взрослых

Синицкий К.В.

ФГБУЗ Северный медицинский клинический центр им. Н.А. Семашко ФМБА, г. Архангельск, Россия

Аденоиды являются одним из наиболее частых заболеваний лор-органов в детском возрасте, относительно редко встречаются у взрослых. По настоящий момент основным методом лечения аденоидов остается операция аденомотомии. Аденомотомия у детей и взрослых проводится по строгим показаниям, при неэффективности консервативных методов лечения, после подготовки пациента. Операцию желательно проводить под эндоскопическим контролем, который возможен только под наркозом. Цель настоящей работы – показать эффективность применения одного из современных методов удаления аденоидов путем коблации холодноплазменным аппаратом «Coblator-II» при проведении эндоскопической аденомотомии у детей и взрослых. Материал и методы исследования. Проведено обследование и оперативное лечение 40 пациентов в возрасте с аденоидами от 3 до 35 лет. Всем проводилась аденомотомия эндоскопическим способом (оптика \_70\_) под эндотрахеальным наркозом. Основная группа состояла из 20 человек (17 детей и 3 взрослых), которые были прооперированы с применением холодноплазменного аппарата «Coblator-II». В контрольной группе (18 детей и 2 взрослых) аденомотомия осуществлялась стандартным механическим способом. Критерии оценки эффективности: время операции, кровоточивость тканей и кровопотери, осложнения, жалобы, объективные осмотры. Результаты исследования: 1) Во время проведения операций у больных из основной группы была отмечена незначительная кровоточивость, операции проводились практически на «сухом» операционном поле с минимальной кровопотерей (5–10 мл). У пациентов контрольной группы объем кровопотери больше (30–50 мл), особенно у взрослых, постоянно во время операции использовались марлевые тампоны и биполярная коагуляция. Выраженная кровоточивость значительно ухудшила обзор операционного поля. В связи с этим длительность операции в контрольной группе была в 1,5–2 раза больше, чем в основной (в среднем, 25 и 15 минут соответственно). Осложнений в виде кровотечений в послеоперационном периоде в обеих группах зафиксировано не было. Сразу после операции у пациентов из основной группы присутствовали жалобы на легкие болевые ощущения в глотке в течение нескольких часов после операции, что связано с минимальной операционной травмой. В контрольной группе боль в глотке и дискомфорт были более выражены. В обеих группах произошло значительное улучшение носового дыхания, вплоть до его полного восстановления в первые часы после операции. В последующую неделю после операции в основной группе сохранялось хорошее носовое дыхание, дискомфорт в глотке не беспокоил. Температура тела не повышалась.

### Хирургическое лечение секреторной стадии экссудативного среднего отита в детском возрасте

Кунельская Н.Л., Ивойлов А.Ю., Пакина В.Р., Яновский В.В., Павликова Е.В.

Цель работы: разработка оптимального хирургического алгоритма ведения детей с секреторной стадией экссудативного среднего отита (ЭСО), направленных для проведения оперативного вмешательства в стационар. Материал и методы. Работа выполнена в отделе ЛОР-патологии детского возраста ГБУЗ НИКИО им. Л.И. Свержевского ДЗМ на базе 1-го ЛОР-отделения ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского. В исследовании вошли 98 детей с секреторной стадией ЭСО (3–13 лет), поступивших в стационар для оперативного лечения. Критерии включения: наличие секреторной стадии ЭСО. Критерии исключения: наличие острого среднего отита, наличие острой вирусной инфекции, обострение хронических соматических заболеваний, новообразования полости носа, околоносовых пазух, носоглотки, врожденные аномалии развития лицевого скелета и уха, наличие мукозной или фиброзной стадии ЭСО. Всем детям на догоспитальном этапе был проведен курс консервативного лечения ЭСО без положительного результата. Детям было проведено комплексное обследование, включающее: сбор анамнеза, традиционный осмотр ЛОР-органов, эндоскопическое исследование полости носа и носоглотки, отомикро- и отозндоскопию, акустическую импедансометрию, отоакустическую эмиссию, тональную пороговую аудиометрию (если позволял возраст ребенка), компьютерную томографию по показаниям, микробиологическое и аллергологическое обследование. При наличии обструкции в области устья слуховой трубы (аденоиды – у 70 детей, гипертрофия тубарных миндалин – у 3 детей) производилось ее устранение, одновременно мы выполняли миринготомию с аспирацией экссудата и промывание барабанной полости ацетилцистеином в комбинации с тиамфениколом. При получении густого вязкого экссудата в миринготомическое отверстие устанавливали шунт (45 детей). У 25 детей с ЭСО и аденоидами, блокирующими устья слуховых труб была произведена только аденомотомия в связи



с отказом родителей от вмешательства на ухе. Оперативное лечение проводили в условиях общего обезболивания. Результаты. У детей, лечение которым проведено по используемому нами алгоритму выздоровление констатировали в 84,8% случаев. В случае отказа от одномоментной мириготомии (в том числе с установкой шунта по показаниям) положительный эффект достигнут лишь в 36%. Выводы. Применяемый нами алгоритм ведения больных с ЭСО показал высокую эффективность. При выполнении вмешательства по поводу устранения обструкции в области устья слуховой трубы у детей с секреторной стадией ЭСО показано одномоментное проведение мириготомии; при этом в случае получения густого вязкого экссудата показана установка шунта.

### Тимпанопластика 1-го типа в детском возрасте

Крюков А.И., Ивойлов А.Ю., Пакина В.Р., Яновский В.В.

Цель исследования – оценить возможность использования эпидиска и мерогеля у больных «сухим» перфоративным средним отитом при выполнении тимпанопластики первого типа. Материал и методы. Тимпанопластика выполнена у 12 больных детей в возрасте от 8 до 15 лет. Критерии отбора – отсутствие обострения хронического процесса, отсутствие кариеса в клеточной системе сосцевидного отростка, хорошая проходимость слуховой трубы, санация полости носа и носоглотки. Операции производили эндоназально в условиях общего обезболивания. Первый этап включал иссечение омолозлых краев дефекта барабанной перепонки, наружная ее поверхность дезэпителизовалась на протяжении 2–3 мм по окружности дефекта, разрез кожи слухового прохода и отслойку металевого лоскута, затем ревизия барабанной полости, при которой у 2 детей обнаружена утолщенная слизистая оболочка не только в области медиальной стенки барабанной полости, но и в области гипотимпанума с укорочением рукоятки молоточка. При больших дефектах тимпанальной мембраны создаются неблагоприятные условия для приживания трансплантата из-за большого размера, западения и сращения его с медиальной стенкой. Для предупреждения западения трансплантата мы использовали аутохрящевые пластинки, которые заготавливали в процессе операции из хряща ушной раковины больного по размерам, соответствующим дефекту барабанной перепонки. Установленную опорную пластинку покрывали фасциальным трансплантатом, на который тщательно натягивались остатки барабанной перепонки или края кожи слухового прохода. Уложенные таким образом тимпанопластические лоскуты покрывались эпидиском, поверх которого проводилась тампонада кусочками мерогеля, далее смоченным раствором 1% диоксида, что предохраняло трансплантат от травмы при перевязках и удерживало его в заданном положении. Для улучшения дренирования барабанной полости ежедневно проводилась анемизация слизистой оболочки глоточного устья слуховой трубы в течение последующих 10 дней. Все пациенты получили инъекции антибиотиков внутримышечно в течение 7 дней, антигистаминные препараты и витамины. Для улучшения кровоснабжения и трофики местных тканей назначалась микроплазменная терапия. Полное восстановление целостности барабанной перепонки со значительным улучшением (прирост слуха по воздушному проведению от 20 дБ и более в диапазоне 500–2000 Гц) получен у всех больных в ближайшем послеоперационном периоде (6 месяцев). Таким образом, использование эпидиска позволяет получить хороший морфологический и функциональный результат и сократить пребывание ребенка в стационаре на 5 дней.

### Роль Эпштейн–Барр вирусной и цитомегаловирусной инфекции в формировании рецидивирующего среднего гнойного отита у детей

Сотникова Л.С.<sup>1,3</sup>, Минасян В.С.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва (заведующий кафедрой – член-корреспондент Российской Академии медицинских наук, заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор М.Р. Богомильский), Москва, Россия; <sup>2</sup>ГБУЗ Морозовская ДГКБ (главный врач – доктор медицинских наук, профессор И.Е. Колтунов), Москва, Россия; <sup>3</sup>ФГБНУ Научный центр здоровья детей (директор – академик РАН, председатель Исполкома Союза педиатров России А.А. Баранов), Москва, Россия

Под рецидивирующим средним отитом (PCO) у детей следует подразумевать как минимум 3 эпизода острого среднего отита за период 6 месяцев или 4 эпизода и более острого среднего отита за год. В настоящее время особый интерес представляет изучение частоты встречаемости и роли герпесвирусов в развитии рецидивирующих средних отитов у детей. Целью данной работы было оценить частоту встречаемости маркеров герпетических инфекций у детей с рецидивирующими средними отитами. Материал и методы. За период с января 2012 года по май 2014 год в ЛОР отделении Морозовской больницы было обследовано 102 ребенка в возрасте от 6 месяцев до 6 лет, из них 61 (59,8%) мальчик и 41 (40,2%) девочка. Всем производилось исследование сыворотки крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) на определение специфических антител к антигенам Эпштейн–Барр вирусной инфекции (ВЭБ): капсидному, ядерному, раннему; цитомегаловирусной инфекции (ЦМВ), вирусу простого герпеса (ВПГ I/II). После купирования общей симптоматики детям проводили диагностическую эндоскопию носоглотки. Результаты. При исследовании сыворотки крови методом ИФА на определение специфических антител к антигенам ВЭБ, ЦМВ, ВПГ маркеры герпетической инфекции выявлялись у 65 из 102 детей, что составило 64,4%, у 37 из 102 (36,3%) детей маркеры не

выявлялись. Герпетическая инфекция в активной стадии выявлена у 26 из 65 детей (40%): в 46,2% случаев маркеры ЭВБ, в 23,1% сочетание маркеров ЭВБ с ЦМВ, в 19,2% сочетание маркеров ЭВБ с ВПГ, в 11,5% случаев маркеры ЦМВ. Герпетическая инфекция в стадии латенции выявлена у 39 (60%): в 35,9% случаев – маркеры ВЭБ, в 35,9% случаев – ЦМВ, в 28,6% случаев – маркеры ЦМВ, в 28,2% – сочетания маркеров ВЭБ с ЦМВ. По данным диагностической эндоскопии носоглотки у детей с PCO в 41% случаев ( $p=0,002$ ) при герпетической инфекции в стадии латенции выявлялись аденоидные вегетации 3-й степени, в то время как при активной герпетической инфекции – только в 7,7% случаев ( $p=0,03$ ), что связано с длительностью течения инфекционного процесса. Выводы. У детей с рецидивирующими отитами выявляются маркеры герпетической инфекции преимущественно Эпштейн–Барр вирусной этиологии. Длительная персистенция ВЭБ в лимфоидной ткани глоточной миндалины, может приводить к ее гипертрофии, что в дальнейшем нередко способствует механическим нарушениям проходимости слуховой трубы и формированию PCO у детей.

### Аденотомия и аденотонзиллотомия как один из этапов лечения синдрома обструктивного апноэ сна у детей с патологией лимфоглоточного кольца

Крюков А.И., Ивойлов А.Ю., Тардов М.В., Архангельская И.И.

Цель исследования: оценить эффективность аденотомии и аденотонзиллотомии у детей с синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС) с помощью компьютерной пульсоксиметрии (КП). Материал и методы исследования: В отделе ЛОР-патологии детского возраста НИКИО им. Л.И. Свержевского проведено обследование и лечение 41 ребенка с патологией лимфоглоточного кольца (2–8 лет). 1-я группа – 17 детей, которым была выполнена аденотомия (аденоиды III ст.). 2-я группа – 24 ребенка, которым была выполнена аденотонзиллотомия (аденоиды II–III ст., гипертрофия небных миндалин II–III ст.). Проводили изучение жалоб, анамнеза, оториноларингологический осмотр и КП до и после операции. Детям проводили КП прибором Wrist Pulse Oximeter MD300W. Параметры прибора отображаются на дисплее в виде SpO2 (сатурация) и PR (частота пульса). Результаты и обсуждение: сформулированные вопросы и подробная беседа с родителями пациентов выявляли эпизоды остановок дыхания в процессе ночного сна у детей с аденонозиллярной гипертрофией. Родители жаловались на затруднение носового дыхания, храп, сон с открытым ртом. Пациентам проводили эндоскопическое исследование полости носа и носоглотки. Для анализа полученных данных используется компьютерная программа, автоматически генерирующая анализ, включающий следующие параметры за весь период исследования: общая длительность записи (мин); SpO2 (исходное, минимальное, максимальное, среднее значение); частота сердечных сокращений (ЧСС) (минимальное, максимальное среднее значение); количество десатураций; индекс десатураций – ИД (кол-во эпизодов апноэ/гипопноэ в час); максимальная длительность непрерывного периода, при котором сатурация была ниже 88%; общее время записи, при котором сатурация была <94%. По индексу апноэ/гипопноэ дети, поступающие на аденотомию, распределились следующим образом: до 1/час – 9 больных; от 1 до 5/час – 8 больных. Дети, поступающие на аденонозиллотомию по индексу апноэ/гипопноэ, распределились следующим образом: до 1/час – 8 больных, от 1 до 5/час – 13 больных; от 5 до 15/час – 2 больных; более 15/час – 1 больной. По индексу десатурации у детей с патологией лимфоглоточного кольца, поступающих на аденотомию и аденонозиллотомию, легкая степень СОАС была выявлена у 21 ребенка, средняя степень СОАС – у 2, и у 1 ребенка – тяжелая степень СОАС. В анамнезе через 1–2 месяца после аденотомии и аденонозиллотомии, по результатам КП, параметры имели значительную положительную динамику. Вывод: аденотомия и аденонозиллотомия являются одним из этапов лечения СОАС у детей, обусловленного аденонозиллярной гипертрофией.

### Определение возраста для начала хирургического лечения больных с синдромальными краниосиностазами

Бельченко В.А., Колтунов Д.Е.

Челюстно-лицевой госпиталь для ветеранов войн, РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия; ГБУЗ ДСП № 38 ДЗ г. Москвы

На протяжении многих лет не прекращались дискуссии между специалистами о возрасте пациентов с синдромальными краниосиностазами, с которого можно начинать хирургическое лечение. Ранее адекватное хирургическое вмешательство, приводящее к заметному улучшению внешнего вида пациента, помогает улучшить интеграцию ребенка в общество и облегчает моральные страдания родителей. Значимым является и то, что закладка основных двигательных функций происходит в первые годы жизни ребенка. Адаптация организма, с учетом более высокой регенеративной способности, к последствиям реконструкции костей черепа, влияющих на глазодвигательную систему, функции речи и глотания, проходит значительно легче у пациентов в раннем детском возрасте. На основании анализа результатов хирургического лечения 111 детей с синдромальными краниосиностазами с 2006 по 2014 гг. мы пришли к выводу, что деформация формирующегося черепа должна быть исправлена в раннем возрасте, учитывая, что растущие головной мозг и глазные яблоки после операции будут способствовать формированию костей черепа.



тканей. Это связано со значительной распространенностью поражений костей черепа, а также тесного взаимоотношения патологических процессов с функционально значимыми структурами, что обуславливает ограничения и необходимость минимизации операционной травмы. Реконструкция пораженных костей крайне важна для достижения удовлетворительного функционального и косметического результата, что особенно важно в лечении детей для их социальной адаптации. Цель работы. Улучшение косметического результата при удалении очагов фиброзной дисплазии фронто-орбитальной области за счет использования синтетических имплантов при дефиците донорских зон. Материал и методы. В основу работы были положены результаты обследования и лечения больных фиброзной дисплазией фронто-орбитальной области (13 человек) в возрасте от 1 до 14 лет за 2001–2014 гг. В 6 случаях выполнено удаление очагов фиброзной дисплазии со свода черепа битемпоральным доступом с одномоментным замещением дефектов аутокостным расщепленным трансплантом со свода черепа. В 2 случаях в связи с множественными узлами на своде черепа и дефиците донорской аутокости для замещения пострезекционных дефектов фронто-орбитальной области использован PIC-имплант. В одном случае, у ребенка с моносальной формой фиброзной дисплазии, выполнено изолированное удаление очага опухоли с замещением PIC-имплантом. В 4 случаях в связи с выраженной распространенностью опухолевого процесса и минимальными косметическими изменениями лица была назначена изолированная терапия теанатом. В одном случае, у ребенка с распространением очага фиброзной дисплазии на основную кость и область зрительного канала, объем оперативного вмешательства был минимизирован с оставлением остаточной опухоли в этих областях и ведением в катамнезе данного ребенка на терапии теанатом. Данная терапия позволила избежать небезоснованного риска травмы зрительного нерва при отсутствии данных за компрессию с достижением стойкого косметического результата и ускорением «созревания» очагов фиброзной дисплазии в этих областях. В послеоперационном периоде проводилась контрольная компьютерная томография, подтверждающая хороший функциональный и косметический результат, за счет восстановления нормальной анатомии лица. Результаты. Использование синтетических индивидуальных имплантов у детей с фиброзной дисплазией фронто-орбитальной области позволяет восстановить анатомические границы фронто-орбитального края, верхней стенки орбиты и лобной кости без расширения операционного доступа, а у детей с сопутствующими узлами в области свода черепа являются единственной альтернативой для проведения одномоментной операции по удалению всех очагов фиброзной дисплазии костей черепа. Применение шаблонов, поставляемых с PIC-имплантами, позволяет интраоперационно маркировать зону резекции опухоли, что облегчает формирование адекватного пострезекционного дефекта PIC-импланту и последующую фиксацию его к костям черепа. Выводы. Использование аллопротезов фронтоорбитальной области является операцией выбора, позволяющая уменьшить объем оперативной травмы с достижением оптимального косметического результата за счет индивидуального изготовления протеза по данным компьютерной томографии. В случае наличия множественных очагов фиброзной дисплазии свода черепа, использование PIC-имплантов для восстановления фронто-орбитальной области является единственно возможным методом для замещения пострезекционных дефектов.

### Первый опыт применения бичастотной струйной вентиляции легких при эндоларингеальных операциях у детей

Поляков Д.П.<sup>1</sup>, Рыбалко А.С.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ Научно-клинический центр оториноларингологии ФМБА России; <sup>2</sup>НИИ Детской хирургии ФГБУ Научный центр здоровья детей, Москва, Россия

Актуальность. Известные до настоящего времени способы обеспечения интраоперационной вентиляции легких при эндоларингеальных операциях не лишены недостатков в силу конкурентного пересечения локализации зоны хирургического вмешательства и обеспечения проходимости дыхательных путей. Исключением составляет вентиляция через трахеостому, однако ее наложение лишь для обеспечения вентиляции во время вмешательства часто недостаточно обосновано. Особенную актуальность это приобретает в педиатрической практике из-за относительной анатомической узости гортани и трахеи, а также высокой чувствительности к гипоксии и гиперкапнии. Современным решением является бичастотная струйная вентиляция (SHFJV), осуществляемая путем наложения нормо- и высокочастотной вентиляции увлажненным кислородом в открытом контуре через специальные клинки операционных ларингоскопов. Сочетание двух воздушных потоков обеспечивает как адекватную элиминацию углекислоты, так и оксигенацию. Отсутствие трубок в просвете гортани и трахеи позволяет получить максимально широкий доступ к операционному полю. Цель. Оценить возможность SHFJV при эндоларингеальных операциях у детей. Материал и методы. За 2014 год при тесной совместной работе отделений оториноларингологии и анестезиологии были прооперированы 9 детей с патологией гортани и трахеи (врожденная ларингомаляция, хронические рубцовые стенозы гортани и трахеи, доброкачественные новообразования гортани) на фоне SHFJV. Возраст детей составил от 16 месяцев до 17 лет, вес – от 9 до 65 кг. Вентиляция проводилась с высокочастотным компонентом от 600 до 900 в минуту и нормочастотным – от 16 до 22. Длительность вмешательства варьировала от 20 до 75 минут. На протяжении всей ИВЛ проводился анализ газов крови. Результаты. Интраоперационный транскутанный анализ газов крови показал отсутствие эпизодов гипоксемии и гиперкапнии, что подтвердило адекватность интраоперационной вентиляции. В 8 случаях был использован хирургический лазер с применением режима лазерной безопасности данного аппарата

ИВЛ, когда концентрация кислорода в дыхательных путях снижалась до 25–35%, что также не вызвало значимых изменений газового состава крови. Оптимальная визуализация операционного поля во всех случаях позволила достичь положительного результата в виде устранения или снижения степени стеноза гортани и/или трахеи. Выводы. Представленные результаты формируют лишь первичное впечатление в связи с небольшим размером выборки, однако метод SHFJV при эндоларингеальных вмешательствах у детей представляется перспективным и требует дальнейшего изучения и более широкого внедрения в практику.

### Оценка эффективности консервативного лечения детей с младенческими гемангиомами в области головы и шеи

Комелягин Д.Ю., Владимиров Ф.И., Петухов А.В., Дубин С.А., Дергаченко А.В., Дергаченко А.В., Стрига Е.В., Слипченко В.Г., Шафранов В.В., Тополюцкий О.З., Иванов А.В., Романов Д.В., Епифанова С.Н., Вафина Х.Я., Фокин Е.И.

Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова; Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова; Детская городская клиническая больница Св. Владимира, Москва

Цель работы. Определить эффективность пропранолола в лечении детей с младенческими гемангиомами. Материалы и методы. С 2011 по 2014 год в ДГКБ Св. Владимира проводилось лечение детей с младенческими гемангиомами препаратом пропранолол в дозировке 2 мг/кг в сутки, длительностью до 8 месяцев. Пролечено 172 пациента в возрасте от 1 недели до 4 лет. Из них мальчиков – 71 (41,2%), девочек – 101 (58,8%). У 47 (27,3%) пациентов младенческие гемангиомы определялись в околоушно-жевательной области, в орбитальной области – у 27 (15,7%) пациентов, в области верхней и нижней губ – у 23 (13,2%) пациентов, у 21 (12,4%) – в области носа, у 15 (9,1%) детей – в области волосистой части головы, у 13 (7,4%) – в области шеи; у 26 (14,9%) больных младенческие гемангиомы поражали несколько областей. Всем пациентам перед началом лечения проводилось комплексное обследование: фотодокументация с последующей оценкой изменений размеров гемангиомы по метрической шкале, кардиологическое (ЭКГ, эхокардиография, холтеровское мониторирование, измерение АД), фиброларингоскопия, определение уровня глюкозы крови, ультразвуковое исследование с доплерографией. Компьютерную томографию с контрастированием сосудов выполняли в случае, если по данным УЗИ невозможно было определить размеры пораженных тканей. Все пациенты были распределены на 2 группы. В первую входили больные ранее не получавшие лечение – 57 (33,1%) пациентов. Вторую группу составили 115 (66,9%) пациентов, ранее получавших различные виды лечения, в ходе которого не было достигнуто положительного результата, а в ряде случаев был отмечен бурный рост образований. Результаты. Результаты лечения оценивались как хорошие, удовлетворительные и отрицательные. Хороший результат считался при отсутствии функциональных нарушений и признаков гемангиомы. Удовлетворительный результат считался при отсутствии функциональных нарушений и наличии остаточных признаков гемангиомы, требующих дополнительной коррекции. Отрицательным результатом считалось отсутствие эффекта терапии пропранололом. В результате проведенного лечения в 1-й группе получен хороший результат у 50 (87,8%) пациентов, а отсутствие эффекта от терапии пропранололом – у 7 (12,2%) больных. Во 2-й группе хороший результат получен у 89 пациентов (77,1%), удовлетворительный у 22 (19,3%) больных и отрицательный – у 4 больных (3,6%). Положительный эффект терапии определялся уже после 5–7-го дня от начала приема пропранолола. При отсутствии эффекта терапии пропранололом выполнялось оперативное вмешательство по удалению сосудистой опухоли. После операции в 1-й группе больных гемангиоэндотелиома была гистологически определена в 5 случаях, а гемангиоперитиома – в 2 случаях, а во 2-й группе во всех случаях была выявлена младенческая гемангиома. Ни в одном случае не было отмечено снижения уровня глюкозы в крови. У 4 (2,3%) пациентов выявлены гемангиомы в области гортаноглотки. Осложнения в виде преходящей брадикардии были у 7 (4,0%) пациентов с конечным хорошим результатом лечения. У 8 (4,8%) детей при УЗИ брюшной полости выявлены гемангиомы печени, в последующем излеченные. Выводы. Выжидательная тактика не оправдана в связи с неконтролируемым ростом опухоли и малой вероятностью самостоятельного регресса. Применение других видов лечения гемангиом снижает эффективность терапии пропранололом. Лечение детей с младенческими гемангиомами при помощи пропранолола наиболее эффективно сразу при постановке диагноза. Терапию пропранололом можно рассматривать как метод дифференциальной диагностики между младенческой гемангиомой и другими сосудистыми опухолями, так как данный препарат эффективен при лечении только младенческих гемангиом. В большинстве случаев, применение монотерапии пропранололом, позволяет достичь хорошего функционально-косметического результата.

### Мониторинг возвратных гортанных нервов при операциях на щитовидной железе у детей

Грачев Н.С., Ворожцов И.Н., Калинина М.П., Сысов А.Е.

ФНКЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева

Актуальность темы. Одной из основных причин нарушения иннервации гортани является травма возвратного гортанного нерва при экстрафасциальных операциях на щитовидной железе. Парезы и параличи гортани после первичных операций на щитовидной железе достигают 15%. Отсутствие единого подхода к профилактике травм гортанных нервов при операциях на щитовидной железе свидетельствует



рубцов. Неудовлетворительным результатом считался при наличии функциональных нарушений, асимметрии мягких тканей и келоидных рубцов. Хороший результат получен в 758 (82%) случаях, удовлетворительный у 164 (17,7%) детей, неудовлетворительный – у 3 (0,3%) больных. Выводы. Заболевание бешенством не связано с тактикой и сроками проведения оперативного лечения; полный и своевременный курс антирабической терапии надежно защищает от заболевания бешенством; для уменьшения осложнений и получения эстетически и функционально приемлемых результатов выжидательную тактику относительно оперативного лечения применять нецелесообразно; оперативное лечение должно проводиться в максимально короткие сроки и в максимально полном объеме; программа реабилитации пациентов с укушенными ранами головы и шеи должна включать проведение комплексной противорубцовой терапии в течении 1 года.

### Тактика при детском СОАС

Русецкий Ю.Ю.

ФГБНУ Научный центр здоровья детей РАМН, Россия

По данным литературы синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) встречается у 2% детей. При отсутствии своевременной диагностики и лечения СОАС может приводить к развитию сердечно-легочных осложнений, задержке умственного и физического развития, метаболическим нарушениям. Данные анамнеза и клинического осмотра позволяют заподозрить СОАС примерно в 65 и 46% случаев. Чувствительность и специфичность некоторых опросников невысока и составляет 78 и 72%, соответственно. Золотым стандартом диагностики СОАС является полисомнография. Следует отметить, что критерии исследования отличаются от взрослых – для детей индекс апноэ-гиппноэ более 1 или минимальная сатурация кислорода менее 92% считается патологией. Наиболее частой причиной СОАС является аденонозиллярная гипертрофия. Среди других причин описывают искривление перегородки носа, атрезия хоан, полипы полости носа, гипертрофический ринит. У детей с краниофациальными синдромами, включая синдром Апера, Крузона, Пфайфера и Сетре–Чотзена, аномалии основания черепа, гипоплазию верхней челюсти выявляют обструкцию на уровне носоглотки. При синдромах Тричера Коллинза, Пьера Робена, Гольденхара, сопряженных с микрогнатией встречается гипофарингеальная обструкция. СОАС также часто диагностируется у детей с ожирением и нейромышечными заболеваниями. Аденонозиллэктомия при наличии показаний является первостепенным лечением. Увулопалатофарингопластику выполняют при гипертрофии мягкого нёба или при умеренной гипертрофии небных миндалин и тяжелой степени СОАС. У детей с краниофациальными синдромами лечение часто включает трахеостомию и челюстно-лицевую хирургию. Обзор литературы показывает необходимость тщательного обследования пациентов с подозрением на СОАС, а также мультидисциплинарного подхода, особенно в тяжелых случаях.

### Лечение детей с деформациями челюстно-лицевой области врожденного и приобретенного характера, сопровождающимися сужением челюстей

Комелягин Д.Ю., Топольницкий О.З., Дергаченко А.В., Дубин С.А., Владимиров Ф.И., Петухов А.В., Дергаченко А.В., Стрига Е.В., Слипченко В.Г., Иванов А.В., Пачес О.А., Пасечников А.В., Вафина Х.Я., Строганов И.А.

Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Детская городская клиническая больница Св. Владимира, Москва, Российская Федерация

Цель работы: оценить эффективность компрессионно-дистракционного остеосинтеза (КДО) у детей с деформациями челюстно-лицевой области, сопровождающимися сужением челюстей. Материал и методы. За 2014 год в отделении челюстно-лицевой хирургии ДГКБ Св. Владимира прошли лечение 10 детей от 8 до 14 лет с деформациями челюстно-лицевой области, сопровождающимися сужением челюстей: мальчиков – 4 (40%), девочек – 6 (60%). Дети, оперированные ранее вследствие заболеваний, которые были причиной возникновения сужения челюстей, распределены следующим образом: с врожденной односторонней расщелиной альвеолярного отростка верхней челюсти, твердого и мягкого нёба – 2 (20%), с анкилозирующими поражениями височно-нижнечелюстного сустава – 5 (50%), с нарушением носового дыхания из-за гипертрофии аденоидов III степени – 3 (30%). При клиническом осмотре полости рта выявлялись скудное, протрузионное положение зубов, V-образная форма верхнего зубного ряда, перекрестная окклюзия, смещение центральной линии. Всем пациентам в предоперационном периоде проводились: снятие оттисков с челюстей, изготовление контрольно-диагностических моделей, ортопантомография (Orthorhosxh 5 DS), компьютерная томография (Toshiba Aquilion 16). Методом устранения сужения челюстей был КДО с использованием нёбного и подбородочного дистракционных аппаратов фирмы «Конмет». С целью интраоперационного позиционирования нёбного дистракционного аппарата изготавливался индивидуальный направляющий шаблон на верхнюю челюсть. Оперативное лечение на верхней челюсти включало проведение остеотомии по Le Fort I и остеотомии в области нёбного шва с установкой нёбного дистракционного аппарата, на нижней челюсти – остеотомии в области подбородочного шва с установкой подбородочного дистракционного аппарата. Дистракция начиналась на 7-е послеоперационные сутки, на верхней челюсти по 0,5 мм 1 раз в сутки, на нижней челюсти – по 0,27 мм 4 раза в сутки. С целью оценки формирования регенератов в процессе дистракции проводилось ультразвуковое исследование (TOSHIBA AplioMG). Дистракция проводилась до нормализации размеров

челюстей по индексу пропорциональности лица. По окончании дистракции проводили повторную компьютерную томографию и изготовление контрольно-диагностических моделей. Ортодонтический этап лечения проводился сразу после окончания дистракции. Применялись несъемные аппараты – брекет-системы фирмы Damon q и съемные пластинчатые аппараты с накусочной площадкой. Первый этап ортодонтического лечения был направлен на нормализацию формы зубных дуг челюстей, положения и наклона зубов, однако перемещение зубов в зону костного регенерата проводилось на 4–6-ю неделю после окончания дистракции. Второй этап ортодонтического лечения был направлен на получение плотных окклюзионных контактов зубов антагонистов. Длительность ретенционного периода составила 3 месяца, после чего дистракционные аппараты удалялись. Результаты. Критериями хорошего результата считались: получение полноценного костного регенерата, нормализация размеров челюстей и формы зубных дуг, получение плотных окклюзионных контактов. Удовлетворительный результат отличался от хорошего отсутствием плотных окклюзионных контактов. Неудовлетворительным результатом считался при отсутствии полноценного костного регенерата, что делало невозможным нормализацию размеров челюстей и получение эстетически и функционально приемлемого результата. Хороший результат получен у 9 (90%) детей, удовлетворительный у 1 (10%), что было связано с тяжестью деформации челюстей. Неудовлетворительных результатов не было. Выводы. Расширение верхней и нижней челюстей с применением метода КДО нормализует размеры челюстей за счет образования новой кости, увеличивает объем полости рта, при этом нормализуется носовое дыхание, положение языка, внешний вид. Данный метод исключает необходимость удаления постоянных зубов, побочные эффекты, возникающие при ортодонтическом способе быстрого расширения челюстей.

### Хирургическая реабилитация больных с новообразованиями и дефектами нижней челюсти

Рогинский В.В., Овчинников И.А., Вербо Е.В., Гилева К.С.

ФГУ ЦНИИС и ЧЛХ Минздрава РФ, Москва

Актуальность. Проблема лечения детей с новообразованиями и дефектами нижней челюсти не теряет своей актуальности. Любой дефект нижней челюсти с нарушением ее непрерывности, образующийся при удалении новообразования, является абсолютным показанием к его устранению. Остается открытым вопрос о выборе материала. Цель исследования. Провести анализ применения материалов, используемых для устранения дефектов нижней челюсти в детском возрасте. Материал и методы. В результате проведения хирургического вмешательства в связи с развитием опухолевого процесса или предшествующего оперативного вмешательства у 65 больных имели место дефекты нижней челюсти различной протяженности и локализации. В качестве материалов для устранения дефектов в 91 случае применялись следующие материалы: аллотрансплантат – в 28, васкуляризированные аутооттрансплантаты – в 9, титановые конструкции – в 26, эндопротезы из композитов – в 28. Выбор материала в каждом клиническом случае зависел от следующих факторов: вид операции – первичное или вторичное устранение дефекта; возраст больного с учетом планируемого повреждения зон роста и прогнозирования развития костей лицевого скелета; локализация и протяженность формируемого дефекта; вид новообразования. Результаты и обсуждение. В результате проведенного анализа установлено, что при устранении дефектов нижней челюсти микрососудистым аутооттрансплантатом в 8 случаях (87,5%) получены хорошие результаты, в 1 (12,5%) – удовлетворительный. Анализ клинического применения титановых эндопротезов показал: хорошие результаты в 20 (74%) случаях; удовлетворительные – в 2 (7,1%); неудовлетворительные – в 4 (18,5%). При применении композитных эндопротезов хорошие результаты получены в 23 (82%) случаях, отрицательные – в 5 (18%). При костной пластике с применением аллотрансплантатов хорошие результаты достигнуты в 14 (50%) случаях, удовлетворительные – в 5 (17,8%), неудовлетворительные – в 9 (50%). Выводы. По нашему мнению, целесообразно проводить оперативное лечение больных с дефектами нижней челюсти с применением васкуляризированных аутооттрансплантатов после завершения роста костей лицевого скелета и опорно-двигательного аппарата. На основании проведенной работы мы считаем, что ограничением к применению аутооттрансплантатов на микрососудистом анастомозе является возраст больного. В наших наблюдениях минимальный возраст больного составлял 12 лет. На этапах роста костей лицевого скелета, в различные периоды детского возраста для устранения дефектов нижней челюсти мы рекомендуем к применению эндопротезы из композитного материала, титановые силовые конструкции, а также кортикальные аллотрансплантаты «Перфоост».

### Опыт лечения ребенка с обширной лимфатической мальформацией в области головы и шеи

Комелягин Д.Ю., Петухов А.В., Иванов А.В., Дубин С.А., Дергаченко А.В., Владимиров Ф.И., Дергаченко А.В., Стрига Е.В., Слипченко В.Г., Строганов И.А., Вафина Х.Я., Пасечников А.В., Пачес О.А., Шафранов В.В., Топольницкий О.З., Романов Д.В., Щепин Н.В., Воробьев В.В.

Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Детская городская клиническая больница Св. Владимира

Цель работы. Оценить эффективность этапного лечения пациента с обширной лимфатической мальформацией правой половины лица, шеи, дна полости рта, глотки, языка. Материал и методы. В отделении челюстно-лицевой хирургии ДГКБ Св. Владимира проходит лечение пациент 4 лет из Иордании с диагнозом: обширная

лимфатическая мальформация (смешанная форма) правой половины лица, шеи, дна полости рта, глотки, языка (микростозная форма); сочетанная деформация челюстей, макрогения; хроническое трахеальное канюленосительство, носитель гастростомы. Из анамнеза известно: антенатально на 6-м месяце беременности на ультразвуковом исследовании было выявлено объемное образование в области головы и шеи. Ребенок родился на 37-й неделе после оперативных родов. Было проведено обследование в объеме: УЗИ, КТ, МРТ, выявлена лимфатическая мальформация головы, шеи, средостения. В связи с выраженным нарушением дыхания и отсутствием возможности самостоятельного питания ребенку была наложена трахеостома. В течение 1,5 мес. после рождения проводилась гормональная терапия, без эффекта. В 4 мес. ребенку было проведено вскрытие, дренирование образования, получено 200,0 мл серозно-геморрагической жидкости. Длительность лечения склерозирующей терапией составила 2 года 9 мес., в течение данного времени было выполнено 11 процедур склеротерапии: 3 раза раствором феомицина, в одном случае раствором доксицилина, 1 раз раствором триамцинолона и дексаметазона, одно введение раствора кортизона, 5 раз раствором пицибанила (ОК 432). Объем патологических тканей уменьшился, но незначительно. В возрасте 1 года 2 мес. ребенку была выполнена операция: открытая фундопликация по Ниссену, гастростомия. На первом году жизни больной перенес аспирационную пневмонию. В возрасте 1 год 4 мес. пациенту была проведена операция: удаление патологических тканей в области шеи справа. Учитывая выраженную асимметрию лица за счет значительного объема патологических тканей в области головы и шеи справа, выраженную макроглоссию, отсутствие самостоятельного питания, дыхание через трахеостому, ребенок был направлен в Россию для дальнейшего лечения. При поступлении в ДГКБ св. Владимира больному был выполнен комплекс контрольных обследований: УЗИ (Toshiba Aplio MX), фиброларингоскопия (Olympus Exera II CLV 180), КТ с контрастированием (Toshiba Aquilion 16; Омникап 350). В возрасте 4 лет ребенку была выполнена операция: тотальное удаление патологических тканей в области правой половины головы и шеи в условиях общей анестезии. Длительность операции составила 12 часов. Послеоперационный период протекал без осложнений. Через 8 мес. было выполнено устранение макроглоссии – проведена операция: субтотальная резекция языка с одномоментной пластикой местными тканями. Результаты. В результате проведенного лечения получены хорошие функциональные и косметические результаты: полностью отсутствуют патологические ткани в области правой половины головы и шеи; устранена макроглоссия, функция языка сохранена в полном объеме, полностью сохранен глотательный рефлекс; на 14-е сутки после второй операции проведена деканюляция, самостоятельное дыхание восстановлено в полном объеме; ребенок переведен на частичное пероральное питание. В настоящее время ребенок находится на динамическом наблюдении, решается вопрос о закрытии гастростомы. Выводы. Данный клинический пример показывает сложность лечения и ведения пациентов с обширными лимфатическими мальформациями головы и шеи. В лечении данной группы пациентов необходим комплексный этапный подход, включающий пункционный метод склерозирующей терапии, этапные хирургические вмешательства.

### Лечение детей с лимфатическими мальформациями языка и слизистой оболочки полости рта

Рогинский В.В., Овчинников И.А., Гавеля Е.Ю., Ломака М.А.

Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, Москва, Россия, руководитель: засл. деятель науки РФ, д.м.н., профессор В.В. Рогинский

Лимфатические мальформации (ЛМ) являются пороками развития лимфатической системы и нередко поражают язык и СОПР. Воспаление ЛМ на слизистой оболочке сопровождается увеличением количества и размеров пузырьков, содержание которых из лимфатического переходит в геморрагическое, возможны кровотечения, появление налета на языке. Воспалению способствуют хронические заболевания желудка и кишечника, инфекции ЛОР-органов, заболевания зубов, ОРВИ, травма. Методы лечения детей с ЛМ языка и СОПР, используемые в практике многообразны (хирургический, лазерное воздействие, склеротерапия, криотерапия, медикаментозный, радиочастотная термоабляция, ультразвуковая деструкция), но далеко не всегда эффективны и дают временный эффект.

Цель исследования: оценить эффективность методов лечения детей с ЛМ языка и СОПР, выработать показания к применению метода ультразвуковой деструкции. Материал и методы: в группу исследования вошли 47 пациентов с ЛМ языка, как изолированными (21 наблюдений), так и в сочетании с другими областями (26 наблюдений), и 15 пациентов с проявлениями ЛМ на СОПР, в возрасте от 6 месяцев до 25 лет, пролеченных в период с 1991 по 2014 гг. Применялись методы лечения: 1) хирургический (32 пациента); 2) комбинация хирургического вмешательства с ультразвуковой деструкцией (6 пациентов); 3) только ультразвуковая деструкция (3 пациента); 4) хирургический + лазерная деструкция (3 пациента); 5) хирургический + электрокоагуляция (3 пациента). УЗ-деструкция как самостоятельный метод использовалась в случаях наличия ЛМ на СОПР, а также при ЛМ языка, не осложненных макроглоссией. Использование хирургического метода совместно с УЗ-деструкцией последняя применялась на окончательных этапах лечения. Результаты: после традиционного хирургического лечения заживление протекало стандартным образом. Для излечения проводилось от 1 до 4 оперативных вмешательств, в зависимости от степени и распространенности поражения. При применении метода УЗ-деструкции купирование отека и полная эпителизация

наступали в более ранние сроки. В группе детей, пролеченных либо только методом УЗ-деструкции, либо в комбинации с хирургическим 9 пациентам из 25 потребовались повторное проведение УЗ-деструкции (от 2 до 4). Через 1 месяц после УЗ-деструкции рецидива заболевания не наблюдалось ни у одного из исследуемых детей. Через 3 месяца появления характерных пузырьков на СОПР отмечалось у 3 пациентов, но в меньшем объеме, чем до воздействия. Через 6 месяцев после операции – у 3 детей. Однако у всех пациентов, пролеченных с помощью УЗ-деструкции, был получен стойкий эффект с дальнейшими наблюдениями в течение 3 лет. Выводы: удаление патологических лимфатических элементов с помощью УЗ-деструктора – высокоэффективный метод в лечении детей с клиническими проявлениями ЛМ на СОПР и языка. Локальные изолированные ЛМ языка целесообразнее удалять традиционным хирургическим способом. Отмеченные рецидивы после лечения возможно обусловлены наличием очагов хронической инфекции в полости рта, заболеваний ЛОР-органов, провоцирующих продолженный рост лимфатической мальформации из глубокого мышечного слоя. После повторного лечения детей с применением УЗ-деструкции на фоне терапии сопутствующей патологии был достигнут стойкий положительный результат.

### Хирургические «маски» синдрома Кавасаки у детей

Стрига Е.В., Зайцева О.В., Комелягин Д.Ю., Глизуцин О.Е., Остроухова И.П., Дубин С.А., Дергаченко А.В., Петухов А.В., Владимиров Ф.И., Дергаченко А.В., Слипенко В.Г., Фокин Е.И.

Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова; Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова; Детская городская клиническая больница св. Владимира, Москва, Россия

Цель работы: повести ретроспективный анализ случаев синдрома Кавасаки у детей в возрасте от 5 мес до 5 лет, госпитализированных в ДГКБ св. Владимира за период с 2010–2014 гг. Материал и методы. В течение четырех лет в ДГКБ св. Владимира диагностировано 19 случаев синдрома Кавасаки (СК) у детей в возрасте от 5 месяцев до 5 лет. Пациенты поступали преимущественно на 1–4-й день фебрильной лихорадки. Направляющими диагнозами явились: у 8 детей (42,1%) – шейный лимфаденит, у 11 детей (57,9%) – стоматит, аллергическая реакция, ОРВИ, кишечная инфекция. При осмотре у 16 (84,2%) детей отмечались изменения губ и ротовой полости: яркие, отечные, сухие, с трещинами, «малиновый» язык – гипертрофия сосочков в 89,5% случаев. Явления склерита были диагностированы в 100% случаев. Изменения периферических отделов конечностей встречалось у 84,2% пациентов, из них эритема ладоней и подошв у 78,9% детей, плотный отек тыльной поверхности кистей и стоп у 31,6% детей, из них у 26,3% детей отмечалось шелушение пальцев на 2–3-ю недели заболевания. Сыпь в 79% случаев появлялась в первые дни болезни: диффузная или полиморфная и угасала через 3–5 дней. Шейный лимфаденит встречался у 8 (в 42,1%) пациентов, причем картина напоминала проявления гнойного лимфаденита – увеличение лимфатического узла в размерах до 3–5 см, инфильтрация и гиперемия кожи. Чаще всего обнаруживался одиночный, безболезненный лимфатический узел при пальпации, что и послужило причиной госпитализации в хирургическое отделение. Из них 2 пациентам было проведено хирургическое вмешательство – гнойного отделяемого не получено. Всем детям помимо анамнестического, общеклинического, лабораторного обследования проводились инструментальные исследования – ЭКГ, ЭХО-КГ, по показаниям УЗИ шейных лимфатических узлов, УЗИ суставов и органов брюшной полости. При лабораторном обследовании определялся выраженный нейтрофильный лейкоцитоз (16–31,4 тыс.) со сдвигом влево, СОЭ – 41–70 мм/час, повышение С-реактивного белка в 2–10 раз, признаки гиперкоагуляции. Уровень АСЛ-О не изменялся. В 82,4% случаев к 7–10-му дню заболевания отмечался гипертромбоцитоз. По данным Эхо-КГ у всех детей был диагностирован коронарит, в 52,6% клинических случаях – аневризмы коронарных артерий. До постановки диагноза в стационаре в течение 2–3 дней проводилась дезинтоксикационная и антибактериальная терапия без явного эффекта. Диагноз СК верифицирован на 2–7-й день госпитализации и начата патогенетическая терапия – внутривенным введением иммуноглобулином (ИГВВ) однократно в дозе 2 г/кг в сутки и аспирином (тромбоасп) – 30–50 мг/кг в сутки (в острую фазу), до 5–10 мг/кг в сутки длительно. Состояние больных улучшалось с первого дня терапии. При контрольном осмотре детей через 4–6 месяцев в 89,5% случаев аневризмы не выявлены, но сохранялись небольшие явления коронарита. Выводы. Таким образом, синдром Кавасаки дебютирует под разными клиническими «масками», в том числе в половине случаев в виде клиники шейного лимфаденита, что требует серьезной дифференциальной диагностики. В то же время современные знания, способы и методы диагностики, позволили своевременно установить диагноз и начать дорогостоящее лечение в профильном отделении, тем самым минимизировать риски формирования осложнений со стороны сердца и коронарных артерий.

### Обоснование применения наркоза у детей с капиллярными мальформациями в области головы и шеи при лечении их лазером

Комелягин Д.Ю., Слипенко В.Г., Воробьев В.В., Дергаченко А.В., Петухов А.В., Дубин С.А., Владимиров Ф.И., Пачес О.А., Стрига Е.В., Шафранов В.В., Иванов А.В., Дергаченко А.В.

Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова; Детская городская клиническая больница св. Владимира

Цель работы. Анализ эффективности проведения наркоза детям с капиллярными мальформациями в области головы и шеи при использовании чрескожной коагуляции

сосудов кожи лазером. Материал и методы. С 2014 г. по февраль 2015 г. в отделении челюстно-лицевой хирургии ДГКБ Св. Владимира проводилось лечение 23 пациентов с капиллярными мальформациями в области головы и шеи в возрасте от 3 мес до 12 лет. У 19 детей порок развития сосудов кожи был выявлен в нескольких областях: лобной, орбитальной, щечной, а также в области губ и шеи. У 2 пациентов – в области носа и верхней губы, 1 ребенок был с поражением всей левой половины лица, шеи и грудной клетки, 1 больной был с капиллярной мальформацией в области преддверия носа. Для чрескожной коагуляции патологических сосудов кожи применялся импульсный лазер с накачкой лампой-вспышкой на пигментах Vbeam Perfecta фирмы Candela, длина волны 595 нм. Использовались датчики с диаметром пятна 5, 7 и 10 мм. Манипуляции проводились в режиме Port Wine Stains (Facial, Neck and Head) с индивидуальным подбором энергии, частоты следования импульсов и длительности импульсов лазерного излучения. У 3 пациентов для обезболивания применялась аппликационная анестезия, использовался крем ЭМЛА (EMLA). Двое детей были дошкольного возраста и одна пациентка была 12 лет. Длительность манипуляции под местной анестезией была не более 5 минут из-за выраженного беспокойства детей. У остальных 20 пациентов применялся ингаляционный аппаратно-масочный наркоз, в качестве анестетика использовался севофлан. Наркозный аппарат – Dräger Fabius. Предварительно перед наркозом проводилась премедикация: атропина сульфат 0,1% из расчета 0,05 мг/кг; промедол 1% из расчета 0,1 мг/кг; димедрол 1% из расчета 0,3 мг/кг, препараты вводились внутримышечно за 30 минут до манипуляции. Длительность манипуляции была от 10 до 25 минут, в зависимости от площади пораженных тканей лица и шеи. У 15 детей проведение лазерной терапии потребовалось 3 раза, у 4 пациентов 2 раза и по 1 разу у 4 больных. Интервал между процедурами составил 8–12 недель. Результаты. У 22 пациентов получен положительный результат с хорошим косметическим эффектом. У 1 ребенка выявлено осложнение в виде ожога IIIa степени площадью 1 см<sup>2</sup>, с последующим формированием гипертрофического рубца. Осложнений во время наркоза и после него не было. Анализ применения местной и общей анестезии при использовании чрескожной коагуляции патологических сосудов кожи выявил ряд существенных недостатков аппликационной анестезии: выраженный стресс у детей, особенно до трех лет; невозможность эффективно обработать лазером веки, крылья, кончик и преддверие носа, губы, ушные раковины; частое перекрытие лечебных областей во время беспокойства пациента приводит к серповидным ожогам; расширение патологических сосудов во время крика ребенка требует большей энергии лазерного излучения для коагуляции, что приводит к ожогам; обработать веки лазером невозможно, так как необходимо защитить глаза специальными пластинками, которые уложить на глаза не представляется возможным из-за беспокойства детей. Пациенты, которым проводилась манипуляция под аппликационной анестезией, и их родители отказались от дальнейшего лечения под местным обезболиванием. Выводы. Общая анестезия является оптимальным методом обезболивания при лечении детей с капиллярными мальформациями в области лица и шеи при использовании лазера. Полная неподвижность пациента во время чрескожной коагуляции сосудов исключает случайное вредное воздействие лазерного излучения на ребенка и окружающий медицинский персонал, а также повышает эффективность проводимого лечения и позволяет сократить количество манипуляций.

### Трансназальная хирургия новообразований околоносовых пазух и основания черепа у детей с использованием навигации

Грачев Н.С., Ворожцов И.Н., Озеров С.С., Калинина М.П., Наседкин А.Н.  
ФНКЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева  
Актуальность темы. Использование методов функциональной эндоскопической хирургии (FESS) и навигационных систем (IGS), повышает точность хирургических вмешательств на околоносовых пазухах и основании черепа. Учитывая малые размеры анатомических структур и близость жизненно важных сосудов навигационная система оказывает неоценимую помощь хирургу при проведении FESS операций у детей. Цель исследования. Повышение эффективности эндоназального эндоскопического хирургического лечения детей с применением КТ – навигационных систем. Материал и методы исследования. В нашем центре было проведено обследование и лечение 26 пациентов в возрасте от 22 дней до 18 лет (15 мальчиков и 11 девочек) с различными патологиями полости носа, околоносовых пазух и основания черепа за 2012–2015 гг. По характеру заболевания, потребовавшего проведения эндоскопической хирургии под контролем навигации, больные распределились следующим образом: полипозный риносинусит (N=2); киста клиновидной пазухи (N=2); киста гайморовой пазухи (N=1); мукоцеле клиновидной пазухи (N=2); пиоцеле клеток решетчатого лабиринта (N=3); мукозомикоз околоносовых пазух и основания черепа (N=2); назальная глиома (N=1); оссифицирующая фиброма полости носа и ОНП справа (N=1); хирургическое взятие биопсии при опухолевых заболеваниях полости носа и основания черепа (N=3, при этом у 2 из них ранее проводилась биопсия, оказавшаяся неинформативной); ангиофиброма носоглотки (N=5); аденома гипофиза (N=4). Все пациенты перед хирургическим лечением накануне выполнялась КТ-разметка. Результаты и обсуждение. Во время проведения таких операций нами были выявлены индивидуальные анатомические особенности: близкое расположение внутренней сонной артерии (1 случай), истончение медиальной стенки орбиты (1 случай), разрушение костей основания черепа (2 случая). Через год томография околоносовых синусов выполнили 20 пациентов, данных за рецидив различных форм синусита и ангиофибром носоглотки не получено. Во время проведения нами 26 оперативных вмешательств под контролем навигации серьезных осложнений не возникло. Выводы. Навигационные системы позволяют планировать и контролировать ход операции, осуществлять точную биопсию в заинтересованной

зоне, обеспечивая малоинвазивный подход, снижая количество возможных хирургических интраоперационных осложнений. Именно это приводит к сокращению времени операции и анестезии, более высоким хирургическим результатам, что имеет важное значение у детей.

### Микрососудистая реконструкция дефектов нижней челюсти у детей

Лопатин А.В.<sup>1</sup>, Болотин М.В.<sup>1,2</sup>, Ясонов С.А.<sup>1</sup>, Кугушев А.Ю.<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>ФГБУ РДКБ, Москва; <sup>2</sup>ФГБУ Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН

Лечение агрессивных доброкачественных и злокачественных опухолей в области головы и шеи зачастую требует выполнения частичной (сегментарной) или половинной резекции нижней челюсти. Дефекты нижней челюсти, даже небольшой протяженности, приводят к выраженной косметической деформации нижней зоны лица, сопровождаются нарушением таких важных функций, как жевание, глотание, правильное речеобразование. Пластика дефекта нижней челюсти реваascularизированным малоберцовым трансплантатом является методом выбора после обширных резекций по поводу распространенных доброкачественных и злокачественных опухолей. Материал и методы. Под нашим наблюдением находилось 9 больных с различными по протяженности дефектами нижней челюсти. Возраст больных от 5 до 11 лет. 6 пациентам была выполнена одномоментная реконструкция после резекции нижней челюсти по поводу доброкачественных опухолевых, в 3 случаях – отсроченная реконструкция после резекции нижней челюсти по поводу доброкачественной опухоли. Протяженность дефекта составила от 6 до 15 см. Диаметр анастомозируемых сосудов составил 1,2 до 1,8 мм. Фиксация трансплантата осуществлялась на реконструктивную пластину или микропластины. Результаты лечения. У 7 пациентов в сроки наблюдения от 6 мес. до 1,5 лет отмечен удовлетворительный функциональный и косметический результат. В одном случае через 6 мес. после оперативного вмешательства при контрольном обследовании отмечен частичный некроз трансплантата. У одного пациента – анкилоз вновь сформированного височно-нижне-челюстного сустава. Заключение. Пластика реваascularизированным костным трансплантатом является методом выбора при реконструкции обширных дефектов нижней челюсти у детей при условии благоприятного прогноза по основному заболеванию.

### Применение аргоноплазменной коагуляции в хирургии лимфангиом головы и шеи у детей

Грачев Н.С., Оганесян Р.С., Ворожцов И.Н., Петрушин А.В.  
ФНКЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева  
Актуальность темы. Область головы и шеи является самой частой локализацией лимфангиом у детей. При больших размерах доброкачественные по своей природе лимфангиомы могут расти, распространяясь в средостение, оттесняя дыхательные пути с возможным развитием жизнеугрожающих состояний. Цель исследования. Разработка и внедрение методики применения аргоноплазменной коагуляции в хирургическом лечении обширных лимфангиом области головы и шеи у детей. Материал и методы исследования. В зависимости от исходных результатов различных методов визуализации (УЗИ, МРТ) для лечения обширных лимфангиом области головы и шеи применялось как консервативное (склеротерапия), так и хирургическое лечение. Склеротерапия проводилась этоскисклеролом или пицибанилом. Хирургическое лечение было одностаяпным или многостаяпным, заключалось только в иссечении опухоли или завершалось обработкой ложа удаленной лимфангиомы при помощи аргоноплазменной коагулятора фирмы Soring и Erbe, завершалось простым ушиванием раны или кожной пластикой. За период 2013–2015 гг. в нашей клинике были прооперированы 15 детей с обширными лимфангиомами головы и шеи. Мы разделили этих пациентов на две группы. В первую группу вошли пациенты без специальной обработки ложа удаленной лимфангиомы, во вторую – с обработкой ложа опухоли с помощью аргоновой плазмы. Суммарно было выполнено 18 операций, так как обширные лимфангиомы головы и шеи требуют многостаяпного подхода, из них 9 с применением аргоноплазменной коагуляции. Результаты и обсуждение. Оценивались объем и длительность послеоперационной лимфорей, сроки удаления страховочных дренажей, послеоперационные осложнения, длительность послеоперационного койко-дня. Все показатели оказались ниже во второй группе пациентов. Выводы. По предварительным результатам начатого нами исследования мы можем говорить, что методика обработки послеоперационного поля аргоноплазменной коагуляцией в хирургии обширных лимфангиом головы и шеи имеет ряд преимуществ по сравнению с простым их удалением.

### Краниофациальная фиброзная дисплазия у детей. Результаты хирургического лечения

Лопатин А.В.<sup>1</sup>, Болотин М.В.<sup>1,2</sup>, Ясонов С.А.<sup>1</sup>, Рогожин Д.В.<sup>1</sup>, Кугушев А.Ю.<sup>1</sup>, Афанасов М.В.<sup>1,3</sup>  
<sup>1</sup>ФГБУ РДКБ, Москва; <sup>2</sup>ФГБУ Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН; <sup>3</sup>РУДН

Фиброзная дисплазия (ФД) составляет около 2,5% всех первичных опухолей костей и около 7,5% среди доброкачественных костных новообразований у детей. Представляет собой опухолеподобный патологический процесс, сущность которого состоит в разрастании незрелой ткани, по морфологической структуре напоминающей фиброзную. Поражение челюстно-лицевой области встречается в 35% при

монооссальной форме и в 100% случаев при полиоссальной форме ФД. Материал и методы. Под нашим наблюдением за период с 2001 по 2013 год находились 59 пациентов с различными формами ФД в возрасте от 1 года до 16 лет. Девочек было 25 (42%), мальчиков 34 (58%). Средний возраст постановки диагноза – 8 лет. Наиболее часто опухолевым процессом поражалась верхняя челюсть – 23 случая (40% наблюдений), далее фронто-орбитальная зона – 12 (20%), нижняя челюсть – 10 (17%), полость носа и придаточные пазухи – 5 (8%), кости свода черепа – 4 случая (7%). В 5 случаях диагностирована полиоссальная форма заболевания (8%). Результаты лечения. Среди 12 пациентов с фронто-орбитальной локализацией опухоли радикальное оперативное вмешательство было выполнено 9 пациентам (75%), 3 пациентам в связи с выраженной распространенностью опухолевого процесса была назначена консервативная терапия фосомаксом. Из 9 оперированных пациентов в 6 случаях была выполнена пластика образовавшегося дефекта расщепленной аутокостью со свода черепа, в 3 для реконструкции был использован предварительно смоделированный PIC-трансплантат. Во всех случаях получен удовлетворительный косметический и функциональный результат. Среди 23 пациентов радикальное оперативное вмешательство в объеме половинной резекции верхней челюсти выполнено 4 пациентам. В послеоперационном периоде всем пациентам проведена ортопедическая реабилитация с установкой съемного экзопротеза с удовлетворительным функциональным и косметическим результатом. Рецидив диагностирован у одного пациента через 1 год после оперативного вмешательства по краю резекции твердого неба. Экскохлеация выполнена 11 пациентам. Рецидив диагностирован у 2 пациентов в сроки 1 и 2 года после оперативного вмешательства. 8 пациентам назначена лекарственная терапия. Среди 10 пациентов с поражением нижней челюсти оперативное вмешательство в объеме экскохлеации очага фиброзной дисплазии было выполнено 3 пациентам. При распространенных опухолевых процессах, поражающих обе кортикальные пластинки, особенно литического характера, была выполнена сегментарная резекция н/челюсти (6 пациентов) в 2 случаях с экзартикуляцией в височно-нижнечелюстном суставе с одномоментной реконструкцией. Все пациентам с поражением полости носа и придаточных пазух были выполнены радикальные оперативные вмешательства с использованием транскраниального подхода – 3 пациента и трансфациального наружного (по Денкеру) подхода (2 пациента). Пациентам с поражением костей свода черепа выполнялась резекция пораженного участка кости (теменная кость – 3 пациента, затылочная – 1) с одномоментным замещением дефекта аутокостью с непораженного участка. Заключение. До настоящего времени не разработаны единые рекомендации по лечению фиброзной дисплазии. Существуют три основных подхода: динамическое наблюдение, хирургическое лечение и лекарственная терапия. При выполнении оперативных вмешательств мы придерживаемся следующих принципов: широкие резекции с соблюдением основных онкологических признаков (абластика, антибластика); восстановление всех анатомических барьеров (восстановление твердой мозговой оболочки в случае ее ранения, защита сонной артерии, головного мозга); функциональная и эстетическая реконструкция.

### **Возможности компрессионно-дистракционного остеосинтеза в лечении детей с синдромом обструктивного апноэ во сне, обусловленным недоразвитием костей лицевого скелета**

Дубин С.А., Комелягин Д.Ю., Петухов А.В., Строгонов И.А., Злыгарева Н.В., Дземешко Е.Ю., Владимиров Ф.И., Дергаченко А.В., Дергаченко Ан.В., Стрига Е.В., Слипченко В.Г., Пачес О.А., Вафина Х.Я., Полузтков М.Г.

Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Детская городская клиническая больница Св. Владимира, Москва, Российская Федерация

Цель работы: повышение эффективности лечения детей с синдромом обструктивного апноэ, обусловленного недоразвитием костей лицевого скелета у детей. Материал и методы. С 1998 года в ДГКБ Св. Владимира прооперированы 97 детей в возрасте от 4 дней до 16 лет с синдромом обструктивного апноэ во сне (СОАС), обусловленным недоразвитием костей лицевого скелета. Из них 49 детей с синдромом Пьера Робена, 25 – с анкилозами и артрозами височно-нижнечелюстных суставов и недоразвитием нижней челюсти, 8 – с дефектом и недоразвитием нижней челюсти, с синдромом Крузона – 3, с синдромом I-II жаберных дуг – 6, с синдромом Халлерманна-Штрайфа – 2 и по одному с синдромом Нагера, Франческетти, Ханхарта, Аперта. С тяжелой степенью синдрома было 47,4% (46 детей), со средней – 29,9% (29 детей), с легкой – 22,7% (22 ребенка). У детей с синдромом Пьера Робена обструктивные нарушения дыхания отмечались и в состоянии бодрствования. У части из них самостоятельное дыхание через естественные дыхательные пути было невозможно, в связи с чем, такие дети поступали в отделение реанимации, интубированные назотрахеальной трубкой. В качестве стандартного метода обследования выполнялась компьютерная томография лицевого скелета. При необходимости для планирования операции изготовлялась твердотельная модель черепа. Из специальных методов обследования применялась компьютерная спирография и ночная полисомнография. У всех детей применен метод компрессионно-дистракционного остеосинтеза. Операция выполнялась с целью устранения недоразвития костей лицевого скелета, обуславливающей СОАС. Оперативное вмешательство заключалось в остеотомии нижней или средней зоны лица, фиксации на кос-

тных фрагментах компрессионно-дистракционных аппаратов и последующей дистракцией этих фрагментов. Применялись стержневые и, в подавляющем большинстве, наконечные аппараты фирм: KONMET, Martin, Synthes. Дистракция начиналась на 5–10-й день после операции 4x0,25 мм (2x0,25 мм для средней зоны лица) до достижения правильного анатомического положения челюстей (улучшение же дыхания наступало раньше этого момента). На 5–10-е сутки дистракции явления обструкции верхних дыхательных путей полностью купировались. Экстубация детей с синдромом Пьера-Робена проводилась на 3–7-е сутки дистракции, а перевод на самостоятельное питание осуществлялся на 10–15-е сутки дистракции. В целом длительность периода дистракции составила от 14 до 30 дней, а ретенционного периода – 3–5 месяцев (в среднем 3,5 месяца). Из трех детей с синдромом Крузона у одного ребенка для устранения обструктивных нарушений первым этапом была проведена дистракция нижней челюсти, затем вторым этапом – дистракция средней зоны лица. У двух других детей проводилась дистракция верхней и средней зон лица единым блоком. Результаты. Хороший результат по показателям дыхания получился у 86 детей, удовлетворительный – у 7, отрицательный – у 4 (у одного ребенка отрицательный результат связан с анатомическими особенностями строения дна полости рта; трое детей умерли от сопутствующей сердечно-легочной патологии). Выводы. Компрессионно-дистракционный остеосинтез зарекомендовал себя эффективным, надежным методом лечения детей с синдромом обструктивного апноэ во сне, обусловленным недоразвитием костей лицевого скелета. Метод позволяет добиться стойких и длительных хороших результатов лечения.

### **К вопросу актуальности новообразований ЛОР-органов у детей общепрофильного оториноларингологического стационара**

Наумов О.Г.<sup>1</sup>, Карпова Е.П.<sup>1</sup>, Зябкин И.В.<sup>1</sup>, Грабовская В.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Кафедра детской оториноларингологии ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования Министерства здравоохранения России; <sup>2</sup>ГУЗ г. Москвы Детская клиническая больница № 13 им. Н.Ф. Филатова ДЗМ

Онкологические заболевания верхнего отдела дыхательных путей являются серьезной проблемой современной оториноларингологии. Новообразования ЛОР-органов у детей встречаются реже, чем у взрослых, однако имеют серьезную клиническую картину, что затрудняет раннюю диагностику данной патологии. Нами был проведен анализ структуры госпитализированных детей в ЛОР-отделение ДГКЮ №13 им. Н.Ф. Филатова г. Москвы за 2012–2014 годы. Из 2607 детей, госпитализированных в отделение оториноларингологии в 2014 году, у 8 (0,3%) был произведен забор материала для проведения гистологического исследования по причине подозрения на злокачественное образование. 4 из данных пациентов имели образование полости носа, 4 – структур наружного уха. По данным гистологического исследования злокачественное образование было подтверждено у 2 детей. Учитывая, что в 2012 г. среди госпитализированных детей в отделение оториноларингологии по данным гистологического исследования злокачественные новообразования были выявлены у 5 детей (0,2%), а в 2013 году – из 2534 детей, госпитализированных в отделение, забор материала для проведения гистологического исследования по причине подозрения на злокачественное новообразование, был проведен у 8 (0,3%) пациентов, можно сделать выводы о невысоком, но стабильном уровне онкологической патологии в структуре патологии общепрофильных оториноларингологических отделений детского стационара, что должно обуславливать онкологическую настороженность врачей при дифференциальной диагностике заболеваний.

### **Баллонная синусопластика у детей. Анализ первых результатов**

Зябкин И.В.

Кафедра детской оториноларингологии Российской медицинской академии последипломного образования

Цель. Определение целесообразности и клинической эффективности применения методики баллонной синусопластики у детей. Материал и методы. С сентября 2012 по декабрь 2013 года проведены 37 эндоскопических операций с применением методики баллонной синусопластики в области передней группы околоносовых пазух детей в возрасте 8–17 лет. Сроки наблюдения в послеоперационном периоде: 1, 12, 24 и 52 недели. Критериями исключения явились наличие предыдущих хирургических вмешательств, муковисцидоз и иные дисфункции мукоцилиарного эпителия, неоплазия, травмы носа. Оценка результатов проводилась по SN-5, SNOT-20 и Lund-McKay шкале через 52 недели после хирургического вмешательства. Результаты. По результатам оценки через 52 недели показатель по шкале Lund-McKay снизился с 8.89 до 1.95 (p<0.001), показатель по SNOT-20 снизился с 2.14 до 0.91 (p<0.001), 87% пациентов показали существенное улучшение симптомов по SN-5. У 2% пациентов отмечалась реконструкция дилатированного соустья, а потребность в ревизионной хирургии отмечалась у 8,2% пациентов. Заключение. Баллонное расширение естественных соустьев околоносовых пазух является целесообразным и эффективным методом у определенной части пациентов, и особенно в детской практике, страдающих от синусита. Эта технология может быть использована как самостоятельная процедура, так в комбинации с другими методами FESS.



### Применение биорезорбируемых пластин при лечении детей с переломами костей черепа

Комелягин Д.Ю., Дубин С.А., Владимиров Ф.И., Петухов А.В., Дергаченко А.В., Дергаченко Ан. В., Слипченко В.Г., Стрига Е.В., Иванов А.В., Пасечников А.В., Вафина Х.Я., Пачес О.А., Воробьев В.В., Строгонов И.А.

Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова; Детская городская клиническая больница Св. Владимира, Москва

Цель работы. Оценка эффективности применения биорезорбируемых пластин при остеосинтезе костей черепа в детском возрасте. Материал и методы. В ДГКБ Св. Владимира с 2013 по 2014 год пролечено 17 пациентов с переломами костей черепа различной локализации с использованием биорезорбируемых пластин, в возрасте от 2 до 18 лет, из них: перелом нижней челюсти во фронтальном отделе – 3 пациента; односторонний перелом тела нижней челюсти – 2 детей; односторонний перелом нижней челюсти в области угла – 1 ребенок; односторонний оскольчатый перелом скулоорбитального комплекса – 6 пациентов; односторонний оскольчатый перелом назоорбитального комплекса – 3 пациента; оскольчатый перелом лобной кости – 2 пациента. Все переломы были со смещением костных отломков. Перед оперативным вмешательством, больным проводилась ортопантомография на аппарате Sirona Orthophos XG 5 DS и компьютерная томография на спиральном компьютерном томографе Toshiba Aquilion 16. Хирургическое лечение проводилось по срочным показаниям после дообследования, уменьшения отеков и гематом в сроки от 5 до 7 дней. Для фиксации отломков использовались биорезорбируемые пластины фирмы SYNTHES системы RapidSorb (из материала PLGA – полимера молочной и глицериновой кислот, резорбция которого, по данным производителя, происходит до воды и углекислого газа в течение 12 месяцев) толщиной 1,5 и 2,0 мм. Для фиксации использовались биорезорбируемые винты диаметром 1,5 и 2,0 мм. У больных 14–17 лет при переломах нижней челюсти, скулоорбитального комплекса, лобной кости использовались пластины толщиной 2,0 мм. Фиксация на нижней челюсти осуществлялась монокортикально винтами диаметром 2,0 мм и длиной 8 мм, при фиксации скулоорбитального комплекса и лобной кости –

винтами длиной 4 мм. При всех переломах назоорбитального комплекса и у детей 2–5 лет с переломами нижней челюсти, использовались пластины толщиной 1,5 мм и фиксирующие винты аналогичного диаметра. При расположении пластин над зачатками зубов использовались винты длиной 4 мм. Швы снимались на 7–10-е сутки после операции. После операции проводилась контрольная компьютерная томография с целью оценки правильности репозиции отломков. В дальнейшем все пациенты находились на диспансерном наблюдении до полного рассасывания пластин. Контроль резорбции осуществлялся по данным УЗИ. Результаты. В результате проведенного лечения у всех больных получен конечный хороший функционально-косметический результат, отмечена нормализация функции нижней челюсти, носового дыхания, восстановление зрения, нормализована эстетика лица. По данным УЗИ, полное рассасывание пластин отмечено в сроки от 10 до 13 месяцев. Ни в одном случае не потребовалось дополнительное оперативное вмешательство с целью коррекции репозиции отломков или удаления фиксирующих пластин. У двух пациентов отмечено расхождение швов в области послеоперационной раны в полости рта при репозиции костей скулоорбитального комплекса вследствие нарушения послеоперационного режима (курение). Заживление происходило вторичным натяжением в сроки от 10 до 16 дней с момента расхождения швов с конечным хорошим функционально-косметическим результатом. Выводы. Применение биорезорбируемых пластин при лечении переломов костей лицевого скелета позволяет избежать дополнительного оперативного вмешательства с целью удаления пластин, которое в детском возрасте может быть травматичнее операции остеосинтеза. Полное рассасывание пластин позволяет избежать проблем, связанных с отторжением металлоконструкций, затруднением прорезывания зубов в области установленных пластин. Ограничениями в использовании данных пластин является наличие мелкооскольчатых переломов, вследствие невозможности установки в них фиксирующих винтов данной системы, расположение переломов в местах повышенных функциональных нагрузок – переломы мышечковых отростков, множественные переломы нижней челюсти. Негативным моментом является высокая стоимость данной системы.

## ИНСТРУКЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

Рукопись статьи должна быть предоставлена в 2 экземплярах, напечатанной стандартным шрифтом 14 через 1,5 интервала на одной стороне белой бумаги размером А4 (210 x 295 мм) с полями в 2,5 см по обе стороны текста.

Рукопись статьи должна включать:

- |                        |                        |
|------------------------|------------------------|
| 1) титульный лист;     | 7) обсуждение;         |
| 2) резюме;             | 8) таблицы;            |
| 3) ключевые слова;     | 9) подписи к рисункам; |
| 4) введение;           | 10) иллюстрации;       |
| 5) материалы и методы; | 11) библиографию.      |
| 6) результаты;         |                        |

Страницы должны быть пронумерованы.

**Все материалы предоставляются также на электронном носителе и обязательно дублируются по электронной почте h&n@bionika-media.ru**

В рукописи должно быть официальное направление учреждения, в котором проведена работа. На первой странице статьи должны быть виза и подпись научного руководителя, заверенная круглой печатью учреждения. На последней — подписи всех авторов, что дает право на ее публикацию в журнале и размещение на сайте издательства.

### ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ ДОЛЖЕН СОДЕРЖАТЬ:

- 1) название статьи, которое должно быть информативным и достаточно кратким;
- 2) инициалы и фамилии авторов;
- 3) полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа;
- 4) фамилию, имя, отчество, полный почтовый адрес и e-mail, номер телефона и факса автора, ответственного за контакты с редакцией.

### РЕЗЮМЕ

Объем резюме должен быть расширенным и содержать не менее 700 слов. Здесь же пишутся «ключевые слова» (от 5 до 10 слов), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах.

### ТЕКСТ

Объем оригинальной статьи, как правило, не должен превышать 9 машинописных страниц, кратких сообщений и заметок из практики — 3–4 стр.

Объем лекций и обзоров не должен превышать 12 стр.

Оригинальные статьи должны иметь следующую структуру:

**Введение.** В нем формулируется цель и необходимость проведения исследования, кратко освещается состояние вопроса со ссылками на наиболее значимые публикации.

**Материал и методы.** Приводятся количественные и качественные характеристики больных (обследованных), а также упоминаются все методы исследований, применявшихся в работе, включая методы статистической обработки данных. При упоминании аппаратуры и новых лекарств в скобках указываются производитель и страна, где он находится.

**Результаты.** Их следует предоставлять в логической последовательности в тексте, таблицах и на рисунках. В тексте не следует повторять все данные из таблиц и рисунков. Надо упоминать только наиболее важные из них. В рисунках не следует дублировать данные, приведенные в таблицах. Подписи к рисункам и описание деталей на них под соответствующей нумерацией надо предоставлять на отдельной странице. Величины измерений должны соответствовать Международной системе единиц (СИ).

**Обсуждение.** Надо выделять новые и важные аспекты результатов своего исследования и по возможности сопоставлять их с данными других исследователей. Не следует повторять сведения, уже приведенные в разделе «Введение», и подробные данные из раздела «Результаты». В обсуждение можно включить обоснованные рекомендации и краткое заключение.

**Таблицы.** Каждая таблица должна иметь название и порядковый номер соответственно первому упоминанию ее в тексте. Каждый столбец в таблице должен иметь краткий заголовок (можно использовать аббревиатуры). Все разъяснения, включая расшифровку аббревиатур, надо размещать в сносках. Указывайте статистические методы, использованные для представления вариабельности данных и достоверности различий.

**Подписи к иллюстрациям.** Нумерация дается арабскими цифрами соответственно номерам рисунков. Подпись к каждому рисунку состоит из его названия и «легенды» (объяснения частей рисунка, символов, стрелок и других его деталей). В подписях к микрофотографиям надо указывать степень увеличения.

**Иллюстрации.** Формат файла рисунка tiff или jpeg, расширение 300 dpi.

**Библиография (список литературы).** В списке все работы перечисляются в порядке цитирования (ссылок на них в тексте), а не по алфавиту фамилий первых авторов. При упоминании отдельных фамилий авторов в тексте им должны предшествовать инициалы (фамилии иностранных авторов приводятся в оригинальной транскрипции). В тексте статьи библиографические ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках.

В библиографическом описании книги (после ее названия) приводятся город (где она издана), после двоеточия — название издательства, после точки с запятой — год издания. Если ссылка дается на главу из книги, сначала упоминаются авторы и название главы, после точки с заглавной буквы ставится «В»: («in») и фамилия(и) автора(ов) или выступающего в его качестве редактора, затем название книги и ее выходные данные.

В библиографическом описании статьи из журнала (после ее названия) приводится сокращенное название журнала и год издания (между ними знак препинания не ставится), затем после точки с запятой — номер отечественного журнала (для иностранных журналов номер тома, в скобках номер журнала), после двоеточия помещаются цифры первой и последней (через тире) страниц.

При написании литературного обзора количество источников должно быть не менее 15, из них более 50 % содержать ссылки на зарубежный опыт.

**Редколлегия оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи.**

**Статьи, ранее опубликованные или направленные в другой журнал или сборник, присылать нельзя.**

**Статьи, оформленные не в соответствии с указанными правилами, возвращаются авторам без рассмотрения.**

# ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ СПРАВОЧНИК

УЖЕ  
В ПРОДАЖЕ!

путеводитель  
врачебных назначений

## Практическим врачам, терапевтам:

кардиология,  
пульмонология,  
неврология,  
ревматология,  
гастроэнтерология,  
эндокринология,  
урология и нефрология



### В издании:

- вопросы диагностики и лечения по 21 нозологии;
- наглядные схемы фармакотерапии;
- рейтинги врачебных назначений за 2008-2013 г.г. в динамике и подробная справка на ТОП3 назначаемых МНН\*
- детализированная информация по ряду других препаратов.

Узнать условия заказа можно на сайте компании ([www.bionika-media.ru](http://www.bionika-media.ru)),  
по телефону **(495) 786-25-57 (доб. 127)** или по электронной почте [gusar@bionika-media.ru](mailto:gusar@bionika-media.ru)

№1\*

# Октреотид, $^{111}\text{In}$

\*Единственный радиофармпрепарат в России с уникальной рецепторной специфичностью для диагностики опухолей, имеющих высокую плотность соматостатиновых рецепторов.



- ✓ Точная диагностика нейроэндокринных опухолей и их метастазов.
- ✓ Установление рецепторного статуса опухоли
- ✓ Определение локализации и стадии
- ✓ Оценка клинического эффекта и выбор тактики терапии
- ✓ Для планарной сцинтиграфии или ОФЭКТ

ЗАО «ФАРМ-СИНТЕЗ»  
115419 Москва, 2-ой Рошинский проезд, 8  
Тел(495) 796-94-33, факс (495) 796-94-34  
E-mail: info@pharm-sintez.ru  
www.pharm-sintez.ru



**ФАРМ-СИНТЕЗ**  
РАДИОФАРМАЦЕВТИКА

реклама