

# HEAD AND NECK RJ

# 2

РОССИЙСКИЙ ЖУРНАЛ

# ГОЛОВА И ШЕЯ

ЖУРНАЛ ФЕДЕРАЦИИ СПЕЦИАЛИСТОВ ПО ЛЕЧЕНИЮ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГОЛОВЫ И ШЕИ

俄罗斯头颈期刊 头颈疾病治疗专业协会期刊

8

## USE OF IMPLANTATION MATERIAL BASED ON POLYTETRAFLUOROETHYLENE IN RECONSTRUCTIVE AND PLASTIC SURGERY OF THE LARYNX AND TRACHEA

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИМПЛАНТАЦИОННОГО МАТЕРИАЛА НА  
ОСНОВЕ ПОЛИТЕТРАФТОРЭТИЛЕНА В РЕКОНСТРУКТИВНО-  
ПЛАСТИЧЕСКОЙ ХИРУРГИИ ГОРТАНИ И ТРАХЕИ  
聚四氟乙烯植入材料在喉气管重建整形外科中的应用

44

## FIBULAR RECONSTRUCTION OF THE MANDIBLE IN FIBROUS DYSPLASIA

МАЛОБЕРЦОВАЯ РЕКОНСТРУКЦИЯ НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ  
ПРИ ФИБРОЗНОЙ ДИСПЛАЗИИ  
下颌骨纤维发育不良的纤维重建

57

## EVOLUTION OF CRANIOSYNOSTOSIS TREATMENT METHODS

ЭВОЛЮЦИЯ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ КРАНИОСИНСТОЗОВ  
颅缝闭合术治疗方法的演变

И ДРУГИЕ / ET AL

№2/TOM 11/2023

АССОЦИИРОВАН С SCOPUS



# ОДИННАДЦАТЫЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ КОНГРЕСС ПО ЗАБОЛЕВАНИЯМ ОРГАНОВ ГОЛОВЫ И ШЕИ

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

19-20-21 ИЮНЯ 2023

## Место проведения

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

## Платформа трансляции

Медицинский образовательный портал  
**MEDTOUCH.ORG**

## Сайт Конгресса

**[www.headneckcongress.ru](http://www.headneckcongress.ru)**



# HEAD AND NECK

# 2

RJ

## ГОЛОВА И ШЕЯ

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

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

俄罗斯头颈期刊 头颈疾病治疗专业协会期刊

### Medical reviewed journal

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

### The cipher and the name of the scientific specialty:

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

### Editor in chief

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

**Editorial staff manager:** N.V. Ivanov

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

### Founder and Publisher:

Russian Federation of treatment specialists in Head&Neck pathology

### EDITORIAL BOARD

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

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

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

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

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

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

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

**GORBUNOV SERGEY ALEXANDROVICH**  
Executive Secretary, MD, PhD, Associate Professor in the Department of  
Otorhinolaryngology, Central State Medical Academy, Moscow, Russia

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



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

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

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

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



### Editor office address:

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

**Advertising:** N.I. Kalyaeva  
Tel.: +7 (926) 919-29-11  
Date of issue – 15.06.2023  
Free price

The journal has been registered by Federal service for supervision of communication, information technologies and mass communications

Head&Neck Russian edition. Journal of All-Russian social organization "Federation of specialists in Head&Neck pathologies treatment"

ПИ № ФС77-54135 от 17.05.13

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

Issuing calendar – 4 issues per year

Impact factor RSCI 0,411

Printed in printing house

"Luxury Print"  
115142, Moscow, St. Rechnikov, d. 21

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

# HEAD AND NECK

# 2

RJ

# ГОЛОВА И ШЕЯ

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

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

俄罗斯头颈期刊 头颈疾病治疗专业协会期刊

## Медицинский рецензируемый журнал

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

### Шифр и наименование научной специальности:

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

### Главный редактор

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

**Заведующий редакцией:** Н.В. Иванов

**Переводчик на английский язык:** С.О. Генинг

**Переводчик на китайский язык:** Yu Cao

### Учредитель и Издатель:

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

## РЕДАКЦИЯ ЖУРНАЛА

**РЕШЕТОВ И.В.**

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

**JATIN P. SHAN**

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

**ДРОБИШЕВ А.Ю.**

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

**ГРАЧЕВ Н.С.**

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

**СВЯТОСЛАВОВ Д.С.**

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

**КАСТЫРО И.В.**

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

**ПРЯНИКОВ П.Д.**

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

**ГОРБУНОВ С.А.**

ответственный секретарь, к.м.н., доцент кафедры оториноларинго-  
логии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия»  
Управления делами Президента РФ, Москва, Россия

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



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

Сайт конгресса  
[headneckcongress.ru](http://headneckcongress.ru) [headneckonco.ru](http://headneckonco.ru)  
Журнал входит в базы SCOPUS, EBSCO,  
Index Copernicus, Google Scholar, elibrary.ru.

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

Журнал входит в базы SCOPUS, EBSCO, Index Copernicus, Google Scholar, elibrary.ru, Russian Science Citation Index (RSCI) на платформе Web of Science



ELSEVIER  
Scopus

### Адрес редакции:

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

### Размещение рекламы:

Н.И. Каляева  
Тел.: 8 (926) 919-29-11  
Дата выхода – 15.06.2023  
Свободная цена

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

ПИ № ФС77-54135 от 17.05.13

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

График выхода – 4 номера в год

Импакт фактор РИНЦ 0,411

Отпечатано в типографии

«Лакшери Принт»  
115142, Москва, ул. Речников, д. 81

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



**EDITORIAL BOARD**

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

**EDITORIAL COUNCIL**

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

**FOREIGN EDITORIAL BOARD MEMBERS**

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

**EXPERT GROUP**

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

**РЕДКОЛЛЕГИЯ**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**ИНОСТРАННЫЕ ЧЛЕНЫ РЕДКОЛЛЕГИИ**

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

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

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

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

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

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

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

Milan Knezevic Professor universitarioen Hospital Insular ULPGC, Spain

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

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

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

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

Manchester, United Kingdom

**ЭКСПЕРТНАЯ ГРУППА**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



#### Editor in chief

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

#### Главный редактор

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

Уважаемые коллеги,  
представляем второй номер журнала, который традиционно выходит в дни проведения основного события в жизни Федерации специалистов по заболеваниям органов головы и шеи – 11-ого междисциплинарного международного конгресса. В этом году он пройдет в замечательном городе Санкт-Петербурге на площадке Первого медицинского университета им. И.П. Павлова. Гостеприимный кампус университета позволяет провести мероприятие в полноформатном масштабе, поступили заявки на доклады более 670 участников по всем тематикам, касающимся хирургических и терапевтических наук. Важна главная тема конгресса – экстренная, неотложная и плановая помощь при заболеваниях органов головы и шеи. Часть докладов попала на страницы этого номера, также издан традиционный сборник тезисов докладов. Из новостей по научной журналистике у нашего журнала: выросли импакт факторы в базе РИНЦ – 0,5, Scopus – 0,2. Эта положительная динамика во многом зависит от вашего участия в проекте, в т.ч. публикации и цитирования. Надеемся на дальнейшее плодотворное сотрудничество.

Dear colleagues,  
we present the second issue of the Journal, it is traditionally published during the key event among the activities of the Federation of Head and Neck Diseases Specialists – the 11th Interdisciplinary International Congress. This year it will be held in the wonderful city of St. Petersburg at the site of the I.P. Pavlov First Medical University. The hospitable campus of the University allows for a full-scale event; more than 670 participants have applied for presentations on all topics related to surgical and therapeutic sciences. The main theme of the Congress - emergency, urgent and planned care for diseases of the head and neck – is important. Some papers appeared on the pages of this issue, and a traditional abstract collection has also been published. News about scientific journalism, our journal has increased its Impact Factors in the RSCI base – 0.5, Scopus – 0.2. This positive dynamics largely depends on your participation in the project, including publications and citations. We hope for further fruitful cooperation.

亲爱的同事们：

我们推出第二期杂志，它通常在头颈部疾病专家联合会活动中的关键事件——第11届跨学科国际大会期间出版。今年大会将在圣彼得堡市的I.P. Pavlov第一医科大学举行。该大学好客的校园允许举行一次全面的活动；超过670名与会者申请就与外科和治疗科学有关的所有主题进行演讲。大会的主题——头颈部疾病的急诊、急救和计划性护理——很重要。一些论文出现在本期的版面上，传统的摘要集也已出版。关于科学新闻的消息，我们的杂志在RSCI基础上增加了影响因子—0.5，Scopus—0.2。这种积极的动态很大程度上取决于你对项目的参与，包括出版物和引用。我们希望能有更多富有成效的合作。

## CONTENTS

### ORIGINAL RESEARCH ARTICLES

- 8–14 Use of implantation material based on polytetrafluoroethylene in reconstructive and plastic surgery of the larynx and trachea – E.A. Kirasirova, R.F. Mamedov, S.I. Tyutina, N.V. Lafutkina, T.N. Sotnikova, R.A. Rezakov, E.A. Frolkina
- 15–24 Peculiarities of practical training of students using modern simulation technologies in otorhinolaryngology – T.Yu. Vladimirova, L.A. Baryshevskaya, A.V. Kurenkov, S.S. Chaplygin, A.K. Nazaryan
- 25–30 Experience with a blue diode laser with a wavelength of 445 nm in otorhinolaryngology – A.Yu. Ovchinnikov, M.A. Edzhe, A.V. Bakotina, D.N. Atlashkin
- 31–37 Retrospective analysis of the impact of p16 protein expression on drug-induced pathomorphosis in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck – V.I. Stolyarov, Yu.S. Agakina, S.I. Samoiloa, N.S. Sukortseva, I.V. Reshetov
- 38–43 Changes in the frequency range of heart rate variability in rats under simulated deprivation of the olfactory analyzer in the peripheral and central regions – A.G. Korolev, P.E. Shmaevsky, A.G. Mnatsakanyan, Y.E. Dyachenko, A.N. Inozemtsev, S.S. Shilin, V.I. Popadyuk, I.B. Ganshin, G.A. Drozdova, I.V. Kastyro, D. Grosu

### CLINICAL CASE

- 44–51 Fibular reconstruction of the mandible in fibrous dysplasia – D.A. Hrychaniuk, D.Yu. Ladutko, A.V. Pekar, A.N. Liashchynski
- 52–56 Polysinusitis complicated by parapharyngeal abscess and meningitis in a child – A.V. Inkina, V.E. Arevina

### LITERATURE REVIEWS

- 57–64 Evolution of craniostosis treatment methods – D.A. Reshchikov
- 65–74 Photobiomodulation of oral mucositis in chemoradiotherapy for head and neck cancer – I.V. Reshetov, I.V. Kastyro, S.V. Korenev, A.S. Fatyanova, Yu.V. Babaeva, Yu.S. Romanko
- 75–80 The Utility of Radiation Imaging during the Treatment of Head and Neck Tumors with Neoadjuvant Chemotherapy – I.V. Reshetov, V.D. Volodina, N.S. Serova, Yu.S. Romanko

### LECTURE

- 81–91 Fundamental and applied research of the Institute of Cluster Oncology named after L.L. Levshin on the development of methods for the treatment of diseases of the head and neck – I.V. Reshetov, Yu.S. Romanko

### ANNIVERSARIES

- 92 To the 85th anniversary of Chernousov Alexander Fedorovich



## СОДЕРЖАНИЕ

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Использование имплантационного материала на основе политетрафторэтилена в реконструктивно-пластической хирургии гортани и трахеи – Е.А. Кирасирова, Р.Ф. Мамедов, С.И. Тютина, Н.В. Лафуткина, Т.Н. Сотникова, Р.А. Резаков, Е.А. Фролкина

Особенности практической подготовки студентов с использованием современных симуляционных технологий в оториноларингологии – Т.Ю. Владимирова, Л.А. Барышевская, А.В. Куренков, С.С. Чаплыгин, А.К. Назарян

Опыт применения диодного лазера синего спектра с длиной волны 445 нм в оториноларингологии – А.Ю. Овчинников, М.А. Эдже, А.В. Бакотина, Д.Н. Атлашкин

Ретроспективный анализ влияния экспрессии белка p16 на лекарственный патоморфоз у пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи – В.И. Столяров, Ю.С. Агакина, С.И. Самойлова, Н.С. Сукорцева, И.В. Решетов

Изменения в частотном диапазоне вариабельности сердечного ритма у крыс при моделировании депривации обонятельного анализатора в периферическом и центральном отделах – А.Г. Королев, П.Е. Шмаевский, А.Г. Мнацаканян, Ю.Е. Дьяченко, А.Н. Иноземцев, С.С. Шилин, В.И. Попадюк, И.Б. Ганшин, Г.А. Дроздова, И.В. Кастыро, Д. Гросу

### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Малоберцовая реконструкция нижней челюсти при фиброзной дисплазии – Д.А. Гричанюк, Д.Ю. Ладутко, А.В. Пекарь, А.Н. Лещинский

Полисинусит, осложненный окологлоточным абсцессом и менингитом у ребенка – А.В. Инкина, В.Е. Аревина

### ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Эволюция методов лечения краниосиностозов – Д.А. Решиков

Фотобиомодуляция орального мукозита при химиолучевой терапии рака головы и шеи – И.В. Решетов, И.В. Кастыро, С.В. Коренев, А.С. Фатьянова, Ю.В. Бабаева, Ю.С. Романко

Оценка информативности лучевых методов исследования при лечении опухолей головы и шеи с использованием неоадьювантной химиотерапии – И.В. Решетов, В.Д. Володина, Н.С. Серова, Ю.С. Романко

### ЛЕКЦИЯ

Фундаментальные и прикладные исследования Института кластерной онкологии имени Л.Л. Левшина по разработке методов лечения заболеваний головы и шеи – И.В. Решетов, Ю.С. Романко

### ЮБИЛЕЙ

К 85-летию Черноусова Александра Федоровича

## КОНТЕНТ

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

8–14 Полиэтиленовый имплантационный материал в реконструктивно-пластической хирургии гортани и трахеи – Е.А. Кирасирова, Р.Ф. Мамедов, С.И. Тютина, Н.В. Лафуткина, Т.Н. Сотникова, Р.А. Резаков, Е.А. Фролкина

15–24 Особенности практической подготовки студентов с использованием современных симуляционных технологий в оториноларингологии – Т.Ю. Владимирова, Л.А. Барышевская, А.В. Куренков, С.С. Чаплыгин, А.К. Назарян

25–30 Опыт применения диодного лазера синего спектра с длиной волны 445 нм в оториноларингологии – А.Ю. Овчинников, М.А. Эдже, А.В. Бакотина, Д.Н. Атлашкин

31–37 Ретроспективный анализ влияния экспрессии белка p16 на лекарственный патоморфоз у пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи – В.И. Столяров, Ю.С. Агакина, С.И. Самойлова, Н.С. Сукорцева, И.В. Решетов

38–43 Изменения в частотном диапазоне вариабельности сердечного ритма у крыс при моделировании депривации обонятельного анализатора в периферическом и центральном отделах – А.Г. Королев, П.Е. Шмаевский, А.Г. Мнацаканян, Ю.Е. Дьяченко, А.Н. Иноземцев, С.С. Шилин, В.И. Попадюк, И.Б. Ганшин, Г.А. Дроздова, И.В. Кастыро, Д. Гросу

### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

44–51 Малоберцовая реконструкция нижней челюсти при фиброзной дисплазии – Д.А. Гричанюк, Д.Ю. Ладутко, А.В. Пекарь, А.Н. Лещинский

52–56 Полисинусит, осложненный окологлоточным абсцессом и менингитом у ребенка – А.В. Инкина, В.Е. Аревина

### ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

57–64 Эволюция методов лечения краниосиностозов – Д.А. Решиков

65–74 Фотобиомодуляция орального мукозита при химиолучевой терапии рака головы и шеи – И.В. Решетов, И.В. Кастыро, С.В. Коренев, А.С. Фатьянова, Ю.В. Бабаева, Ю.С. Романко

75–80 Оценка информативности лучевых методов исследования при лечении опухолей головы и шеи с использованием неоадьювантной химиотерапии – И.В. Решетов, В.Д. Володина, Н.С. Серова, Ю.С. Романко

### ЛЕКЦИЯ

81–91 Фундаментальные и прикладные исследования Института кластерной онкологии имени Л.Л. Левшина по разработке методов лечения заболеваний головы и шеи – И.В. Решетов, Ю.С. Романко

### ЮБИЛЕЙ

92 К 85-летию Черноусова Александра Федоровича

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

## Use of implantation material based on polytetrafluoroethylene in reconstructive and plastic surgery of the larynx and trachea

E.A. Kirasirova<sup>1</sup>, R.F. Mamedov<sup>1</sup>, S.I. Tyutina<sup>1</sup>, N.V. Lafutkina<sup>1</sup>,  
T.N. Sotnikova<sup>2</sup>, R.A. Rezakov<sup>1</sup>, E.A. Frolkina<sup>1</sup>

<sup>1</sup>FSHI The Sverzhevskiy Otorhinolaryngology Healthcare Research Institute, Department of Healthcare of Moscow, Moscow, Russia

<sup>2</sup>FSHI I.V. Davydovsky City Clinical Hospital No. 23, Department of Healthcare of Moscow, Moscow, Russia

Contacts: Ramis Firudunovich Mamedov – e-mail: 43lor@mail.ru

## Использование имплантационного материала на основе политетрафторэтилена в реконструктивно-пластической хирургии гортани и трахеи

Е.А. Кирасирова<sup>1</sup>, Р.Ф. Мамедов<sup>1</sup>, С.И. Тютина<sup>1</sup>, Н.В. Лафуткина<sup>1</sup>,  
Т.Н. Сотникова<sup>2</sup>, Р.А. Резаков<sup>1</sup>, Е.А. Фролкина<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

<sup>2</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница №23 им. И.В. Давыдовского» Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия

Контакты: Мамедов Рамис Фирудунович – e-mail: 43lor@mail.ru

## 聚四氟乙烯植入材料在喉气管重建整形外科中的应用

E.A. Kirasirova<sup>1</sup>, R.F. Mamedov<sup>1</sup>, S.I. Tyutina<sup>1</sup>, N.V. Lafutkina<sup>1</sup>,  
T.N. Sotnikova<sup>2</sup>, R.A. Rezakov<sup>1</sup>, E.A. Frolkina<sup>1</sup>

<sup>1</sup>FSHI The Sverzhevskiy Otorhinolaryngology Healthcare Research Institute, Department of Healthcare of Moscow, Moscow, Russia

<sup>2</sup>FSHI I.V. Davydovsky City Clinical Hospital No. 23, Department of Healthcare of Moscow, Moscow, Russia

通讯作者: Ramis Firudunovich Mamedov – e-mail: 43lor@mail.ru

Doi: 10.25792/HN.2023.11.2.8-14

The use of implant materials is frequently required to restore the anterior-lateral parts of the larynx and trachea in order to build the airway wall scaffold in reconstructive plastic surgery of the larynx and trachea with extensive laryngotracheal defects. This is necessary for adequate ventilation of the airways, including for forced breathing and coughing. Peak intratracheal pressure can reach 300 mm Hg. during the glottic closure in certain situations. The implant must tolerate these values to prevent flotation and retraction of the laryngeal and tracheal walls and thus the development of airway stenosis.

Despite the progress in surgical technologies, the search for implant materials continues to be an urgent problem due to the disadvantages manifesting in the intra- and postoperative period when performing airway reconstruction with one or another implant. The article analyzes the effectiveness of treatment of patients with extended laryngotracheal obliteration of the lumen and extensive defects of the lateral and laryngeal walls of the larynx and trachea using a synthetic material based on polytetrafluoroethylene as an implant. The study included 10 patients with an age of 21-39 years and a disease duration of 1-5 years. At the outpatient stage, the necessary clinical, radiation, endoscopic, and functional diagnostic procedures were carried out, after which all patients underwent reconstructive plastic surgery using a polytetrafluoroethylene implant. After the discharge from the hospital, with dynamic outpatient postoperative follow-up, complications resistant to conservative therapy occurred, as a result of which the implant material was removed, followed by successful secondary healing of the surrounding tissues with the adequate fibrosis of the anterior-lateral walls of the larynx and trachea capable of performing a supporting function.

The study showed that the use of material based on polytetrafluoroethylene in reconstructive plastic surgery of the larynx and trachea is promising but requires further research due to the presence of complications that significantly affect the functional results of the operation and the quality of life of patients.

**Key words:** reconstructive plastic surgery, laryngotracheoplasty, polytetrafluoroethylene, implant, laryngeal-tracheal atresia

**Conflicts of interest.** The author have no conflicts of interest to declare.

**Funding.** There was no funding for this study

**For citation:** Kirasirova E.A., Mamedov R.F., Tyutina S.I., Lafutkina N.V., Sotnikova T.N., Rezakov R.A., Frolkina E.A. Use of implantation material based on polytetrafluoroethylene in reconstructive and plastic surgery of the larynx and trachea. *Head and neck. Russian Journal.* 2023;11(2):8-14

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

В реконструктивно-пластической хирургии гортани и трахеи при обширных ларинготрахеальных дефектах зачастую существует необходимость в использовании имплантационных материалов для восстановления переднебоковых отделов гортани и трахеи с целью выполнения каркасной функции стенок дыхательных путей. Это необходимо для адекватного вентилирования дыхательных путей, в т.ч. при форсированном дыхании и кашле. Пиковые показатели интратрахеального давления могут достигать 300 мм рт.ст. в момент смыкания голосовой щели в определенных ситуациях. Имплантат должен обеспечить преодоление этих показателей, чтобы предупредить флотирование и западение стенок гортани и трахеи и, соответственно, развитие стеноза дыхательных путей. Несмотря на прогресс хирургических технологий, поиск имплантационных материалов продолжает быть актуальной проблемой вследствие наличия недостатков в интра- и послеоперационном периодах при выполнении реконструкции дыхательных путей тем или иным имплантатом.

**Цель исследования:** анализ эффективности лечения пациентов с протяженной ларинготрахеальной облитерацией просвета и обширными дефектами переднебоковых стенок гортани и трахеи с использованием в качестве имплантата синтетического материала на основе политетрафторэтилена.

Материал и методы. В исследование были включены 10 пациентов с возрастным интервалом 21–39 лет и длительностью заболевания 1–5 лет. На амбулаторном этапе было проведено необходимое клинично-лучевое, эндоскопическое и функциональное обследование, после чего всем пациентам выполнена реконструктивно-пластическая операция с использованием имплантата из политетрафторэтилена.

**Результаты.** После выписки пациентов из стационара при динамическом амбулаторном послеоперационном наблюдении выявлен ряд осложнений, резистентных к консервативной терапии, вследствие чего имплантационный материал извлечен с последующим успешным заживлением окружающих тканей вторичным натяжением с адекватным фиброзированием переднебоковых стенок гортани и трахеи, способных выполнять опорную функцию.

**Заключение.** Исследование показало, что использование материала на основе политетрафторэтилена в реконструктивно-пластической хирургии гортани и трахеи перспективно, однако требует дальнейшего проведения исследования вследствие наличия осложнений, существенно влияющих на функциональные результаты операции и качество жизни пациентов.

**Ключевые слова:** реконструктивно-пластическая хирургия, ларинготрахеопластика, политетрафторэтилен, имплантат, гортанно-трахеальная атрезия

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** Кирасирова Е.А., Мамедов Р.Ф., Тютина С.И., Лафуткина Н.В., Сотникова Т.Н., Резаков Р.А., Фролкина Е.А. Использование имплантационного материала на основе политетрафторэтилена в реконструктивно-пластической хирургии гортани и трахеи. *Head and neck. Голова и шея. Российский журнал.* 2023;11(2):8–14

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

在喉气管广泛缺损的喉气管重建整形手术中，为了建立气道壁支架，经常需要使用植入材料来恢复喉气管的前侧部。这对于气道的充分通风是必要的，包括强迫呼吸和咳嗽。气管内最高压力可达300毫米汞柱。在某些情况下，在声门闭合期间。植入物必须耐受这些值，以防止喉部和气管壁的漂浮和缩回，从而防止气道狭窄的发展。

尽管外科技术取得了进步，但由于在用一种或另一种植入物进行气道重建的术中和术后阶段表现出的缺点，寻找植入物材料仍然是一个紧迫的问题。本文分析了以聚四氟乙烯为基础的合成材料作为植入物治疗喉气管管腔扩张性闭塞和喉侧壁和喉气管广泛缺损患者的有效性。该研究包括10名患者，年龄21–39岁，病程1–5年。在门诊阶段，进行了必要的临床、放射、内镜和功能诊断程序，之后所有患者都接受了使用聚四氟乙烯植入物的重建整形手术。出院后，通过动态门诊术后随访，出现了对保守治疗有抵抗力的并发症，因此移除了植入物材料，随后成功地对周围组织进行了二次愈合，喉部和气管的前外侧壁具有足够的纤维化，能够起到支撑作用。

研究表明，在喉和气管重建整形手术中使用聚四氟乙烯材料是有希望的，但由于存在严重影响手术功能结果和患者生活质量的并发症，需要进一步研究。

关键词：重建整形外科，喉气管成形术，聚四氟乙烯，植入物，喉气管闭锁

利益冲突：提交人没有利益冲突需要声明。

基金：这项研究没有资金。

引用: Kirasirova E.A., Mamedov R.F., Tyutina S.I., Lafutkina N.V., Sotnikova T.N., Rezakov R.A., Frolkina E.A. Use of implantation material based on polytetrafluoroethylene in reconstructive and plastic surgery of the larynx and trachea. Head and neck. Russian Journal. 2023;11(2):8–14  
作者负责所提供数据的独创性, 并有可能出版说明性材料——表格、图纸、患者照片

## Введение

Хронический рубцовый стеноз гортани и трахеи – патологический процесс, при котором происходит замена анатомически нормальных компонентов стенок дыхательных путей грубоволокнистой соединительной тканью с сужением просвета вплоть до полной облитерации с дыхательной недостаточностью различной степени выраженности [1, 2].

Причины хронического рубцового стеноза гортани и трахеи разнообразны. Основной и наиболее распространенной причиной является продленная назо- и оротрахеальная интубация, экстренная и плановая трахеостомия, тяжелая сочетанная травма шеи, предшествующие оперативные вмешательства на гортани и трахее [3–7].

Пациенты с хроническим рубцовым стенозом гортани и трахеи составляют около 8% больных оториноларингологических стационаров [8], что имеет большое социальное и экономическое значение, т.к. большинство пациентов, которые получают оперативное и консервативное лечение по поводу ларинготрахеальных стенозов, это лица трудоспособного возраста. По данным литературы, до 25% пациентов остаются ограниченно трудоспособными и, как правило, хроническими канюленосителями после проведенного лечения вследствие таких патологических процессов в окружающих тканях, как хондромалиция, формирование грубоволокнистой фиброзной ткани с последующим образованием рубцов [9, 10]. Проблема повреждения верхних дыхательных путей с нарушением каркасной функции хрящевой ткани и несостоятельностью просвета гортани и трахеи, необходимого для адекватного вентилирования легких, приводит к нарушению жизненно-важных функций и требует индивидуального подхода к хирургическому лечению [11].

**Цель исследования:** определить эффективность использования синтетического материала на основе политетрафторэтилена в реконструктивно-пластической хирургии гортани и трахеи при протяженной ларинготрахеальной облитерации просвета.

## Материал и методы

В отделе реконструктивной хирургии полых органов шеи института НИКИО им. Л.И. Свержевского находились под наблюдением 10 пациентов с диагнозом: хронический рубцовый стеноз гортани и шейного отдела трахеи, ларинготрахеальная атрезия, ларинготрахеостома. Возраст пациентов составлял 21–39 лет, длительность заболевания от 1 года до 5 лет. Всем пациентам на дооперационном этапе было произведено эндоскопическое исследование гортани и трахеи, компьютерная томография гортани и трахеи с последующей трехмерной реконструкцией для оценки степени и протяженности стеноза дыхательных путей. С помощью мультиспиральной компьютерной томографии гортани и шейного отдела трахеи визуализировали границы разрастания соединительной ткани с облитерацией просвета дыхательных путей с определением протяженности стенозированного участка. Проводили микробиологическое исследование отделяемого из области ларинготрахеостомического дефекта

и цитологическое исследование мазков-отпечатков для оценки наличия персистирующей инфекции и воспалительного процесса в области трахеостомы.

С целью реконструкции переднебоковых отделов шейного отдела трахеи использовался синтетический материал на основе политетрафторэтилена. Политетрафторэтилен – полимер на основе тетрафторэтилена, обладающий такими свойствами, как тепло- и морозостойкость, гибкость и эластичность при температурах от -70 до +270 °С, обладающий прекрасными изоляционными свойствами, очень низким поверхностным натяжением и адгезией. Политетрафторэтилен не разрушается под влиянием щелочей, кислот (в т.ч. смеси азотной и соляной кислот), не вступает в реакцию с пищей, водой и бытовыми химическими средствами. При попадании в организм политетрафторэтилен безвреден. Имплантаты из политетрафторэтилена состоят из пористой структуры, обеспечивающей прорастание имплантата местными тканями с неоваскуляризацией. Средний размер микропор составляет 100–250 мкм [12, 13]. Материал широко апробирован и активно используется в таких сферах хирургии, как офтальмология, челюстно-лицевая хирургия, герниология, сердечно-сосудистая хирургия [14–16]. Известны клинические исследования при замещении политетрафторэтиленом участка хряща ушной раковины у кроликов. Срок наблюдения составлял 3 месяца. При гистологическом исследовании обнаружено образование тонкой соединительнотканной капсулы вокруг имплантационного материала с неоваскуляризацией. Воспалительной инфильтрации обнаружено не было. Имеется информация о положительном заключении со стороны токсико-гигиенических и санитарно-химических испытаний от Всероссийского научно-исследовательского и испытательного института медицинской техники согласно требованиям ГОСТ Р ИСО 10993 «Оценка биологического действия медицинских изделий», что позволяет использовать политетрафторэтилен в реконструктивно-пластической хирургии гортани и трахеи [17–20].

После проведенного дообследования на амбулаторном этапе 10 пациентам была проведена ларинготрахеопластика с использованием имплантационного материала на основе политетрафторэтилена. Размеры ларинготрахеального дефекта составляли от 3 до 7 см. Имплантат состоял из фрагментов в виде полукольца согласно анатомическим особенностям трахеи высотой 4 мм, толщиной 2 мм и радиусом 20 мм, перфорированных по всему периметру сквозными отверстиями 1,5 мм (рис. 1).

При распространенной ларинготрахеальной облитерации просвета после удаления рубцовой ткани, как правило, наблюдался дефицит жизнеспособных тканей, выполняющий опорную функцию вследствие деструкции хрящевых элементов и рубцовых изменений слизистой оболочки. Производили разрез по краю ларинготрахеостомического дефекта с иссечением рубцовой ткани в просвете гортани и трахеи, отсепаровкой краев внутреннего кожного лоскута с последующим формированием внутренней выстилки передней стенки трахеи. Образованную стенку укрепляли материалом из политетрафторэтилена, предварительно помещенного в раствор с антибиотиком. Производили моделирование имплантата необходимой формы, в сформир-





Рис. 1. Имплантационный материал из политетрафторэтилена  
Два изогнутых полукольца высотой 4 мм, толщиной 2 мм и радиусом 20 мм, перфорированных по всему периметру сквозными отверстиями 1,5 мм.

Fig. 1. Polytetrafluoroethylene implant material

Two curved half-rings 4 mm high, 2 mm thick and 20 mm radius, perforated all around with 1.5 mm through holes.

рованные паратрахеально мышечно-фасциальные карманы имплантировали пористый политетрафторэтилен, перфорированный по всему периметру. Материал прошивали викрилом 3.0 для надежной фиксации к окружающим тканям и послойно укрывали мышцами, фасцией, подкожно-жировой клетчаткой и кожей (рис. 2). Протезирование просвета сразу после операции осуществляли с помощью эластического тампона, состоявшего из поролона и резинового пальца, который удаляли на 2–3-и сутки после оперативного лечения. Протезирование обеспечивало нормальное питание в раннем послеоперационном периоде и предотвращало аспирацию пищи и жидкости в дыхательные пути. Дальнейшее протезирование сформированного гортанно-трахеального комплекса осуществляли с помощью Т-образной трахеостомической силиконовой трубки диаметром 13 и 11 мм с ежедневной ее сменой для профилактики инфицирования дыхательных путей и развития воспалительного процесса в послеоперационной области.

Пациентов выписывали из стационара на 5–7-й день с момента операции. Все пациенты находились на амбулаторном наблюдении с периодичностью 2 раза в неделю – 14 дней, 1 раз в неделю – 21 день, 2 раза в месяц – 8 месяцев. На амбулаторном этапе проводился эндоскопический контроль состояния просвета гортани и трахеи с непосредственной визуализацией послеоперационной области и краев трахеостомы с последующим видеодокументированием. Проводился забор раневого отделяемого на флору и чувствительность к антибактериальной терапии, компьютерная томография гортани и трахеи спустя 8 месяцев после имплантации материала.

## Результаты

В раннем послеоперационном периоде в течение 3 месяцев у 6 пациентов из 10 наблюдалась выраженная воспалительная реакция в виде разрастания грануляционной ткани по краю трахеостомического дефекта, массивного фиброза окружающих тканей с образованием полости с жидкостным содержимым мут-

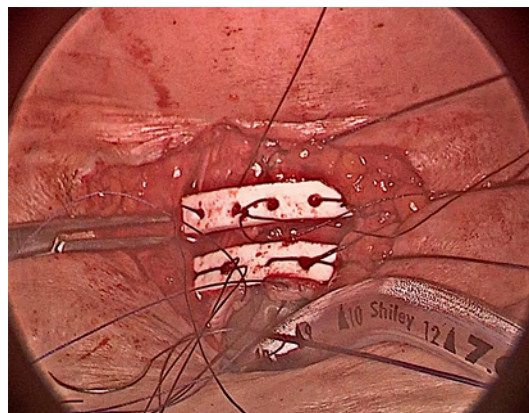
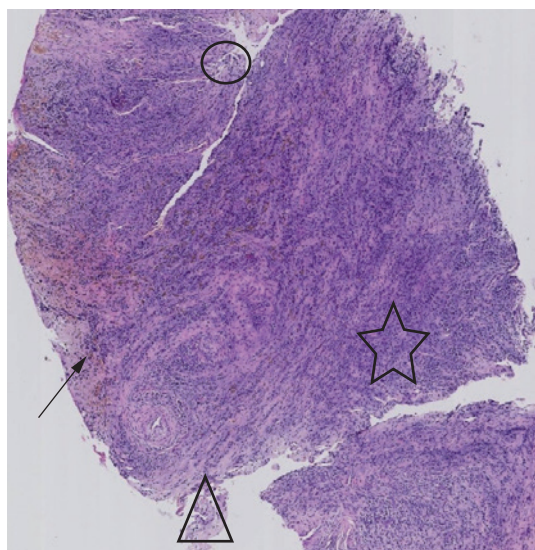


Рис. 2. Имплантация пористого политетрафторэтилена в сформированные паратрахеально мышечно-фасциальные карманы, с укреплением переднебоковых стенок трахеи и фиксацией к окружающим тканям нитями vicryl 3.0

Fig. 2. Implantation of porous polytetrafluoroethylene into the formed paratracheal muscular-fascial pockets with reinforcement of the anterolateral tracheal walls and fixation to the surrounding tissues with vicryl 3.0 sutures

ного цвета. Наблюдалась миграция имплантационного материала с постепенным его отторжением. Проводился забор мазков раневого отделяемого на флору и чувствительность к антибактериальной терапии. Получен обильный рост *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* до  $10^6$  КОЕ. По результатам цитологии мазков-отпечатков из области трахеостомы наблюдалась массивная лимфолейкоцитарная инфильтрация, обильная макрофагально-клеточная реакция подлежащей стромы. При появлении признаков воспалительной реакции и бактериальной инфекции была назначена эмпирическая антибактериальная терапия, которая была в последующем скорректирована согласно чувствительности флоры к антибиотикам. Также назначена системная и местная противовоспалительная терапия. Лечение проведено со слабоположительным эффектом, в результате чего на амбулаторном этапе 4 пациентам через 3 месяца имплантационный материал удален с последующей отправкой на гистологическое исследование.

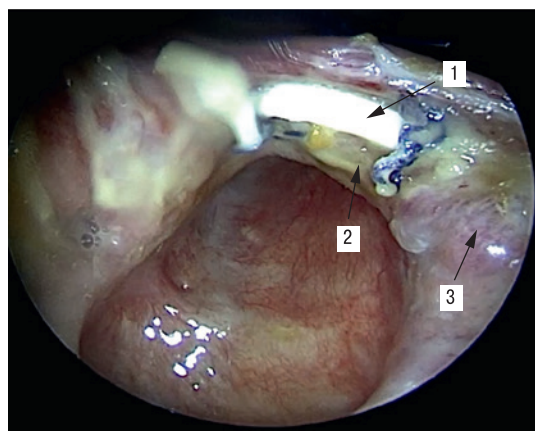
У 3 пациентов в течение первых 4 месяцев мы наблюдали удовлетворительные результаты. Отмечалось разрастание грануляционной ткани по краю ларинготрахеостомы. Грануляционная ткань была механически удалена, область ее разрастания туширована 40% раствором нитрата серебра с успешным заживлением тканей. Через 4 месяца появились признаки вялотекущей воспалительной реакции в виде образования полости и отделяемого гнойного характера. Полость была санирована, назначена соответствующая антибактериальная и противовоспалительная терапия с кратковременным положительным эффектом. При проведении следующего этапа операции с ушиванием трахеостомического дефекта на 2/3 имплантационный материал с участком окружающих тканей удален и отправлен на гистологическое исследование. Результаты гистологического исследования показали признаки персистирующей воспалительной реакции в порах импланта, отсутствие его прорастания местными тканями. При гистологическом исследовании фрагмента ткани, окружающей имплантат, обнаружен субтотальный септический некроз, игольчатые кристаллические структуры и скопления



- ☆ – Субтотальный септический некроз / subtotal septic necrosis
- – Гемолизированные эритроциты / hemolyzed erythrocytes
- – Воспалительная инфильтрация / inflammatory infiltration
- △ – Бактериально-грибковая флора / bacterial and fungal flora

Рис. 3. Микроскопия фрагмента ткани, прилежащей к имплантированному политетрафторэтилену

Fig. 3. Microscopy of the tissue fragment adjacent to the implanted polytetrafluoroethylene



- 1 – Миграция имплантационного материала наружу / Outward migration of the implant material
- 2 – Гнойное отделяемое в послеоперационной области / Purulent discharge in the postoperative area
- 3 – Гиперемия и выраженный отек окружающих тканей / Hyperemia and pronounced edema of the surrounding tissues

Рис. 4. Эндоскопическая картина при ретроградном осмотре через трахеостому

Признаки воспалительной реакции в виде гиперемии, отека, гнойного отделяемого в послеоперационной области и миграция имплантационного материала наружу.

Fig. 4. Endoscopic picture during retrograde examination through the tracheostomy

Signs of inflammatory reaction in the form of hyperemia, edema, purulent discharge in the postoperative area and outward migration of the implant material.

смешанной бактериально-грибковой флоры (рис. 3, 4). По краю исследованного фрагмента ткани выявлена обильная инфильтрация палочкоядерными и сегментоядерными нейтрофильными гранулоцитами с примесью лимфоцитов и плазмочитов.

После удаления имплантационного материала произошло успешное заживление и хорошее фиброзирование стенок гортани и трахеи с эпителизацией раневой поверхности, выполняющих опорную функцию и функцию поддержания адекватного просвета дыхательных путей.

В настоящий момент под наблюдением находится 1 пациент по-прежнему с имплантированным политетрафторэтиленом в область передней стенки трахеи. Период наблюдения составляет 8 месяцев, признаков воспалительной реакции и отторжения материала не наблюдается, отмечается разрастание грануляционной ткани, несуживающей просвет дыхательных путей. Производится обработка и туширование грануляционной ткани раствором 40% нитрата серебра с периодичностью 1 раз в месяц, с положительным эффектом. Удовлетворительные результаты ларинготрахеопластики с использованием политетрафторэтилена у этого пациента, вероятно, связаны с наименьшим по протяженности ларинготрахеальным дефектом и, соответственно, меньшим по площади и размерам имплантированным материалом.

## Заключение

Использование искусственных имплантационных материалов в реконструктивно-пластической хирургии гортани и трахеи перспективно, но требует дальнейшего продолжения исследований.

При протяженной ларинготрахеальной облитерации просвета с обширным дефектом переднебоковых стенок гортани и трахеи использование синтетического материала на основе политетрафторэтилена имеет существенные недостатки, которые могут привести к серьезным осложнениям, неэффективности консервативной терапии, выраженному снижению качества жизни пациентов.

По данным гистологического исследования, прорастания имплантационного материала местными тканями не происходит, в порах имплантата происходит активное персистирование бактериальной инфекции с лимфолейкоцитарной и макрофагальной-клеточной инфильтрацией, что демонстрирует непригодность материала к использованию в реконструктивно-пластической хирургии гортани и трахеи при протяженной ларинготрахеальной облитерации просвета.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Паршин В.Д., Порханов В.А., Печетов А.А. и др. Клинические рекомендации по хирургическому лечению больных приобретенным рубцовым стенозом трахеи. Ассоциация торакальных хирургов России, V Международный конгресс «Актуальные направления современной кардиоторакальной хирургии» СПб, 2015. [Parshin V.D., Porhanov V.A., Pechetov A.A., et al. Clinical guidelines for surgical treatment of patients with acquired cicatricial tracheal stenosis. Association of Thoracic Surgeons of Russia, V International Congress "Current Trends in Modern Cardiothoracic Surgery". SPb, 2015 (In Russ.).]
2. Есаков Ю.С., Дубова Е.А., Жестков К.Г., Шеголев А.И. Морфологические изменения при постинтубационном стенозе трахеи. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2010;(2):60–63. [Esakov Yu.S., Dubova E.A., Zhestkov



- K.G., Shchegolev A.I. Morphological changes in postintubation tracheal stenosis. *Khirurgiya*. 2010;(2):60–63 (In Russ)].
3. Lorenz R.R. Adult laryngotracheal stenosis: etiology and surgical management. *Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg*. 2003;11(6):467–72. <https://doi.org/10.1097/00020840-200312000-00011>.
  4. Горбунов В.А. Ятрогенные осложнения при интубации трахеи и трахеостомии. *Военно-медицинский журнал*. 1999;3:32–34. [Gorbinov V.A. Iatrogenic complications of tracheal intubation and tracheostomy. *Voенно-med. J*. 1999;3:32–34 (In Russ)].
  5. Хасанов У.С. Этиология и патогенез постинтубационных рубцовых стенозов гортани и трахеи. *Вестник оториноларингологии*. 2005;4:56–8. [Hasanov U.S. Etiology and pathogenesis of postintubation cicatricial stenosis of the larynx and trachea. *Vestnik Otorinolaringol.* 2005;4:56–58 (In Russ)].
  6. Кубышкин С.И., Горбунов В.А., Пышный Д.В. Патогенетическое лечение хондропериходрита гортани и трахеи. *Вестн. Рос. Воен.-мед. акад. Прил.* 2010;3(Ч. 1):49–50. [Kubyshkin S.I., Gorbinov V.A., Pysnyy D.V. Pathogenetic treatment of laryngeal and tracheal chondritis and perichondritis. *Vestn. Ros. Voен.-med. Akad. Pril.* 2010;3(CH. 1):49–50 (In Russ)].
  7. Реульский С.С., Ключихин А.Л., Виноградов В.В. Особенности раневого процесса при реконструктивных операциях на гортани и трахее. *Российская оториноларингология*. 2011;3:128. [Reshul'skij S.S., Klochihin A.L., Vinogradov V.V. Peculiarities of the wound in reconstructive operations on the larynx and trachea. *Russian Otorhinolaryngology*. 2011;3:128 (In Russ)].
  8. Трубушкина Е.М., Гюсан С.А. Диагностика и лечение больных с постреанимационными стенозами гортани и трахеи. *Материалы 18-го съезда оториноларингологов России*. СПб., 2011. С. 400–403. [Trubushkina E.M., Gysan S.A. Diagnostics and treatment of patients with postresuscitation stenoses of the larynx and trachea. *Materials of the 18th Congress of Otorhinolaryngologists of Russia*. SPb., 2011. P. 400–403 (In Russ)].
  9. Селезнева Л.В. Современный взгляд на проблему пластики ларинготрахеального дефекта у больных с сочетанными стенозами гортани. *Вестник оториноларингологии*. 2017;82(1):73–77. <https://doi.org/10.17116/otorino201782173-77>. [Selezneva L.V. Current view of the problem of laryngotracheal defect plasty in patients with combined laryngeal stenoses. *Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2017;82(1):73–77 (In Russ)].
  10. Курганский И.С., Махутов В.Н., Лепехова С.А. Способы лечения и профилактики рубцовых стенозов трахеи. *Вестник оториноларингологии*. 2016;81(1):66–71. <https://doi.org/10.17116/otorino201681166-71>. [Kurgansky I.S., Makhutov V.N., Lepekhova S.A. Treatment and prevention of cicatricial stenosis of the trachea. *Bulletin of Otorhinolaryngology* 2016;81(1):66–71 (In Russ)].
  11. Кирасирова Е.А., Лафуткина Н.В., Мамедов Р.Ф. и др. Использование аллогенного хряща в реконструктивной хирургии стеноза гортани и трахеи. *Российская оториноларингология*. 2021;20(3):33–38. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2021-3-33-38>. [Kirasirova E.A., Lafutkina N.V., Mamedov R.F., et al. Use of allogenic cartilage in reconstructive surgery of laryngeal and tracheal stenosis. *Russian Otorhinolaryngology*. 2021;20(3):33–38].
  12. Трезубов В.Н., Галчпин И.А., Зайцева М.Ю. Экспериментальное обоснование остеointеграции синтетического материала политетрафторэтилена, имплантируемого в кость. *Травматология и ортопедия России*. 2010;1:165–68. [Trezubov V.N., Galchpin I.A., Zajceva M.YU. Experimental substantiation of osseointegration of synthetic polytetrafluoroethylene material implanted into the bone. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2010;1:165–68 (In Russ)].
  13. Тюкин Ю.В. Использование пористого политетрафторэтилена для замещения костных дефектов околоносовых пазух. *Российская оториноларингология* 2013;1(62):204–07. [Tyukin Yu.V. Use of porous polytetrafluoroethylene to replace bone defects of the paranasal sinuses. *Russian Otorhinolaryngology*. 2013;1(62):204–07].
  14. Patel K., Brandstetter K. Solid Implants in Facial Plastic Surgery: Potential Complications and How to Prevent Them. *Facial. Plast. Surg*. 2016;32(5):520–31. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1586497>.
  15. Hakime A., Khoury E., Hameg A., et al. Polytetrafluoroethylene-covered nitinol stent graft for treatment of carotid artery blowout syndrome in head and neck cancer patients. *Laryngoscope*. 2013;123(7):1670–5. <https://doi.org/10.1002/lary.24006>.
  16. Miao B., Lu Y., Pan X., Liu D. Carotid artery resection and reconstruction with expanded polytetrafluoroethylene for head and neck cancer. *Laryngoscope*. 2008;118(12):2135–8. <https://doi.org/10.1097/MLG.0b013e318182a50e>.
  17. Дайхес Н.А., Реульский С.С., Виноградов В.В. и др. Новые возможности хирургического лечения хронических стенозов гортани и шейного отдела трахеи. *Вестник РГМУ* 2015;1:57–9. [Dajhes N.A., Reshul'skij S.S., Vinogradov V.V., et al. New surgical treatment options for chronic stenosis of the larynx and cervical trachea. *Vestnik RGMU*. 2015;1:57–9].
  18. Инкина А.В. Клинико-экспериментальное обоснование применения биопластического материала «Экофлон» в реконструктивной хирургии гортани и трахеи. *Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова*. 2020;4:34–38. <https://doi.org/10.25881/BPNMSC.2020.43.70.007>. [Inkina A.V. Clinical and experimental substantiation of the use of bioplastic material “Ecoflon” in reconstructive surgery of the larynx and trachea. *Bulletin of the National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov*. 2020;4:34–38 (In Russ)].
  19. Реульский С.С., Ключихин А.Л., Виноградов В.В. Пластика гортани и трахеи при стенозах. *Сборник материалов Национального конгресса «Пластическая хирургия»*. М., 2011. с. 95. [Reshul'skij S.S., Klochihin A.L., Vinogradov V.V. Plastic surgery of the larynx and trachea in stenosis. *Materials of the National Congress “Plastic Surgery”*. М.; 2011. p. 95 (In Russ)].
  20. Ściński W., Lisowska G., Namysłowski G., et al. Reconstruction of Ovine Trachea with a Biomimetic Composite Biomaterial. *Biomed. Res. Int*. 2018;2018:2610637. <https://doi.org/10.1155/2018/2610637>.
- Поступила 23.11.2021  
Получены положительные рецензии 20.02.23  
Принята в печать 25.02.23  
Received 23.11.21  
Positive reviews received 20.08.22  
Accepted 25.02.23
- Вклад авторов:** Е.А. Кирасирова – научное руководство, редактирование текста рукописи, выполнение хирургических вмешательств. Р.Ф. Мамедов – выполнение хирургических вмешательств, дизайн исследования. С.И. Тютина – написание текста рукописи, сбор данных, отбор пациентов. Н.В. Лафуткина – выполнение хирургических вмешательств, редактирование текста рукописи. Т.Н. Сотникова – гистологическое исследование полученного материала. Р.А. Резаков – дизайн исследования. Е.А. Фролкина – обзор публикаций по теме статьи.
- Authors' contribution:** E.A. Kirasirova – scientific guidance, editing the manuscript text, performing surgical interventions. R.F. Mamedov – surgical interventions, study design. S.I. Tyutina – writing the manuscript, data collection, patient selection. N.V. Lafutkina – surgical interventions, editing the manuscript. T.N. Sotnikova – pathological examination of the obtained material. R.A. Rezakov – study design. E.A. Frolkina – review of publications on the topic of the article.
- Информация об авторах:**  
Кирасирова Елена Анатольевна – д.м.н., врач высшей квалификационной категории, заведующая научно-исследовательским отделом реконструктивной хирургии полых органов шеи НИКИО, ГБУЗ НИКИО им. Л.И. Свержевского ДЗМ. Адрес: 117152 Москва, Загородное шоссе, д. 18А, стр. 2; e-mail: 43lor@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4795-4445>.

Мамедов Рамис Фиредунович — к.м.н., врач высшей квалификационной категории, старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела реконструктивной хирургии полых органов шеи НИКИО, ГБУЗ НИКИО им. Л.И. Свержевского ДЗМ. Адрес: 117152 Москва, Загородное шоссе, д. 18А, стр. 2; e-mail: 43lor@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4309-7482>.

Тютин Светлана Игоревна — аспирант научно-исследовательского отдела реконструктивной хирургии полых органов шеи НИКИО, ГБУЗ НИКИО им. Л.И. Свержевского ДЗМ. Адрес: 117152 Москва, Загородное шоссе, д. 18А, стр. 2; e-mail: lana.tyutina@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2270-7483>.

Лафуткина Надежда Васильевна — к.м.н., врач высшей квалификационной категории, старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела реконструктивной хирургии полых органов шеи НИКИО, ГБУЗ НИКИО им. Л.И. Свержевского ДЗМ. Адрес: 117152 Москва, Загородное шоссе, д. 18А, стр. 2; e-mail: 43lor@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2919-2304>.

Сотникова Татьяна Николаевна — заведующая патологоанатомическим отделением ГКБ им. И.В. Давыдовского, врач-патологоанатом ГБУЗ «Городская клиническая больница №23 им. И.В. Давыдовского» ДЗМ. Адрес: 109240 Москва, Яузская ул. 11 стр. 1; e-mail: docsotnikova@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6482-1110>.

Резаков Руслан Анатольевич — к.м.н., научный сотрудник научно-исследовательского отдела реконструктивной хирургии полых органов шеи НИКИО, врач высшей квалификационной категории, ГБУЗ НИКИО им. Л.И. Свержевского ДЗМ. Адрес: 117152 Москва, Загородное шоссе, д. 18А, стр. 2; e-mail: 43lor@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2161-9534>.

Фролкина Екатерина Алексеевна — аспирант научно-исследовательского отдела реконструктивной хирургии полых органов шеи НИКИО, ГБУЗ НИКИО им. Л.И. Свержевского ДЗМ. Адрес: 117152 Москва, Загородное шоссе, д. 18А, стр. 2; e-mail: 43lor@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9043-4205>.

#### Information about the authors:

Elena Anatolievna Kirasirova — Doctor of Medical Sciences, Doctor of the Highest Qualification Category, Head of the Research Department of Reconstructive Surgery

of Hollow Neck Organs, FSHI The Sverzhevskiy Otorhinolaryngology Healthcare Research Institute. Address: 117152 Moscow, 18A Zagorodnoe Shosse, bldg. 2; e-mail: 43lor@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4795-4445>.

Ramis Firudunovich Mamedov — Candidate of Medical Sciences, Doctor of the Highest Qualification Category, Senior Researcher, Research Department of Reconstructive Surgery of Hollow Neck Organs, FSHI The Sverzhevskiy Otorhinolaryngology Healthcare Research Institute. Address: 117152 Moscow, 18A Zagorodnoe Shosse bldg. 2; e-mail: 43lor@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4309-7482>.

Svetlana Igorevna Tyutina — Postgraduate Student of the Research Department of Reconstructive Surgery of Hollow Neck Organs, FSHI The Sverzhevskiy Otorhinolaryngology Healthcare Research Institute. Address: 117152 Moscow, 18A Zagorodnoe Shosse bldg. 2; e-mail: lana.tyutina@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2270-7483>.

Nadezhda Vasilyevna Lafutkina — Candidate of Medical Sciences, Doctor of the Highest Qualification Category, Senior Researcher, Research Department of Reconstructive Surgery of Hollow Neck Organs, FSHI The Sverzhevskiy Otorhinolaryngology Healthcare Research Institute. Address: 117152 Moscow, 18A Zagorodnoe Shosse bldg. 2; e-mail: 43lor@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2919-2304>.

Tatiana Nikolaevna Sotnikova — Pathologist, Head of the Department of Pathology at the I.V. Davydovsky City Clinical Hospital No. 23. Address: 109240 Moscow, 11 Yauzskaya street, bldg. 1; e-mail: docsotnikova@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6482-1110>.

Ruslan Anatolievich Rezakov — Candidate of Medical Sciences, Doctor of the Highest Qualification Category, Researcher, Research Department of Reconstructive Surgery of Hollow Neck Organs, FSHI The Sverzhevskiy Otorhinolaryngology Healthcare Research Institute. Address: 117152 Moscow, 18A Zagorodnoe Shosse bldg. 2; e-mail: 43lor@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2161-9534>.

Ekaterina Alekseevna Frolkina — Postgraduate Student of the Research Department of Reconstructive Surgery of Hollow Neck Organs, FSHI The Sverzhevskiy Otorhinolaryngology Healthcare Research Institute. Address: 117152 Moscow, 18A Zagorodnoe Shosse bldg. 2; e-mail: 43lor@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9043-4205>.



© Team of authors, 2023 / © Коллектив авторов, 2023  
УДК: 616.21:61-057.875:378.147

## Peculiarities of practical training of students using modern simulation technologies in otorhinolaryngology

T.Yu. Vladimirova<sup>1</sup>, L.A. Baryshevskaya<sup>1</sup>, A.V. Kurenkov<sup>1</sup>,  
S.S. Chaplygin<sup>2</sup>, A.K. Nazaryan<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Otorhinolaryngology named after acad. I.B. Soldatov, Samara State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Samara, Russia

<sup>2</sup>Institute of Innovative Development, Samara State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Samara, Russia  
Contacts: Tatyana Yulievna Vladimirova – e-mail: t.yu.vladimirova@samsmu.ru

## Особенности практической подготовки студентов с использованием современных симуляционных технологий в оториноларингологии

Т.Ю. Владимирова<sup>1</sup>, Л.А. Барышевская<sup>1</sup>, А.В. Куренков<sup>1</sup>,  
С.С. Чаплыгин<sup>2</sup>, А.К. Назарян<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Кафедра оториноларингологии им. акад. И.Б. Солдатова ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Самара, Россия

<sup>2</sup>Институт инновационного развития ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Самара, Россия  
Контакты: Владимирова Татьяна Юльевна – e-mail: t.yu.vladimirova@samsmu.ru

## 现代仿真技术在耳鼻喉科学生实践训练中的特点

T.Yu. Vladimirova<sup>1</sup>, L.A. Baryshevskaya<sup>1</sup>, A.V. Kurenkov<sup>1</sup>,  
S.S. Chaplygin<sup>2</sup>, A.K. Nazaryan<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Otorhinolaryngology named after acad. I.B. Soldatov, Samara State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Samara, Russia

<sup>2</sup>Institute of Innovative Development, Samara State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Samara, Russia  
通讯作者: Tatyana Yulievna Vladimirova – e-mail: t.yu.vladimirova@samsmu.ru

Doi: 10.25792/HN.2023.11.2.15-24

Medical education tends to be transformed by many factors, including the ever-changing health care environment, the new role of the physician, changing societal expectations, rapidly evolving medical science, and the emergence of a wide variety of pedagogical methods used in teaching. Changes in societal expectations put patient safety at the forefront and raise ethical concerns about teaching medical students. The modern approach to training students with simulation technologies, including virtual reality technology, provides a safe learning environment without risk to patients or volunteers.

**Purpose of the study.** Comparison of the effectiveness of traditional teaching and teaching using virtual technologies.

**Material and methods.** The study involved 220 students of the Institute of Pediatrics and the Institute of Clinical Medicine of the Samara State Medical University. The study was carried out at a practical lesson on the topic "Clinical Anatomy, Physiology and Research Methods of the Larynx, Trachea, Bronchi" on the basis of the Department of Otorhinolaryngology named after Academician of the Russian Academy of Sciences I.B. Soldatov, as well as in a multi-profile accreditation and simulation center with the use of a simulator for intubation, tracheostomy, cricothyrotomy. The Tracheostomy-VR simulator was developed by the Institute of Innovative Development of the Samara State Medical University for training at the Department of Otorhinolaryngology. All students were divided into three groups, based on the teaching methods that have been used. During the practical lesson, they were given questionnaires to assess the practical skill of tracheostomy, as well as the degree of immersion in virtual reality. Based on the results of the questionnaire, a comparison was made between the groups.

**Results.** The results of the questionnaires confirm the improvement in the performance of the tracheostomy practical skill by students of all groups. However, group 3 students, who used both traditional methods and virtual technologies, had a higher score ( $1.2 \pm 0.3$  points) compared with the students of group 1, in which only traditional teaching methods were used. The use of virtual reality made it possible to provide a realistic immersion in the conditions of the operating room. In addition, high immersion scores demonstrate that students had no technical problems with practicing these skills.

**Conclusion.** Teaching students using virtual reality yields results not inferior to those of traditional teaching methods. This study confirms the possibility of using the Tracheostomy-VR simulator during practical lessons. The use of a

VR solution that is innovative and interactive has proven to be useful for training students in surgical intervention at the Department of Otorhinolaryngology.

**Key words:** training, virtual reality, simulation, tracheostomy

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

**Funding.** There was no funding for this study

**For citation:** Vladimirova T.Yu., Baryshevskaya L.A., Kurenkov A.V., Chaplygin S.S., Nazaryan A.K. Peculiarities of practical training of students using modern simulation technologies in otorhinolaryngology. Head and neck. Russian Journal. 2023;11(2):15–24

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

Медицинское образование имеет тенденцию к преобразованию, происходящему под влиянием многих факторов, включая постоянно меняющуюся среду здравоохранения, новую роль врача, измененные общественные ожидания, быстро развивающуюся медицинскую науку и появление большого разнообразия педагогических методов, используемых при обучении. Изменения в общественных ожиданиях ставят безопасность пациентов на первый план и поднимают этические проблемы обучения студентов-медиков. Современный подход – обучение студентов при помощи симуляционных технологий, включая технологию виртуальной реальности, обеспечивает безопасную учебную среду без риска для пациентов или добровольцев.

**Цель исследования.** Сравнение эффективности традиционного обучения и обучения с применением виртуальных технологий.

**Материал и методы.** В исследовании приняли участие 220 студентов института педиатрии и института клинической медицины Самарского государственного медицинского университета. Исследование было проведено на практическом занятии по теме «Клиническая анатомия, физиология и методы исследования гортани, трахеи, бронхов» на базе кафедры оториноларингологии им. акад. И.Б. Солдатов, а также в мультипрофильном аккредитационно-симуляционном центре с применением тренажера для интубации, трахеостомии, коникотомии. Для обучения на кафедре оториноларингологии использовался симулятор «Трахеостомия-VR» разработанный институтом инновационного развития СамГМУ. Все студенты в зависимости от применяемых методов обучения были распределены в 3 группы. В ходе практического занятия исследуемые заполняли анкеты, позволяющие оценить успешность выполнения практического навыка трахеостомии, а также степень погружения в виртуальную реальность. По результатам анкетирования было проведено сравнение между группами.

**Результаты.** Результаты анкетирования подтверждают улучшение выполнения практического навыка «трахеостомия» студентами всех групп. Однако у студентов 3-й группы, обучающихся с применением как традиционных методов, так и виртуальных технологий, отмечался более высокий балл ( $1,2 \pm 0,3$  балла) по сравнению со студентами 1-й группы, в которой применялись только традиционные методики обучения. Использование виртуальной реальности позволило обеспечить реалистичное погружение в условия операционной. Кроме того, высокие оценки погружения демонстрируют, что никаких технических проблем с отработкой практических навыков у студентов не было.

**Заключение.** Обучение студентов с применением виртуальной реальности, дает результат не ниже по сравнению с традиционными методами обучения. Данные исследования подтверждают возможность применения симулятора «Трахеостомия-VR» во время практического занятия. Использование VR-решения, которое является инновационным и интерактивным, оказалось полезным для практического обучения студентов хирургическому вмешательству на кафедре оториноларингологии.

**Ключевые слова:** обучение, виртуальная реальность, симуляция, трахеостомия

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** Владимирова Т.Ю., Барышевская Л.А., Куренков А.В., Чаплыгин С.С., Назарян А.К. Особенности практической подготовки студентов с использованием современных симуляционных технологий в оториноларингологии. Head and neck. Голова и шея. Российский журнал. 2023;11(2):15–24

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

医学教育往往会受到许多因素的影响，包括不断变化的医疗环境、医生的新角色、不断变化的社会期望、快速发展的医学科学，以及教学中使用的各种教学方法的出现。社会期望的变化将患者安全置于首位，并引发了对医学生教学的伦理担忧。用包括虚拟现实技术在内的模拟技术培训学生的现代方法为患者或志愿者提供了一个安全的学习环境，没有风险。

研究目的：传统教学与虚拟技术教学效果的比较。

材料和方法：这项研究涉及萨马拉州立医科大学儿科研究所和临床医学研究所的220名学生。这项研究是在以俄罗斯科学院院士I.B.索尔达托夫命名的耳鼻喉科的基础上，在一堂题为“喉、气管、支气管的临床解剖学、生理学和研究方法”的实践课上进行的，也是在一个多侧面认证和模拟中心进行的，环状切开术。气管造口术VR模拟器由萨马拉州立医科大学创新发展研究所开发，用于耳鼻喉科的培训。根据所使用的教学方法，所有学生被分为三组。在实践课上，他们接受了问卷调查，以评估气管造口术的实践技能以及沉浸在虚拟现实中的程度。根据调查问卷的结果，对两组进行了比较。

结果：问卷调查的结果证实了所有组学生在气管造口术实践技能方面的表现都有所提高。然而，与仅使用传统教学方法的第一组学生相比，同时使用传统方法和虚拟技术的第三组学生的得分更高（ $1.2 \pm 0.3$ 分）。虚拟现实的使用使得在手术室的条件下提供逼真的沉浸感成为可能。此外，高沉浸感分数表明学生在练习这些技能时没有技术问题。

结论：使用虚拟现实对学生进行教学，其效果不亚于传统教学方法。本研究证实了在实践中使用气管造口术VR模拟器的可能性。事实证明，使用创新和互动的VR解决方案对耳鼻喉科外科干预培训学生很有用。

关键词：培训、虚拟现实、模拟、气管造口术

利益冲突：提交人没有利益冲突需要声明。

基金：这项研究没有资金。

引用：Vladimirova T.Yu., Baryshevskaya L.A., Kurenkov A.V., Chaplygin S.S., Nazaryan A.K. Peculiarities of practical training of students using modern simulation technologies in otorhinolaryngology. Head and neck. Russian Journal. 2023;11(2):15–24

作者负责所提供数据的独创性，并有可能出版说明性材料——表格、图纸、患者照片。

## Введение

Использование тренажеров и симуляторов становится неотъемлемой частью медицинского образования. В ряде проведенных исследований показана возможность отработки различных практических навыков студентами без привлечения пациентов, что в свою очередь дает возможность обучающимся в спокойной обстановке отработать практические навыки многократно их повторяя и совершенствуя, а преподавателю оценить уровень теоретической и практической подготовки [1–6]. В последние годы были разработаны различные компьютерные тренажеры, применяемые как на до-, так и на после-дипломном уровне образования [7–9]. Эти тренажеры и симуляторы были созданы для улучшения навыков студентов и ординаторов прежде чем они начнут взаимодействовать с реальными пациентами [10]. Число студентов в медицинских ВУЗах ежегодно растет, при этом образовательные ресурсы с точки зрения времени и пространства ограничены, и одним из возможных решений для улучшения практической подготовки является контроль выполнения ряда медицинских вмешательств в аккредитационно-симуляционных центрах, оснащенных различными тренажерами.

Одним из тренажеров, имеющимся в федеральном аккредитационном центре Самарского государственного университета, является «тренажер для интубации, трахеостомии, коникотомии», при помощи которого студенты могут отработать отдельные этапы операции «трахеостомия» [11, 25]. Умение

выполнять трахеостомию является неотъемлемым элементом обучения в медицинском ВУЗе и необходимо для врачей различных специальностей: анестезиологов-реаниматологов, оториноларингологов, онкологов, хирургов, челюстно-лицевых хирургов [12–15, 24]. Большая востребованность в освоении данного практического навыка не может в полном объеме быть реализована студентами на практическом занятии, проводимом на кафедре оториноларингологии и в условиях федерального аккредитационного центра с применением имеющихся манекенов и симуляторов. Дополнительная практика обучающихся медицинских вузов на кадаверном материале не всегда возможна в связи с Федеральным законом №323-ФЗ от 21.11.2011 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» [16]. Кроме того, временные рамки практического занятия ограничивают число повторений студентом хирургического навыка по трахеостомии, а преподаватель не всегда имеет возможность в равной степени уделить внимание каждому обучающемуся.

Одним из возможных решений для улучшения практической подготовки студентов медицинского университета является использование виртуальной реальности (VR), которая повышает реалистичность операции, обеспечивает возможность студентам самостоятельно, без временных рамок и ограничений в попытках, практиковаться уже на кафедре оториноларингологии [17]. Учитывая достижения в области компьютерных технологий, VR-симуляторы в медицинской области в последние годы были значительно улучшены и используются на различных

этапах отработки практических хирургических навыков, а также в диагностике и реабилитации [10] VR-технологии, позволяют оптимизировать медицинское образование, учитывая экономические, временные и кадровые ресурсы [18].

**Цель исследования:** провести сравнительный анализ эффективности обучения студентов на примере отработки практического навыка «трахеостомия» при использовании симуляционных технологий виртуальной реальности (далее VR) и традиционных методов обучения.

## Материал и методы

В группу исследования вошли студенты 4-го курса института клинической медицины и института педиатрии. Всего в исследовании приняли участие 220 студентов Самарского государственного медицинского университета, из них 70 (31,8%) студентов института педиатрии СамГМУ (далее институт педиатрии) и 150 (68,2%) человек – института клинической медицины СамГМУ (далее институт клинической медицины).

Исследование проходило на клиническом практическом занятии на кафедре оториноларингологии им. акад. И.Б. Солдатова в рамках темы «Клиническая анатомия, физиология и методы исследования, гортани, трахеи, бронхов. Заболевания гортани». Согласно рабочей программе, на практическое занятие отводится 6 часов.

Участники исследования были разделены на 3 группы: 1-я группа: на занятии использовала тренажер для интубации, трахеостомии, коникотомии (далее манекен); 2-я группа проходила практическое занятие с использованием симулятора «Трахеостомия-VR»; 3-я группа проходила практическое занятие и использованием обоих тренажеров. Распределение студентов по группам представлено в табл. 1.

Практическое занятие у студентов 1-й группы проходило на базе кафедры оториноларингологии и федерального аккредитационного центра СамГМУ. В начале занятия студенты в течение 10 минут проходили контроль исходного уровня знаний при помощи анкеты «Уверенность в себе при выполнении этапов операции трахеостомии», разработанной сотрудниками кафедры на основании 5-балльной рейтинговой шкалы типа «likert», в которой ответы соответствовали уровню освоения практического навыка трахеостомии.

Перед самостоятельной работой на тренажере преподавателем кафедры был проведен инструктаж о выполнении манипуляции, разъяснение этапов выполнения трахеостомии, показано обучающее видео с ходом операции [19, 20], данный этап практического занятия занял 20 минут (далее – обучающий этап). Далее преподаватель продемонстрировал на манекене этап введения трахеотомической трубки в полость трахеи и

предоставил студентам возможность самостоятельно отработать данный навык – практическая часть занятия заняла 300 минут. По завершению практической части занятия участники вновь прошли анкетирование «Уверенность в себе при выполнении этапов операции трахеостомии» в течение 10 минут, результаты которого представлены для студентов института педиатрии в табл. 2, для студентов института клинической медицины – в табл. 3.

Студенты 2-й группы проходили практическое занятие на базе кафедры оториноларингологии с применением симулятора «Трахеостомия-VR», разработанного институтом инновационного развития Самарского государственного медицинского университета. В начале занятия студенты также проходили контроль исходного уровня знаний при помощи анкеты «Уверенность в себе при выполнении этапов операции трахеостомии» с последующим проведением обучающего этапа занятия. Затем преподаватель кафедры провел мастер-класс по выполнению трахеостомии с использованием симулятора «Трахеостомия-VR». Отработка всех этапов трахеостомии выполнялась на виртуальном пациенте с использованием виртуальных версий медицинского инструментария. Инструкции о том, какую манипуляцию необходимо выполнить, как правильно выполнить тот или иной этап операции давали студенту в виде графической подсказки. При обучении студент видел в виртуальном сценарии какой именно инструмент необходимо взять для выполнения определенного этапа операции. При контроле усвоения практического навыка трахеостомии данная опция отключалась. Обратная связь в симуляторе реализовалась в виде отсутствия перехода на следующий этап операции без правильного выполнения предыдущего этапа (см. рисунок).

На данном этапе преподаватель не предоставлял никакой дополнительной помощи, за исключением случаев, когда были технические проблемы с VR-оборудованием или программным обеспечением. Практическая часть занятия продолжалась также 300 минут. По завершению практической части занятия студенты вновь проходили анкетирование «Уверенность в себе при выполнении этапов операции трахеостомии» (табл. 2, 3). Дополнительно студенты прошли опрос при помощи анкеты «Эффект присутствия и оценка погружения в VR-реальность» (табл. 4) и анкеты «Оценка работы VR-приложения Трахеостомия-VR» (табл. 5).

Последние 2 анкеты составлены по 5-балльной рейтинговой шкале типа «likert», в которой ответы соответствовали: 1 – очень слабо, 2 – слабо, 3 – удовлетворительно, 4 – хорошо, 5 – отлично (приложение 2) и 1 – отсутствие погружения, 2 – не ощутил погружения, 3 – безразличный, 4 – частичное погружение, 5 – полное погружение соответственно.

**Таблица 1. Распределение студентов по группам**  
**Table 1. Distribution of students into groups**

Группы <i>Groups</i>	Институт педиатрии <i>Institute of Pediatrics</i>	Институт клинической медицины <i>Institute of Clinical Medicine</i>	Всего <i>Total</i>
Группа 1, n (%) <i>Group 1, n (%)</i>	20 (9)	34 (15,5)	54 (24,5)
Группа 2, n (%) <i>Group 2, n (%)</i>	18 (8,2)	70 (31,8)	88 (40)
Группа 3, n (%) <i>Group 3, n (%)</i>	32 (14,5)	46 (21)	78 (35,5)
Итого, n (%) <i>Total, n (%)</i>	70	150	220 (100)



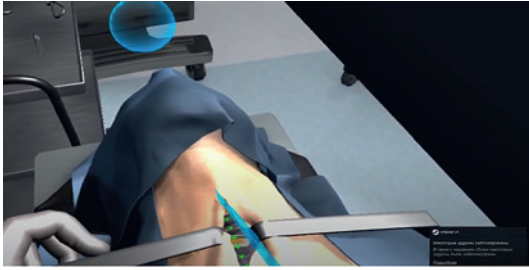


Рис. Визуальная демонстрация выполнения этапа операции  
Fig. Visual demonstration of the operation step

Студенты 3-й группы проходили занятие на базе кафедры оториноларингологии с применением VR-симулятора и в условиях федерального аккредитационного центра СамГМУ. В начале практического занятия студенты в течение 10 минут проходили контроль исходного уровня знаний при помощи анкеты «Уверенность в себе при выполнении этапов операции трахеостомия». Далее проводился обучающий этап занятия. После этого преподаватель демонстрировал на манекене этап введения трахеотомической трубки в полость трахеи и предоставлял студентам возможность самостоятельно отработать данный навык. Следующим этапом преподаватель кафедры проводил мастер-класс по выполнению трахеостомии с использованием технологии виртуальной реальности с последующей самостоятельной отработкой студентами операции при помощи симулятора «Трахеостомия-VR». По завершению практической части занятия студенты проходили анкетирование с помощью анкет «Уверенность в себе при выполнении этапов операции трахеостомия» (табл. 2, 3), «Эффект присутствия и оценка погружения в VR-реальность» (табл. 4) и «Оценка работы VR-приложения «Трахеостомия-VR» (табл. 5).

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием лицензионного программного обеспечения: программы IBM SPSS Statistics, версия 1.0.0.1089. Нормальность распределения оценивали по критерию Колмогорова–Смирнова. Результаты описательной статистики для нормального распределения в таблицах представлены в виде  $M \pm \delta$ , где  $M$  – среднее значение,  $\delta$  – стандартное отклонение.

## Результаты

По результатам анкетирования у студентов института педиатрии минимальный прирост баллов после прохождения обучения по выполнению трахеостомии отмечался у студентов 1-й группы, прирост в выполнении этапа «ушивание краев раны» составил всего 0,1 балла, что не является статистически значимым. Все студенты института педиатрии на этапе входного контроля оценили уверенность выполнения этапа «разрез кожи» в  $1,1 \pm 0,1$  балла, после прохождения обучения на симуляторе-VR и совмещении двух видов подготовки прирост баллов у студентов 2-й и 3-й групп составил 1,3 и 2,3 балла соответственно в отличие от студентов 1-й группы, где прирост составил всего 0,2 балла. Одинаковый прирост баллов отмечался в 1-й и 2-й группах студентов на этапах «разведение краев раны» и «смещение щитовидной железы», при этом у студентов 3-й группы на этих же этапах отмечался прирост в 0,5 раза больше. Отметим, что прирост баллов в 1-й группе студентов не превысил в среднем одного балла (от 0,1 до 0,8 балла), тогда как во 2-й и 3-й группах

студентов этот балл оказался больше одного: от 1,7 до 2,3 балла соответственно (табл. 2).

У студентов института клинической медицины также отмечался минимальный прирост баллов в 1-й группе, максимальный балл в этой группе составил 0,8 балла. Однако у студентов данного института не отмечались статистически незначимые баллы. Все студенты института на этапе входного контроля также оценили уверенность выполнения этапа «разрез кожи» в  $1,1 \pm 0,1$  балла, после прохождения обучения на симуляторе-VR и совмещении двух видов подготовки прирост баллов составил 1,6 и 2,6 балла соответственно. Схожий между собой прирост баллов отмечался на этапах «разведение краев раны», «смещение щитовидной железы», «использование острозубого крючка» и «разрез трахеи» во всех группах. Максимальный прирост баллов отмечался на этапах «удаление острозубого крючка» и «разрез кожи». Так, на этапе «удаление острозубого крючка» минимальный прирост наблюдался у студентов 1-й группы и составлял всего 0,3 балла, тогда как у студентов 3-й группы этот прирост составил 1,8 балла, на этапе «разрез кожи» прирост в 1-й группе составил 0,4 балла, а у студентов 3-й группы – 2,6 балла. Прирост баллов у студентов 3-й группы составил не менее одного балла и был статистически значимым (табл. 3).

Дополнительно у студентов 2-й и 3-й групп проведено анкетирование по эффекту присутствия и оценки погружения в виртуальную реальность (табл. 4, 5). После прохождения обучения на симуляторе «Трахеостомия-VR» все студенты оценили соответствие анатомического строения гортани и шеи в  $4,0 \pm 0,1$  балла, что является весьма высокой оценкой. Студенты института клинической медицины в большей степени оценили развитие навыков использования оториноларингологического инструментария по сравнению со студентами института педиатрии. Реализм симулятора тренажера участники обеих групп института клинической медицины оценили одинаково высоко, тогда как у студентов института педиатрии в 3-й группе оценка в баллах была выше по сравнению со студентами 2-й группы:  $4,2 \pm 0,2$  и  $3,9 \pm 0,2$  балла соответственно. Все студенты посчитали тренажер «Трахеостомия-VR» пригодным для обучения студентов, однако итоговая оценка у студентов института педиатрии оказалась выше в отличие от студентов института клинической медицины.

В целом студенты институтов оценили степень погружения в виртуальную реальность следующими баллами:  $3,4 \pm 0,2$  балла у студентов института педиатрии,  $3,7 \pm 0,2$  балла у студентов института клинической медицины.

По результатам опроса «Оценка работы VR-приложения «Трахеостомия-VR» студенты института педиатрии и института клинической медицины одинаково оценили работу приложения «Трахеостомия-VR» в  $3,4 \pm 0,3$  балла (табл. 5).

Все студенты ощущали максимальное присутствие в виртуальном пространстве, так, минимальный балл в вопросе «я ощущал присутствие в виртуальном пространстве» составил  $4,6 \pm 0,1$  балла у студентов 2-й группы института клинической медицины, тогда как у студентов всех остальных групп средний балл составил  $4,9 \pm 0,1$ . Студенты института клинической медицины в большей степени ощутили «выполнение действий от первого лица» по сравнению со студентами института педиатрии. При оценке погружения в виртуальную среду, все студенты обращали внимание на реальность окружающей обстановки, средний балл в данном вопросе составил  $3,1 \pm 0,3$ .

**Таблица 2. Результаты анкетирования «Уверенность в себе при выполнении этапов операции трахеостомия» студентов института педиатрии (в баллах)**  
**Table 2. Results of the questionnaire “Self-confidence while performing the steps of tracheostomy procedure” of students of the Institute of Pediatrics (in points)**

Этапы операции <i>Procedure steps</i>	1-я группа <i>Group 1</i>			2-я группа <i>Group 2</i>			3-я группа <i>Group 3</i>		
	До <i>Before</i>	После <i>After</i>	Прирост <i>Gain</i>	До <i>Before</i>	После <i>After</i>	Прирост <i>Gain</i>	До <i>Before</i>	После <i>After</i>	Прирост <i>Gain</i>
Разрез кожи <i>Skin incision</i>	1,1±0,1	1,3±0,3	0,2	1,1±0,1	2,4±0,3	1,3	1,1±0,1	3,4±0,2	2,3
Разведение краев <i>Margin separation</i>	3,1±0,3	3,9±0,3	0,8	3,1±0,3	3,9±0,3	0,8	2,7±0,3	3,9±0,3	1,2
Разрез по белой линии шеи <i>Incision along the linea alba of the neck</i>	1,6±0,3	1,9±0,3	0,3	1,8±0,3	2,6±0,3	0,8	1,7±0,3	3,5±0,3	1,8
Рассечение трахеи <i>Trachea dissection</i>	1,7±0,2	1,9±0,2	0,2	1,6±0,2	2,8±0,2	1,2	1,6±0,2	3,8±0,2	1,6
Смещение щитовидной железы <i>Thyroid dislocation</i>	2,1±0,4	2,9±0,3	0,8	2,1±0,4	2,9±0,3	0,8	2,0±0,4	3,9±0,3	1,9
Использование острозубого крючка <i>Using a sharp hook</i>	1,9±0,4	2,5±0,2	0,6	1,8±0,2	3,4±0,2	1,6	1,8±0,2	3,7±0,2	1,9
Разрез трахеи <i>Tracheal incision</i>	2,0±0,2	2,2±0,3	0,2	2,0±0,2	3,2±0,3	1,2	1,9±0,2	3,2±0,3	1,3
Разведение трахеи (расширителем Труссо) <i>Tracheal dilatation (with Trousseau dilator)</i>	2,3±0,4	2,9±0,4	0,6	2,3±0,3	3,0±0,3	0,7	2,0±0,3	3,6±0,3	1,6
Удаление острозубого крючка <i>Removing the sharp hook</i>	1,7±0,1	1,9±0,2	0,2	1,8±0,2	3,0±0,2	1,2	1,8±0,2	3,7±0,2	1,9
Установка канюли Люшера <i>Installation of a Lusher cannula</i>	2,1±0,2	2,6±0,3	0,5	2,3±0,2	4,0±0,3	1,7	2,3±0,2	4,2±0,3	1,9
Ушивание краев раны <i>Suturing of the wound edges</i>	2,5±0,3	2,6±0,3	0,1* <sup>1</sup>	2,5±0,3	4,2±0,2	1,7	2,3±0,3	4,2±0,2	1,9
Завершение операции <i>Completing the operation</i>	2,7±0,1	3,2±0,3	0,5	2,6±0,2	4,0±0,3	1,4	2,6±0,2	4,4±0,3	1,8

**Таблица 3. Результаты анкетирования «Уверенность в себе при выполнении этапов операции трахеостомия» студентов института клинической медицины (в баллах)**  
**Table 3. Results of the questionnaire “Self-confidence while performing the steps of tracheostomy procedure” of students of the Institute of Clinical Medicine (in points)**

Этапы операции <i>Procedure steps</i>	1-я группа <i>Group 1</i>			2-я группа <i>Group 2</i>			3-я группа <i>Group 3</i>		
	До <i>Before</i>	После <i>After</i>	Прирост <i>Gain</i>	До <i>Before</i>	После <i>After</i>	Прирост <i>Gain</i>	До <i>Before</i>	После <i>After</i>	Прирост <i>Gain</i>
Разрез кожи <i>Skin incision</i>	1,1±0,1	1,5±0,1	0,4	1,1±0,1	2,7±0,1	1,6	1,1±0,1	3,7±0,2	2,6
Разведение краев <i>Margin separation</i>	3,5±0,1	4,3±0,1	0,8	3,5±0,1	4,2±0,1	0,7	2,9±0,1	4,2±0,2	1,3
Разрез по белой линии шеи <i>Incision along the linea alba of the neck</i>	1,9±0,2	2,9±0,2	1	1,9±0,2	3,9±0,2	2	1,8±0,2	3,9±0,2	2,1
Рассечение трахеи <i>Trachea dissection</i>	2,1±0,2	2,5±0,2	0,4	2,3±0,2	3,8±0,2	1,5	1,7±0,2	3,8±0,2	2,1
Смещение щитовидной железы <i>Thyroid dislocation</i>	2,7±0,3	3,5±0,4	0,8	2,6±0,3	3,5±0,4	0,9	2,2±0,3	3,5±0,4	1,3
Использование острозубого крючка <i>Using a sharp hook</i>	2,6±0,1	3,6±0,4	1	2,2±0,1	3,6±0,4	1,4	1,9±0,2	4,0±0,4	1,1
Разрез трахеи <i>Tracheal incision</i>	2,5±0,3	3,2±0,3	0,7	2,3±0,2	3,2±0,3	0,9	2,3±0,2	3,5±0,3	1,2
Разведение трахеи (расширителем Труссо) <i>Tracheal dilatation (with Trousseau dilator)</i>	2,7±0,2	3,2±0,2	0,5	2,6±0,3	3,8±0,2	1,2	2,2±0,3	3,8±0,2	1,6
Удаление острозубого крючка <i>Removing the sharp hook</i>	2,1±0,1	2,4±0,1	0,3	2,1±0,1	3,7±0,2	1,6	1,9±0,1	3,7±0,2	1,8
Установка канюли Люшера <i>Installation of a Lusher cannula</i>	2,7±0,3	3,1±0,2	0,4	2,6±0,3	4,2±0,2	1,8	2,3±0,3	4,3±0,2	2
Ушивание краев раны <i>Suturing of the wound edges</i>	3,9±0,6	4,2±0,3	0,3	3,4±0,3	4,4±0,3	1	2,9±0,2	4,4±0,3	1,5
Завершение операции <i>Completing the operation</i>	3,1±0,1	3,9±0,1	0,8	3,0±0,1	4,2±0,3	1,2	3,0±0,1	4,6±0,3	1,6

**Таблица 4. Результаты анкетирования «Эффект присутствия и оценка погружения в VR-реальность» студентов 2 группы (в баллах)**  
**Table 4: Results of the questionnaire “The effect of presence and assessment of immersion in VR-reality” of Group 2 students (in points)**

Вопрос/утверждение <i>Question/Assertion</i>	Институт педиатрии <i>Institute of Pediatrics</i>		Институт клинической медицины <i>Institute of Clinical Medicine</i>	
	2-я группа <i>Group 2</i>	3-я группа <i>Group 3</i>	2-я группа <i>Group 2</i>	3-я группа <i>Group 3</i>
Соответствие анатомическому строению гортани и шеи <i>Correspondence to the anatomical structure of the larynx and neck</i>	4,0±0,3	4,1±0,3	4,1±0,2	4,1±0,2
Реалистичность выполнения практических навыков <i>Realistic performance of practical skills</i>	3,9±0,3	4,0±0,3	4,3±0,2	4,4±0,2
Имитация алгоритма выполнения операции <i>Simulation of the operation execution algorithm</i>	4,8±0,2	4,8±0,3	4,9±0,1	4,9±0,2
Удобство для обучающегося <i>Convenience for the trainee</i>	4,0±0,2	4,1±0,2	3,9±0,2	4,2±0,2
Реализм симулятор-тренажера <i>Simulator realism</i>	3,9±0,2	4,2±0,2	4,4±0,3	4,4±0,3
Развитие навыка по использованию оториноларингологического инструментария <i>Development of skill in the use of otorhinolaryngological instruments</i>	3,8±0,2	3,8±0,2	4,1±0,1	4,1±0,1
Отработка этапов операции: <i>Practicing the steps of the operation:</i>				
Разрез кожи <i>Skin incision</i>	2,4±0,3	3,4±0,2	2,7±0,1	3,7±0,2
Разведение краев <i>Margin separation</i>	3,9±0,3	3,9±0,3	4,2±0,1	4,2±0,2
Разрез по белой линии шеи <i>Incision along the linea alba of the neck</i>	2,6±0,3	3,5±0,3	3,9±0,2	3,9±0,2
Рассечение трахеи <i>Trachea dissection</i>	2,8±0,2	3,8±0,2	3,8±0,2	3,8±0,2
Смещение щитовидной железы <i>Thyroid dislocation</i>	2,9±0,3	3,9±0,3	3,5±0,4	3,5±0,4
Использование острозубого крючка <i>Using a sharp hook</i>	3,4±0,2	3,7±0,2	3,6±0,4	4,0±0,4
Разрез трахеи <i>Tracheal incision</i>	3,2±0,3	3,2±0,3	3,2±0,3	3,5±0,3
Разведение трахеи (расширителем Труссю) <i>Tracheal dilatation (with Trousseau dilator)</i>	3,0±0,3	3,6±0,3	3,8±0,2	3,8±0,2
Удаление острозубого крючка <i>Removing the sharp hook</i>	3,0±0,2	3,7±0,2	3,7±0,2	3,7±0,2
Установка канюли Люшера <i>Installation of a Lusher cannula</i>	4,0±0,3	4,2±0,3	4,2±0,2	4,3±0,2
Ушивание краев раны <i>Suturing of the wound edges</i>	4,2±0,2	4,2±0,2	4,4±0,3	4,4±0,3
Завершение операции <i>Completing the operation</i>	4,0±0,3	4,4±0,3	4,2±0,3	4,6±0,3
Восприятие глубины при выполнении трахеостомии <i>Perception of depth when performing a tracheostomy</i>	3,5±0,3	3,9±0,3	3,7±0,2	4,0±0,2
Развитие координации и точности движений обучающегося <i>Development of coordination and accuracy of movements of the student</i>	3,1±0,1	3,5±0,2	3,0±0,1	3,5±0,1
Развитие навыков по экстренным и неотложным манипуляциям при патологии, приводящей к нарушению дыхательной функции в оториноларингологии <i>Development of skills in urgent and emergency manipulations for disorders of respiratory function in otorhinolaryngology</i>	3,1±0,2	3,3±0,2	3,7±0,3	3,7±0,3
Необходимость для тренировки ординаторов <i>Required for the training of residents</i>	4,0±0,2	4,0±0,2	3,9±0,3	4,2±0,3
Необходимость для тренировки студентов <i>Required for the training of students</i>	4,7±0,2	4,5±0,2	4,1±0,3	4,1±0,3
Необходимость обучения врачей общей практики <i>Required for the training of general practitioners</i>	3,1±0,3	3,1±0,3	2,7±0,2	3,4±0,2
Возможность использования при проведении первичной специализированной аккредитации <i>Possibility to use for initial specialized accreditation</i>	3,6±0,3	3,6±0,3	3,5±0,2	3,5±0,2

Таблица 5. Результаты анкеты «Оценка работы VR-приложения Трахеостомия-VR» у студентов (в баллах)  
 Table 5. Results of the questionnaire "Assessment of the VR application Tracheostomy-VR" among students (in points)

Вопрос/утверждение <i>Question/Assertion</i>	Институт педиатрии <i>Institute of Pediatrics</i>		Институт клинической медицины <i>Institute of Clinical Medicine</i>	
	2-я группа <i>Group 2</i>	3-я группа <i>Group 3</i>	2-я группа <i>Group 2</i>	3-я группа <i>Group 3</i>
В компьютерном мире у меня было чувство «пребывания там» <i>In the computer world, I had a sense of "being there"</i>	3,7±0,3	4,2±0,3	4,1±0,2	4,1±0,2
Я почувствовал, что виртуальный мир окружил меня <i>I felt that the virtual world surrounded me</i>	3,1±0,3	3,1±0,3	3,1±0,1	3,5±0,1
Мне казалось, что я просто смотрю на фотографии <i>I felt like I was just looking at pictures</i>	1,0±0,3	1,0±0,3	0,9±0,2	0,9±0,2
Я не ощущал присутствия в виртуальном пространстве <i>I did not feel a presence in virtual space</i>	1,1±0,2	1,0±0,2	1,2±0,2	1,1±0,2
У меня было ощущение выполнения действий от первого лица в виртуальном пространстве <i>I had the feeling of performing first-person actions in a virtual space</i>	4,4±0,4	4,4±0,4	4,7±0,3	4,7±0,2
Я ощущал присутствие в виртуальном пространстве <i>I felt a presence in virtual space</i>	4,9±0,1	4,9±0,1	4,6±0,1	4,9±0,1
Я не отдавал себе отчета о РЕАЛЬНОЙ окружающей среде <i>I was not aware of the REAL environment</i>	3,2±0,2	3,4±0,2	3,3±0,3	3,5±0,3
Я по-прежнему обращал внимание на РЕАЛЬНУЮ окружающую среду <i>I was still aware of the REAL environment</i>	3,3±0,4	3,0±0,4	3,1±0,2	3,1±0,2
Я был полностью «погружен» в виртуальный мир <i>I was completely "immersed" in the virtual world</i>	3,7±0,2	3,9±0,2	4,1±0,1	4,1±0,1
Насколько реальным Вам казался виртуальный мир <i>How real did the virtual world seem to you</i>	4,1±0,2	4,2±0,2	4,5±0,3	4,5±0,3
Насколько Ваши впечатления в виртуальной среде соответствовали вашим впечатлениям в реальном мире <i>To what extent did your experience in the virtual environment match your experience in the real world</i>	4,5±0,4	4,5±0,4	3,9±0,3	4,8±0,3
<i>The virtual world seemed more realistic than the real world.</i>	3,7±0,1	4,2±0,1	4,1±0,2	4,3±0,2

## Обсуждение

Результаты проведенного исследования показали, что обучение студентов с использованием технологии виртуальной реальности не уступает традиционному формату обучения и даже имеет преимущество для отработки практического навыка трахеостомии.

Результаты анкетирования показывают, что симулятор «Трахеостомия-VR» позволяет воспроизвести достаточную степень реалистичности выполнения трахеостомии в условиях операционной. Кроме того, высокие оценки погружения демонстрируют, что технических проблем с отработкой практического навыка у студентов не было, что является признаком высокого качества созданного симулятора.

Использование симулятора «Трахеостомия-VR» на кафедре оториноларингологии им. акад. И.Б. Солдатова позволило студентам хорошо освоить практический навык трахеостомии, дополнительное использование технологии виртуальной реальности позволило обучающимся практиковать навык многократно в обширной и повторяющейся среде с качественной обратной связью без привлечения дополнительных тренажеров и симуляторов. Применение обратной связи во время обучения имеет большое значение, позволяя студентам повысить производительность, учиться на своих ошибках. Как и в нашем исследовании, в большинстве предыдущих исследований, которые сравнивали традиционное и VR-обучение, подчеркнут энтузиазм студентов при работе в VR-среде [21-23]. Однако в предыдущих исследованиях не рассматривался вариант применения VR-обучения совместно

с традиционным, что определяет актуальность проведенного исследования.

Предложенная система обучения с использованием симулятора «Трахеостомия-VR» имеет некоторые ограничения, особенно для тренировочных ситуаций, в которых требуются точные движения рук (например, разрез, установка крючков, введение трахеостомической трубки). Эти этапы можно отработать при помощи манекена в условиях федерального аккредитационного центра. Кроме того, обучение с использованием технологии виртуальной реальности не обеспечивает освоения навыка общения с пациентом. Таким образом, использование современных симуляторов с VR только дополняет другие формы традиционного обучения студентов медицинского ВУЗа.

Проведенное исследование подтвердило, что обучение с использованием технологий виртуальной реальности дает результат освоения практического навыка по выполнению трахеостомии не ниже обучения с использованием традиционных методов.

## Выводы

По результатам анкетирования «Уверенность в себе при выполнении операции трахеостомии» студенты института клинической медицины и института педиатрии имели базовый уровень знаний этапов операции трахеостомии. После прохождения обучения оценка уверенности у студентов оказалась выше по сравнению с начальным этапом. По данным итогового анкетирования, показатели этапов выполнения



трахеостомии улучшились во всех группах студентов обоих институтов, однако больший прирост был в 3-й группе студентов, совмещающих обучение на манекене и симуляторе «Трахеостомия-VR». Данные анкетирования «Оценка работы VR-приложения Трахеостомия-VR» показали, что студенты посчитали разработанный симулятор пригодным для отработки техники операции трахеостомии и понимания теоретических основ проведения операции. Студенты обоих институтов оценили уровень реалистичности симулятора «Трахеостомия-VR» как «удовлетворительный», что подтверждает возможность использования VR-симулятора в учебном процессе реализуемом на кафедре оториноларингологии.

Самостоятельная подготовка в виртуальной среде с использованием симулятора «Трахеостомия-VR» продемонстрировала результат обучения не ниже по сравнению с самостоятельной практикой студентов с использованием манекена «Тренажер для интубации, трахеостомии, коникотомии» во время клинического практического занятия. Все это подтверждает важность использования нового симулятора с использованием технологий VR для обучения студентов выполнению трахеостомии.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Barsuk J.H., Cohen E.R., Caprio T, et al. Simulation-based education with mastery learning improves residents' lumbar puncture skills. *Neurology*. 2012;79(2):132–37.
2. Handeland J.A., Prinz A., Ekra E.M.R., Fossum M. The role of manikins in nursing students' learning: A systematic review and thematic metasynthesis. *Nurse Educ. Today*. 2021;98:104661. Doi: 10.1016/j.nedt.2020.104661.
3. Koshmaganbetova G.K., Kurmangalieva S.S. The effectiveness of using simulation to teach heart auscultation skills in medical students. *Vestnik KazNMU*. 2018;3. [Кошмаганбетова Г.К., Курмангалиева С.С. Эффективность использования симуляции для обучения навыкам аускультации сердца у студентов-медиков Вестник КазНМУ. 2018;3 (In Russ)]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/effektivnost-ispolzovaniya-simulyatsii-dlya-obucheniya-navykam-auskultatsii-serdtsa-u-studentov-medikov>.
4. Kolesnikova E.A., Makhmuthodzhayev A.Sh., Ripp E.G. Medical simulation in obstetrics and gynecology. *MiD*. 2015;1. [Колесникова Е.А., Махмутходжаев А.Ш., Рипп Е.Г. Медицинская симуляция в акушерстве и гинекологии. *МиД*. 2015;1. (In Russ.)] URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/meditsinskaya-simulyatsiya-v-akusherstve-i-ginekologii>.
5. Teplova N.N., Zaikov A.A., Pozdeyeva N.V. Computer simulators-mannequins for cardiopulmonary resuscitation and their use in teaching students, residents and doctors. *Vjatskij medicinskij vestnik*. 2017;1(53). [Теплова Н.Н., Зайков А.А., Поздеева Н.В. Компьютерные симуляторы-манекены для сердечно-легочной реанимации и их использование в обучении студентов, ординаторов и врачей. *Вятский медицинский вестник*. 2017;1(53) (In Russ.)]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/kompyuternye-simulyatory-manekey-dlya-serdechno-legochnoy-reanimatsii-i-ih-ispolzovanie-v-obuchanii-studentov-ordinatorov-i-vrachey>.
6. Gadzhiev N.K., Mishchenko A.A., Britov V.P., etc. Creating a simulator model for practicing the skill of puncture of the renal cavity system under ultrasound control. *Vestnik urologii*. 2021;1. [Гаджиев Н.К., Мищенко А.А., Бритов В.П. и др. Создание модели тренажера для отработки навыка пункции полостной системы почки под ультразвуковым контролем. *Вестник урологии*. 2021;1. (In Russ.)] URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sozdanie-modeli-trenazhjera-dlya-otrabotki-navyka-punkttsii-polostnoy-sistemy-pochki-pod-ultrazvukovym-kontrolem>.
7. Kelly J., Iyengar A., Patrick W., et al. Cardiac surgery simulation – Part 1: Basic Surgical Skills. *Multimed. Man Cardiothorac. Surg*. 2020;2020. Doi: 10.1510/mmcts.2020.073.
8. Martins Neto F., Moura Júnior L.G., Rocha H.A.L., et al. Development and validation of a simulator for teaching minimally invasive thoracic surgery in Brazil. *Acta Cir. Bras*. 2021;36(5). Doi: 10.1590/ACB360508.
9. Souza J.R.F., Barros Filho E.M., JucÁ C.E.B., Rolim J.P.M.L. Endovascular technique simulator for Neuroradiology learning. *Arq Neuropsiquiatr*. 2020;78(9):535–40. Doi: 10.1590/0004-282X20200028.
10. Bakhos D., Galvin J., Aoustin J.M., et al. Training outcomes for audiology students using virtual reality or traditional training methods. *PLoS One*. 2020;15(12). Doi: 10.1371/journal.pone.0243380.
11. Raimonde A.J., Westhoven N., Winters R. Tracheostomy. 2021 Jun 24. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan*.
12. Gelfand B.R., Saltanov A.I. Intensive therapy: national guidelines. М., 2011. pp. 261–3. 960 p. [Гельфанд Б.Р., Салтанов А.И. Интенсивная терапия: национальное руководство. М., 2011. С. 261–3. 960 с. (In Russ)].
13. Kolesnikov V. N., Khanamirov A.A., Dashevsky S. et al. Tracheostomy in patients in the intensive care unit: the current state of the problem. *Glavvrach Juga Rossii*. 2017;4(57). [Колесников В. Н., Ханамиров А.А., Дашевский С. и др. Трахеостомия у пациентов в отделении реанимации: современное состояние проблемы. *Главврач Юга России*. 2017;4(57). (In Russ.)] URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/traheostomiya-u-patsientov-v-otdelenii-reanimatsii-sovremennoe-sostoyanie-problemy>.
14. Pismenniy V.I., Pismenniy I.V., Zotov O.A., etc. Tracheostomy as an unsolved problem in surgical practice. *Fundamentalnye issledovaniya*. 2013;3–2:365–8. [Письменный В.И., Письменный И.В., Зотов О.А. и др. Трахеостомия как нерешенная проблема в хирургической практике. *Фундаментальные исследования*. 2013;3–2:365–8 (In Russ.)]. URL: <http://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=31344>.
15. Chernov N.V. Functional and oncological aspects of tracheotomy and tracheostomy in patients with laryngeal cancer. Diss. Candidate of Medical Sciences. М., 2007. [Чернов Н.В. Функциональные и онкологические аспекты трахеотомии и трахеостомии у больных раком гортани. Дисс. канд. мед. наук. М., 2007 (In Russ.)]. URL: <https://minzdrav.gov.ru/documents/7025-federalnyy-zakon-ot-21-noyabrya-2011-g-323-fz-ob-osnovah-ohrany-zdorovya-grazhdan-v-rossiyskoy-federatsii>.
16. Andersen S.A. Virtual reality simulation training of mastoidectomy - studies on novice performance. *Dan. Med. J*. 2016;63(ss).
17. Pottle J. Virtual reality and the transformation of medical education. *Future Healthc. J*. 2019;6(3):181–5. Doi: 10.7861/fhj.2019-0036.
18. URL: <https://youtu.be/wnh9RsmIf-4>.
19. URL: <https://youtu.be/opiTs5HHQDs>.
20. Berg H., Steinsbekk A. Is individual practice in an immersive and interactive virtual reality application non-inferior to practicing with traditional equipment in learning systematic clinical observation? A randomized controlled trial. *BMC. Med. Educ*. 2020;20(1):123. Doi: 10.1186/s12909-020-02030-7.
21. Kockro R.A., Amaxopoulou C., Killeen T., et al. Stereoscopic neuroanatomy lectures using a three-dimensional virtual reality environment. *Ann. Anat*. 2015;201:91–8. Doi: 10.1016/j.aanat.2015.05.006.
22. Schwebel D.C., Severson J, He Y., McClure L.A. Virtual reality by mobile smartphone: improving child pedestrian safety. *Inj. Prev*. 2017;23(5):357. Doi: 10.1136/injuryprev-2016-042168.
23. Naumenko E.V. Stab wound of the neck. Treatment in a city hospital (a case from practice). *Vestnik novykh medicinskih tehnologij. Electronic edition*. 2014. №1. [Науменко Э.В. Колото-резаное ранение шеи. Лечение в условиях городского стационара (случай из практики). *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание*. 2014. №1. (In Russ.)].

URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/koloto-rezanie-ranenie-sheilechenie-v-usloviyah-gorodskogo-statsionara-sluchay-iz-praktiki>.

25. Egorov V.I., Mustafaev D.M.O., Kochneva A.O., Komarova J.E. Tracheostomy in patients with COVID-19. *RO. 2020;5(108)*. [Егоров В.И., Мустафаев Д.М.О., Кочнева А.О., Комарова Ж.Е. Трахеостомия у пациентов с COVID-19. *РО. 2020;5(108)*. (In Russ.)]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/tracheostomiya-u-patsientov-s-covid-19>.

Поступила 01.09.2021

Получены положительные рецензии 01.09.22

Принята в печать 15.11.22

Received 01.09.2021

Positive reviews received 01.09.22

Accepted 15.11.22

**Вклад авторов:** Т.Ю. Владимирова — концепция и дизайн исследования, научное редактирование статьи, утверждение рукописи для публикации. Л.А. Барышевская — научное редактирование статьи. А.В. Куренков — написание текста статьи, получение данных, анализ и интерпретация результатов, обзор публикаций по теме статьи. С.С. Чаплыгин — научное редактирование статьи. А.К. Назарян — научное консультирование.

**Authors' contribution:** T.Yu. Vladimirova — concept and design of the study, scientific editing of the article, approval of the manuscript for publication. L.A. Baryshevskaya — scientific editing of the article. A.V. Kurenkov — paper writing, data acquisition, analysis and interpretation of results, review of publications on the topic of the article. S.S. Chaplygin - scientific editing of the article. A.K. Nazaryan - scientific consultation.

#### Информация об авторах:

Владимирова Татьяна Юльевна — д.м.н., доцент, заведующая кафедрой оториноларингологии им. акад. И.Б. Солдатова ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава РФ. Адрес: 443099 Самара, ул. Чапаевская 89; e-mail: [t.yu.vladimirova@samsmu.ru](mailto:t.yu.vladimirova@samsmu.ru). ORCID: 0000-0003-1221-5589.

Барышевская Людмила Андреевна — к.м.н., доцент ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава РФ. Адрес: 443099 Самара, ул. Чапаевская 89; e-mail: [l.a.baryshevskaya@samsmu.ru](mailto:l.a.baryshevskaya@samsmu.ru). ORCID: 0000-0003-4528-9883.

Куренков Александр Валерьевич — ассистент кафедры, заведующий учебной частью, ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава РФ. Адрес: 443099 Самара, ул. Чапаевская 89; e-mail: [a.v.kurenkov@samsmu.ru](mailto:a.v.kurenkov@samsmu.ru). ORCID: 0000-0002-8385-6407.

Чаплыгин Сергей Сергеевич — к.м.н., доцент ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава РФ, директор института инновационного развития. Адрес: 443099 Самара, ул. Чапаевская 89; e-mail: [s.s.chaplygin@samsmu.ru](mailto:s.s.chaplygin@samsmu.ru). ORCID: 0000-0002-9027-6670.

Назарян Айкуш Карлосовна — к.м.н., доцент кафедры оперативной хирургии и клинической анатомии с курсом инновационных технологий ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава РФ. Адрес: 443099 Самара, ул. Чапаевская 89; e-mail: [a.k.nazaryan@samsmu.ru](mailto:a.k.nazaryan@samsmu.ru). ORCID: 0000-0002-5920-6690.

#### Information about the authors:

Tatyana Yulievna Vladimirova — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Otorhinolaryngology named after Academician of the Russian Academy of Sciences I.B. Soldatov, Samara State Medical University of the Ministry of Health of Russia. Address: 443099 Samara, Chapaevskaya str. 89; e-mail: [t.yu.vladimirova@samsmu.ru](mailto:t.yu.vladimirova@samsmu.ru). ORCID: 0000-0003-1221-5589.

Ljudmila Andreevna Baryshevskaya — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Samara State Medical University of the Ministry of Health of Russia. Address: 443099 Samara, Chapaevskaya St. 89; e-mail: [l.a.baryshevskaya@samsmu.ru](mailto:l.a.baryshevskaya@samsmu.ru). ORCID: 0000-0003-4528-9883.

Aleksandr Valerievich Kurenkov — Assistant of the Department, Head of the Educational Affairs, Samara State Medical University of the Ministry of Health of Russia. Address: 443099 Samara, Chapaevskaya st. 89; e-mail: [a.v.kurenkov@samsmu.ru](mailto:a.v.kurenkov@samsmu.ru). ORCID: 0000-0002-8385-6407.

Sergey Sergeevich Chaplygin — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Director of the Institute of Innovative Development, Samara State Medical University of the Ministry of Health of Russia. Address: 443099 Samara, Chapaevskaya st. 89; e-mail: [s.s.chaplygin@samsmu.ru](mailto:s.s.chaplygin@samsmu.ru). ORCID: 0000-0002-9027-6670.

Aykush Karlosovna Nazaryan — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Operative Surgery and Clinical Anatomy with the Innovative Technologies Course, Samara State Medical University of the Ministry of Health of Russia. Address: 443099 Samara, Chapaevskaya st. 89; e-mail: [a.k.nazaryan@samsmu.ru](mailto:a.k.nazaryan@samsmu.ru). ORCID: 0000-0002-5920-6690.

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

## Experience with a blue diode laser with a wavelength of 445 nm in otorhinolaryngology

A.Yu. Ovchinnikov, M.A. Edzhe, A.V. Bakotina, D.N. Atlashkin

FSBI HE Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russia  
Contacts: Ovchinnikov Andrey Yurievich – e-mail: lorent1@mail.ru

## Опыт применения диодного лазера синего спектра с длиной волны 445 нм в оториноларингологии

А.Ю. Овчинников, М.А. Эдже, А.В. Бакотина, Д.Н. Атлашкин

ФГБУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет им А.И. Евдокимова, Москва, Россия  
Контакты: Овчинников Андрей Юрьевич – e-mail: lorent1@mail.ru

## 波长445nm的蓝色二极管激光器在耳鼻喉科的应用经验

A.Yu. Ovchinnikov, M.A. Edzhe, A.V. Bakotina, D.N. Atlashkin

FSBI HE Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russia  
通讯作者: Ovchinnikov Andrey Yurievich – e-mail: lorent1@mail.ru

**Doi:** 10.25792/HN.2023.11.2.25–30

The 445-nm blue laser has only recently come into surgical practice for the treatment of diseases of the ENT organs. The article describes experience of using the 445-nm Wolf TruBlue laser during planned surgical interventions in the otorhinolaryngology departments of the University Clinic of the A.I. Evdokimov MSUMD. The 445-nm blue laser is a lightweight compact laser operating with a fiber light guide, combining the possibility of contact and remote tissue exposure, with a pronounced photoangiolytic and hemocoagulating effect. The study of the prospects for its further application in endoscopic endonasal surgery of the paranasal sinuses and the skull base, ear microsurgery, and endolaryngeal surgery is currently of scientific interest.

**Key words:** 445 nm wavelength, blue laser, laser surgery, phonosurgery, photoangiolysis

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

**Funding.** There was no funding for this study

**For citation:** Ovchinnikov A.Yu., Edzhe M.A., Bakotina A.V., Atlashkin D.N. Experience with a blue diode laser with a wavelength of 445 nm in otorhinolaryngology. *Head and neck. Russian Journal.* 2023;11(2):25–30

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

Диодный лазер синего спектра с длиной волны 445 нм в хирургическом лечении заболеваний ЛОР-органов используется сравнительно недавно. В статье описан опыт использования лазера Wolf TruBlue 445 нм при проведении плановых оперативных вмешательств в отделениях оториноларингологии университетской клиники МГМСУ им. А.И. Евдокимова. Диодный лазер синего спектра с длиной волны 445 нм – это легкий компактный лазер, работающий с волоконным световодом, сочетающий возможность контактного и дистанционного воздействия на ткань, обладающий выраженными фотоангиолитическим и гемокоагулирующим эффектами. Изучение перспективы его дальнейшего применения в эндоскопической эндоназальной хирургии околоносовых пазух, основания черепа, микрохирургии уха и эндоларингеальной хирургии в настоящее время представляет научный интерес.

**Ключевые слова:** длина волны 445, синий лазер, лазерная хирургия, фонохирургия, фотоангиолиз

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** Овчинников А.Ю., Эдже М.А., Бакотина А.В., Атлашкин Д.Н. Опыт применения диодного лазера синего спектра с длиной волны 445 нм в оториноларингологии. *Head and neck. Голова и шея. Российский журнал.* 2023;11(2):25–30

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

445nm蓝色激光最近才开始用于耳鼻喉科器官疾病的治疗。本文描述了在A.I.Evdokimov MSUMD大学诊所耳鼻喉科计划手术干预期间使用445 nm Wolf TruBlue激光器的经验。445nm蓝色激光器是一种轻型紧凑型激光器, 采用光纤光导, 结合了接触和远程组织暴露的可能性, 具有显著的光血管溶解和凝血效果。目前, 对其在鼻窦和颅底鼻内窥镜手术、耳显微手术和喉内手术中进一步应用的前景的研究具有科学意义。

关键词: 445 nm wavelength, blue laser, laser surgery, phonosurgery, photoangiolysis

利益冲突。作者没有利益冲突需要声明。

基金这项研究没有资金

引用: **Ovchinnikov A.Yu., Edzhe M.A., Bakotina A.V., Atlashkin D.N. Experience with a blue diode laser with a wavelength of 445 nm in otorhinolaryngology. Head and neck. Russian Journal. 2023;11(2):25–30**  
作者负责所提供数据的独创性, 以及发布说明性材料的可能性——表格、图纸、患者照片。

## Введение

Лазеры нашли широкое применение практически во всех хирургических специальностях для лечения самых разных патологий, в т.ч. и в оториноларингологии [1, 2]. Среди их большого разнообразия особую нишу занимают диодные лазерные устройства с более короткой длиной волны сине-фиолетового спектра. Они имеют ряд преимуществ: лучше поглощаются мягкими тканями, обладают выраженными бактерицидным и противогрибковым свойствами, имеют хорошее качество разреза и минимальное тепловое повреждение, стимулируют регенерацию тканей [3–6]. Диодные лазеры становятся все более популярными в медицине благодаря своим небольшим размерам, простоте в эксплуатации, а также более конкурентноспособной стоимости [7].

Лазер Wolf TruBlue – это разновидность диодного лазера с более короткой длинной волны – 445 нм. В оториноларингологии данный лазер используется сравнительно недавно. Поэтому на сегодняшний день существует небольшое число научных публикаций, подробно описывающих результаты его работы.

Диодный лазер с длиной волны 445 нм не имеет побочных коллатеральных эффектов, в связи с чем раневая поверхность после воздействия лазера восстанавливается быстрее и менее склонна к образованию рубцовой ткани [8, 9]. Такой лазер может работать в контактном и бесконтактном режимах. В бесконтактном режиме тепловой эффект менее выражен, при этом не происходит существенной потери качества и глубины разреза и не увеличивается область денатурации мягких тканей [10, 11]. Преимуществом диодного лазера синего спектра с длиной волны 445 нм является его способность работать не только в непрерывном, но и импульсном режиме, он оснащен универсальными волоконными световодами различных диаметров (от 0,3 до 0,6 мм), предназначен для минимально инвазивной

хирургии, успешно применяется в условиях узкого операционного поля [12, 13].

Диодный лазер с длиной волны 445 нм сочетает в себе свойства режущего и фотоангиолитического лазера [14, 15]. Наиболее выгодными свойствами фотоангиолитических лазеров являются коагуляция поверхностных и субэпителиальных кровеносных сосудов без разрушения поверхностного эпителия, низкое поглощение энергии окружающими тканями, а также минимальная коагуляция периваскулярных тканей вокруг целевых кровеносных сосудов. Свойства данного лазера в ходе операции позволяют уменьшить риск интра- и послеоперационного кровотечения, позволяют воздействовать на хорошо васкуляризованные новообразования, не повреждая окружающие структуры [15–17].

Компактные размеры диодного лазера с длиной волны 445 нм позволяют проводить хирургические вмешательства не только в стационаре, но и в амбулаторной практике [13, 18].

**Цель исследования:** оценка эффективности применения лазера Wolf TruBlue с длиной волны 445 нм в хирургическом лечении заболеваний ЛОР-органов.

## Материал и методы

С февраля 2021 по июнь 2022 г. в отделениях оториноларингологии университетской клиники МГМСУ им. А.И. Евдокимова проводилось изучение эффективности диодного лазера синего спектра с длиной волны 445 нм Wolf TruBlue при проведении плановых хирургических вмешательств.

Распределение пациентов в зависимости от вида проведенного хирургического вмешательства представлено в табл. 1.

При работе с диодным лазером синего спектра с длиной волны 445 нм необходимо соблюдать технику безопасности согласно инструкции. За счет того, что луч лазера не поглощает

**Таблица 1. Число проведенных операций с использованием диодного лазера синего спектра с длиной волны 445 нм**  
**Table 1. Number of surgical operations performed using a 445-nm blue diode laser**

Виды хирургических вмешательств <i>Types of surgical operations</i>	Число операций <i>Number of operations</i>
Двусторонняя тонзиллэктомия <i>Bilateral tonsillectomy</i>	25
Увулопалатопластика <i>Uvulopalatoplasty</i>	15
Пластическое закрытие перфорации перегородки носа <i>Plastic closure of nasal septal perforation</i>	14
Хирургическое лечение параганглиомы височной кости <i>Surgical treatment of paraganglioma of the temporal bone</i>	1





Рис. 1. Вид из операционной во время применения диодного лазера синего спектра с длиной волны 445 нм Wolf TruBlue  
Fig. 1. View from the operating room during the application of the Wolf TruBlue laser 445 nm



Рис. 2. Голубое свечение диодного лазера синего спектра с длиной волны 445 нм Wolf TruBlue во время проведения двусторонней тонзиллэктомии  
Fig. 2. Blue glow of the Wolf TruBlue laser 445 nm during bilateral tonsillectomy

ся прозрачными средами глаза, такими как роговица, хрусталик, стекловидное тело, повреждение этих структур невозможно. Но излучение лазера интенсивно поглощается сетчаткой, поэтому необходима защита глаз (с помощью специальных затемненных очков) всех сотрудников, находящихся в операционной на протяжении всего времени работы лазера (рис. 1). Для этого лазера характерно типичное синее свечение, которое может затруднить работу хирурга, освещая операционное поле ярко-синим цветом (рис. 2). При использовании специальных очков и специальной линзы (для операционного микроскопа), данное свечение нивелируется. Искажения картинки в результате применения защитных средств не происходит.

## Результаты

В структуре оперированных нами пациентов с использованием лазера наибольшее число составили пациенты, перенесшие двустороннюю тонзиллэктомию. Для оценки клинической эффективности применения лазера было проведено сравнение исследуемой группы, состоящей из 25 пациентов, перенесших лазерную двустороннюю тонзиллэктомию, с контрольной группой, состоящей из 25 пациентов, которым была проведена классическая двусторонняя тонзиллэктомию. Классическую двустороннюю тонзиллэктомию выполняли по традиционной методике и дополняли интраоперационным гемостазом с помощью электрохирургической коагуляции биполярным пинцетом.

Объем кровопотери во время хирургического вмешательства у пациентов исследуемой группы составил от 25 до 55 мл (среднее значение 30 мл), у пациентов контрольной группы – от 115 до 255 мл (среднее значение 171 мл). Средний объем кровопотери у пациентов после проведенной лазерной двусторонней тонзиллэктомии меньше в 5,7 раза, чем у пациентов контрольной группы.

У 4 (16%) пациентов контрольной группы в раннем послеоперационном периоде (первые 6 дней после операции) были однократные эпизоды кровотечения из тонзиллярных ниш. Данные кровотечения были непродолжительными по времени, не сопровождалась большой кровопотерей и были купированы путем проведения гемостатических манипуляций (временное прижатие марлевого тампона в месте кровотечения, радиоволновая или электрохирургическая коагуляция) на фоне внутривенного введения гемостатических лекарственных препаратов (транексамовая кислота, этамзилат натрия). Кровотечений в раннем послеоперационном периоде у пациентов исследуемой группы и в позднем послеоперационном периоде у пациентов обеих групп зарегистрировано не было.

Проведено сравнение выраженности и динамики болевого синдрома у пациентов обеих групп по шкале grimас Вонга-Бейкера (табл. 2, 3).

В исследуемой группе средний показатель болевого синдрома на 2-е сутки после операции – 6,48 балла, максимальный – 8 баллов. В контрольной группе средний показатель болевого синдрома – 7,6 балла, максимальный – 10 баллов. У 23 (92%) пациентов исследуемой группы происходило уменьшение выраженности болевого синдрома на 3-и сутки после операции. В контрольной группе на 3-и сутки уменьшение выраженности болевого синдрома происходило у 20 (80%) пациентов.

При оценке фарингоскопической картины у пациентов обеих групп выявлено, что в исследуемой группе были менее выражены реактивные послеоперационные явления в первые 2 дня после операции по сравнению с пациентами контрольной группы. На 3-й день после операции выраженность реактивных изменений слизистой оболочки ротоглотки не имела значимого различия у пациентов обеих групп.

Таким образом, лазерная двусторонняя тонзиллэктомию с помощью диодного лазера синего спектра с длиной волны 445 нм Wolf TruBlue обладает рядом преимуществ по сравнению с классической двусторонней тонзиллэктомией, дополненной интраоперационной электрохирургической коагуляцией.

При проведении увулопалатопластики использование диодного лазера синего спектра с длиной волны 445 нм позволяло добиться минимизации кровопотери во время операции, за счет чего операционное поле оставалось сухим на протяжении всей операции. В раннем послеоперационном периоде мы не наблюдали выраженных реактивных изменений слизистой

**Таблица 2. Выраженность болевого синдрома у пациентов обеих групп на 2-е сутки после проведения двусторонней тонзиллэктомии**

**Table 2. Pain severity in patients of both groups on the 2nd day after bilateral tonsillectomy**

Группы сравнения, n <i>Comparison groups, n</i>	Боли нет (0 баллов), n <i>No pain (0 points), n</i>	Боль незначительная, (2 балла), n <i>Insignificant pain (2 points), n</i>	Боль умеренная, (4 балла), n <i>Moderate pain (4 points), n</i>	Боль терпимая (6 баллов), n <i>Tolerable pain (6 points), n</i>	Боль выраженная, (8 баллов), n <i>Pronounced pain (8 points), n</i>	Боль невыносимая, (10 баллов), n <i>Intolerable pain (10 points), n</i>
Исследуемая группа, 25 пациентов <i>Study group, 25 patients</i>	0	0	4	11	10	0
Контрольная группа, 25 пациентов <i>Control group, 25 patients</i>	0	0	2	6	12	5

**Таблица 3. Выраженность болевого синдрома у пациентов обеих групп на 3-и сутки после проведения двусторонней тонзиллэктомии**

**Table 3. Pain severity in patients of both groups on the 3rd day after bilateral tonsillectomy**

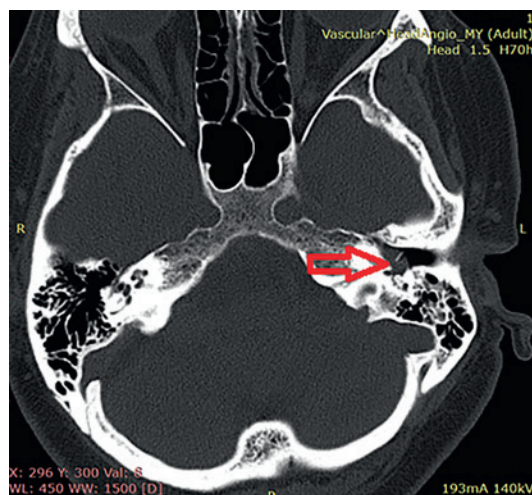
Группы сравнения, n <i>Comparison groups, n</i>	Боли нет (0 баллов), n <i>No pain (0 points), n</i>	Боль незначительная, (2 балла), n <i>Insignificant pain (2 points), n</i>	Боль умеренная, (4 балла), n <i>Moderate pain (4 points), n</i>	Боль терпимая (6 баллов), n <i>Tolerable pain (6 points), n</i>	Боль выраженная, (8 баллов), n <i>Pronounced pain (8 points), n</i>	Боль невыносимая, (10 баллов), n <i>Intolerable pain (10 points), n</i>
Исследуемая группа, 25 пациентов <i>Study group, 25 patients</i>	0	4	9	12	0	0
Контрольная группа, 25 пациентов <i>Control group, 25 patients</i>	0	1	6	13	3	2

оболочки вокруг ран. Сроки восстановления поврежденной слизистой оболочки мягкого неба после перенесенного хирургического вмешательства соответствовали срокам восстановления слизистой оболочки у пациентов, перенесших радиоволновую увулопалатопластику (среднее значение 24,5 суток). Однако при использовании радиоволнового метода при увулопалатопластике не всегда удавалось в режиме «резание» достичь сухого операционного поля, периодически было необходимо переключать аппарат на режим «коагуляция» для остановки кровотечения.

С помощью диодного лазера синего спектра с длиной волны 445 нм было также проведено 14 пластических закрытий перфорации перегородки носа. Одним из самых ответственных и важных этапов данной операции является подготовка и выделение лоскута на питающей ножке. Нами использовалась техника выкраивания лоскута, «питающегося» из бассейна задней решетчатой артерии по методу P. Castelnuovo. Так как слизистая оболочка полости носа хорошо кровоснабжается, выделение лоскута обычно сопровождается выраженным кровотечением, что затрудняет работу хирурга и увеличивает время операции. Однако при подготовке лоскута с помощью данного лазера, благодаря его выраженному ангиолитическому свойству, выделение лоскута происходило в «сухом» поле. Одновременно с этим данный лазер также обладает и другим важным преимуществом: волоконный световод, которым оснащен лазер, достаточно тонкий и гибкий, его удобно использовать в полости носа, где пространство не позволяет разместить много инструментов. Также имеет большое значение минимально повреждающее воздействие лазера на окружающие ткани, что необходимо для наилучшего приживления слизистой лоскута в зоне перфорации.

Проведено 1 хирургическое вмешательство по поводу параганглиомы височной кости с помощью диодного лазера синего спектра с длиной волны 445 нм пациентке 45 лет. По данным компьютерной томографии (КТ) височных костей, опухоль

занимала 2/3 барабанной полости, преимущественно нижние отделы (рис. 3). По данным КТ-ангиографического исследования, опухоль активно накапливала контраст в артериальную фазу, не была связана с внутренней сонной артерией, тесно прилежала к луковице яремной вены (рис. 4). Данная опухоль соответствовала типу В (по классификации U. Fisch, 1988). Перед хирургическим вмешательством была проведена эндоваскулярная ангиография с целью выявления питающих опухоль артерий и их селективного «выключения» из кровотока, проведена эмболизация ветви а. meningea media. Во время операции полностью удалена опухолевая ткань из всех отделов среднего уха. Операция завершилась формированием новой тимпанальной мембраны взамен барабанной перепонки, повре-



**Рис. 3. КТ височных костей (нативное исследование) пациента с параганглиомой среднего уха**

**Fig. 3. CT scan of the temporal bones (native study) of a patient with paraganglioma of the middle ear**

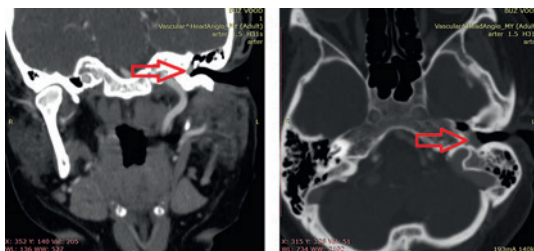


Рис. 4. КТ-ангиография височных костей пациента с параганглиомой среднего уха

Fig. 4. CT angiography of the temporal bones of a patient with paraganglioma of the middle ear

жденной опухолевым процессом. В первые сутки после операции пациентка отметила исчезновение пульсирующего шума в ухе, через 1 месяц после операции исчезла заложенность в ухе и улучшился слух.

Благодаря хорошим фотоангиолитическим и коагулирующим свойствам диодного лазера синего спектра с длиной волны 445 нм удалось избежать сильного кровотечения во время операции, что позволило хирургу хорошо визуализировать опухоль и окружающие ткани.

## Заключение

Применение диодного лазера синего спектра с длиной волны 445 нм для хирургического лечения различных ЛОР-заболеваний эффективно и безопасно. Хирургические вмешательства не сопровождались выраженными интраопера-

ционными кровотечениями и не требовали существенных временных затрат для проведения гемостаза. В послеоперационном периоде отмечена более быстрая реабилитация пациентов.

Представляется интересным дальнейшее изучение возможностей данного лазера в эндоскопической риносинусохирургии, хирургии основания черепа, хирургии среднего уха (в т.ч. эндоскопической) и эндоларингеальной хирургии.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Pais C.M. *Lasers in otorhinolaryngology. Bioptics: Optics in Biomedicine and Environmental Sciences.* 1992;1524. <https://doi.org/10.1117/12.57724>.
2. Karkos P.D., Koskinas I.S., Triaridis S., Constantinidis J. *Lasers in Otolaryngology: A Laser Odyssey From Carbon Dioxide to True Blue.* *Ear. Nose Throat. J.* 2021;100(1):1–3. <https://doi.org/10.1177/0145561320951681>.
3. Fornaini C., Merigo E., Rocca J.-P., et al. *450 nm Blue Laser and Oral Surgery: Preliminary ex vivo Study J. Contemp. Dent. Pract.* 2016;17(10):795–800. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10024-1933>.
4. Fornaini C., Fekrazad R., Rocca J.P., et al. *Use of Blue and Blue-Violet Lasers in Dentistry: A Narrative Review. J. Laser. Med. Sci.* 2021;12:e31. <https://doi.org/10.34172/jlms.2021.31>.
5. Merigo E., Conti S., Ciociola, T. et al. *Effect of different wavelengths and dyes on Candida albicans: In vivo study using Galleria mellonella as an experimental model. Photodiagn. Photodynam. Ther.* 2017;18:34–8. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2017.01.181>.
6. Merigo E., Conti S., Ciociola T., et al. *Antimicrobial Photodynamic Therapy Protocols on Streptococcus mutans with Different Combinations of Wavelengths and Photosensitizing Dyes. J. Bioengineer.* 2019;10(6(2):42. <https://doi.org/10.3390/bioengineering6020042>.



**A.R.C.**  
LASER

**Хирургический лазер**  
**TRUBLUE 445 нм**

 **Отохирургия**

 **Ринохирургия**

 **Ларингология**

**С ОСОБЫМ ВНИМАНИЕМ**  
**К ЗАЩИТЕ ВАШЕГО ЗРЕНИЯ**



**ARCADIS** MEDICAL GROUP

Для демонстрации лазера  
свяжитесь с нами:

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



РЕКЛАМА



7. Michalik M., Szymanczyk J., Stajnk M., et al. Medical Applications of Diode Lasers: Pulsed versus Continuous Wave (cw) Regime. *Micromachin.* 2021;12(6):710. <https://doi.org/10.3390/mi12060710>.
8. Reichelt J., et al. A novel blue light laser system for surgical applications in dentistry: evaluation of specific laser-tissue interactions in monolayer cultures. *Clin. Oral Investig.* 2017;21(4):985–94. <https://doi.org/10.1007/s00784-016-1864-6>.
9. Lin R.J., Iakovlev V., Streutker C., et al. Blue Light Laser Results in Less Vocal Fold Scarring Compared to KTP Laser in Normal Rat Vocal Folds. *Laryngoscope.* 2021;131(4):853–8. <https://doi.org/10.1002/lary.28892>.
10. Matys J., Flieger R., Dominiak M. Effect of diode lasers with wavelength of 445 and 980 nm on a temperature rise when uncovering implants for second stage surgery: An ex-vivo study in pigs. *Advances in clinical and experimental medicine: official organ Wroclaw Medical University.* 2017;26(4):687–93. <https://doi.org/10.17219/acem/68943>.
11. Braun A., Kettner M., Berthold M., et al. Efficiency of soft tissue incision with a novel 445-nm semiconductor laser. *Laser. Med. Sci.* 2018; 33(1):27–33. <https://doi.org/10.1007/s10103-017-2320-9>.
12. Deppe H., Ahrens M., Behr A. V., et al. Thermal effect of a 445 nm diode laser on five dental implant systems: an in vitro study. *Sci. Rep.* 2021;11(1):20174. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-99709-8>.
13. Гаров Е.В. Вебинар. Использование хирургического лазера TruBlue в хирургии среднего уха (Электронный ресурс). [Garov E.V. Webinar. *Ispol'zovanie hirurgicheskogo lazera TruBlue v hirurgii srednego uha (in Russ.)*] (Web resource), 2021. <https://www.youtube.com/watch?v=baOUKpohzA&t=1462s>.
14. Hess M.M., Fleischer S., Ernstberger M. New 445 nm blue laser for laryngeal surgery combines photoangiolytic and cutting properties. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology – Head and Neck Surg.* 2018;275(6):1557–67. <https://doi.org/10.1007/s00405-018-4974-8>.
15. Диаб Х.М., Дайхес Н.А., Умаров П.У. и др. Использование фотоангиолитического лазера при хирургическом лечении параангиомы височной кости. Голова и шея. 2019;7(4):27–32. Doi: 10.25792/HN.2019.7.4.27-32. [Diab H.M., Daikhes N.A., Umarov P.U. et al. The use of photoangiolytic laser in the surgical treatment of temporal bone paraganglioma. *Golova i sheya. Head and Neck Rus. J.* 2019;7(4):27–32 (in Russ.)].
16. Viani M.V., Corcione L., Di Blasio C., et al. A Single Case Report of Granular Cell Tumor of the Tongue Successfully Treated through 445 nm Diode Laser. *Healthcare (Basel, Switzerland).* 2020;8(3):267. <https://doi.org/10.3390/healthcare8030267>.
17. Palaia G., Pergolini D., D'Alessandro L., et al. Histological Effects of an Innovative 445 Nm Blue Laser During Oral Soft Tissue Biopsy. *Intern. J. Environment. Res. Publ. Health.* 2020;17(8):2651. <https://doi.org/10.3390/ijerph17082651>.
18. Miller B.J., Abdelhamid A., Karagama Y. (2021). Applications of Office-Based 445 nm Blue Laser Transnasal Flexible Laser Surgery: A Case Series and Review of Practice. *Ear Nose Throat J.* 2021;100(1): S105–12. <https://doi.org/10.1177/0145561320960544>.

Поступила 30.10.2022

Получены положительные рецензии 30.08.22

Принята в печать 15.09.22

Received 30.10.2022

Positive reviews received 06.12.22

Accepted 15.09.22

**Информация об авторах:**

Овчинников Андрей Юрьевич — д.м.н., профессор кафедры оториноларингологии ФГБУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет им А.И. Евдокимова. Адрес: 127 473 Москва, ул. Десятская, 20/1. e-mail: lorent1@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7262-1151>.

Эдже Майя Александровна — к.м.н., кафедра оториноларингологии ФГБУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет им А.И. Евдокимова. Адрес: 127 473 Москва, ул. Десятская, 20/1. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9509-9039>.

Бакотина Анна Васильевна — к.м.н., кафедра оториноларингологии ФГБУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет им А.И. Евдокимова. Адрес: 127 473 Москва, ул. Десятская, 20/1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2750-6899>.

Атлашкин Денис Николаевич — к.м.н., кафедра оториноларингологии ФГБУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет им А.И. Евдокимова. Адрес: 127 473 Москва, ул. Десятская, 20/1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7770-2049>.

**Information about the authors:**

Andrey Yurievich Ovchinnikov — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Otorhinolaryngology, Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov. Address: 127 473 Moscow, Delegatskaya str. 20/1. E-mail: lorent1@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7262-1151>.

Maya Alexandrovna Edzhe — Candidate of Medical Sciences, Department of Otorhinolaryngology, Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov. Address: 127 473 Moscow, Delegatskaya str. 20/1. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9509-9039>.

Anna Vasilievna Bakotina — Candidate of Medical Sciences, Department of Otorhinolaryngology, Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov. Address: 127 473 Moscow, Delegatskaya str. 20/1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2750-6899>.

Denis Nikolaevich Atlashkin — Candidate of Medical Sciences, Department of Otorhinolaryngology, Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov. Address: 127 473 Moscow, Delegatskaya str. 20/1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7770-2049>.



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

## Retrospective analysis of the impact of p16 protein expression on drug-induced pathomorphosis in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck

V.I. Stolyarov<sup>1</sup>, Yu.S. Agakina<sup>1,2</sup>, S.I. SamoiloVA<sup>1</sup>, N.S. Sukortseva<sup>1</sup>, I.V. Reshetov<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Clinic of Oncology, Reconstructive Plastic Surgery, and Radiology of the Sechenov First Moscow State University (Sechenov University) of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Department of Oncology with Reconstructive and Plastic Surgery, Academy of Postgraduate Education, FSBI FRCC of the FMBA of Russia, Moscow, Russia

Contacts: Stolyarov Vladimir Igorevich – e-mail: vladimir\_stolyarov1@mail.ru

## Ретроспективный анализ влияния экспрессии белка p16 на лекарственный патоморфоз у пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи

В.И. Столяров<sup>1</sup>, Ю.С. Агакина<sup>1,2</sup>, С.И. Самойлова<sup>1</sup>, Н.С. Сукорцева<sup>1</sup>, И.В. Решетов<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Клиника онкологии, реконструктивно-пластической хирургии и радиологии Первого московского государственного университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава РФ, Москва, Россия.

<sup>2</sup>Кафедра онкологии с курсом реконструктивно-пластической хирургии, Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, Москва, Россия

Контакты: Столяров Владимир Игоревич – e-mail: vladimir\_stolyarov1@mail.ru

## p16蛋白表达对头颈部鳞状细胞癌药物诱导病理形态变化影响的回顾性分析

V.I. Stolyarov<sup>1</sup>, Yu.S. Agakina<sup>1,2</sup>, S.I. SamoiloVA<sup>1</sup>, N.S. Sukortseva<sup>1</sup>, I.V. Reshetov<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Clinic of Oncology, Reconstructive Plastic Surgery, and Radiology of the Sechenov First Moscow State University (Sechenov University) of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Department of Oncology with Reconstructive and Plastic Surgery, Academy of Postgraduate Education, FSBI FRCC of the FMBA of Russia, Moscow, Russia

通讯作者: Stolyarov Vladimir Igorevich – e-mail: vladimir\_stolyarov1@mail.ru

Doi: 10.25792/HN.2023.11.2.31–37

Treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck represents one of the most significant challenges in modern oncology. These tumors require coordinated multidisciplinary work of highly qualified specialists and cutting-edge technologies to achieve a positive outcome.

In recent years, it has become clear that head and neck tumors can be divided into two large etiological groups: tumors associated with the human papillomavirus (HPV) infection and tumors with a “classic” etiology associated with smoking, age, alcohol consumption, and other oncogenic factors. A tumor is considered HPV-associated if the expression of p16 is determined in the tumor tissue. According to available data, HPV-associated tumors are more sensitive to systemic treatment and have a more favorable prognosis.

**Aim.** To assess the impact of p16 expression on drug-induced pathomorphosis (DIP) in head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) and their impact on relapse-free (RFS) and overall survival (OS).

**Material and methods.** The study included 45 patients with HNSCC who underwent complex treatment in the Department of Combined Treatment Methods at the University Clinical Hospital No. 1 of the Sechenov First Moscow State Medical University from 2016 to 2018. The expression of p16 was assessed by IHC, the grade of drug-induced pathomorphosis was assessed using the G.A. Lavnikova scale. All patients underwent induction chemotherapy according to the TPF scheme (docetaxel+cisplatin+5-fluorouracil) and, depending on the clinical stage, either surgical treatment followed by radiation therapy or radiation therapy alone.

**Results.** For high-grade DIP, median RFS reached 30.2 months (95% CI 25.5–34.9), and for low-grade DIP, median RFS was 17.3 months (95% CI 10.1–24.5),  $p=0.007$ . Three-year OS was also assessed for low-grade (I–II) and high-grade (III–IV) DIP. For grade I–II DIP, 3-y OS was 51%, the mean survival time was  $24.6\pm 3.1$  months (95% CI 18.4–30.8), for grade III–IV DIP, 3-y OS was 82%, the mean time was  $31.7\pm 2.0$  months (95% CI 27.7–35.8),  $p=0.051$ . For p16+ tumors, three-year OS was 83%, the mean survival time was  $32.0\pm 1.9$  months (95% CI 28.2–35.9), for p16- tumors, OS was 53%, the mean survival time was  $25.1\pm 2.8$  months (95% CI 19.6–30.6),  $p=0.038$ . Expression of p16 correlated with the tumor DIP grade ( $p=0.043$ ). Out of 20 patients with grade IV DIP, 14 (73.7%) had p16+ status.

**Conclusions.** Expression of p16 is a predictor of pathologic complete response to systemic treatment and a high-grade drug-induced pathomorphosis, which are associated with a better prognosis.

**Ключевые слова:** head and neck squamous cell carcinoma, human papillomavirus, HPV-associated cancer, drug-induced pathomorphosis, TPF protocol

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

**Funding.** There was no funding for this study

**For citation:** Stolyarov V.I., Agakina Yu.S., Samoilova S.I., Sukortseva N.S., Reshetov I.V. Retrospective analysis of the impact of p16 protein expression on drug-induced pathomorphosis in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. Head and neck. Russian Journal. 2023;11(2):31–37

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

Лечение плоскоклеточного рака головы и шеи (ПРГШ) является одним из самых значимых вызовов для современной онкологии. Данные опухоли требуют координированной мультидисциплинарной работы высококвалифицированных специалистов и применения новейших технологий для достижения положительного результата. В последние годы стало очевидно, что опухоли головы и шеи делятся на две больших этиологических группы: на опухоли, связанные с вирусом папилломы человека (ВПЧ), и опухоли, имеющие «классическую» этиологию, ассоциированную с курением, возрастом, употреблением алкоголя и другими онкогенными факторами. Если в ткани опухоли определяется экспрессия маркера p16, то в настоящий момент принято считать данную опухоль ВПЧ-ассоциированной. По имеющимся данным, ВПЧ-ассоциированные опухоли более чувствительны к системному лечению и имеют более благоприятный прогноз.

**Цель.** Оценить влияние экспрессии p16 на лекарственный патоморфоз (ЛП) при ПРГШ и их влияние на безрецидивную (БРВ) и общую выживаемость (ОВ).

**Материал и методы.** В исследование были включены 45 пациентов с ПРГШ, прошедших комплексное лечение в отделении комбинированных методов лечения на базе Университетской клинической больницы №1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова с 2016 по 2018 г. Экспрессия p16 была оценена с помощью иммуногистохимического исследования, уровень лекарственного патоморфоза оценивался по шкале Г.А. Лавниковой. Всем пациентам была проведена индукционная химиотерапия по схеме TPF (доцетаксел+цисплатин+5-фторурацил) и в зависимости от клинической стадии оперативное лечение с последующей лучевой терапией (ЛТ) или только ЛТ.

**Результаты.** При высокой степени ЛП медиана БРВ составила 30,2 месяца (95% ДИ 25,5–34,9), а для низкой степени ЛП медиана составила 17,3 месяца (95% ДИ 10,1–24,5),  $p=0,007$ . Трехлетняя ОВ была также оценена в зависимости от низкой (I–II) и высокой степени (III–IV) ЛП. Для I–II ст. ОВ составила 51%, средний срок –  $24,6\pm 3,1$  месяца (95% ДИ 18,4–30,8), для III–IV ст. ОВ составила 82%, средний срок –  $31,7\pm 2,0$  месяца (95% ДИ 27,7–35,8),  $p=0,051$ . При p16+ трехлетняя ОВ составила 83%, средний срок –  $32,0\pm 1,9$  месяца (95% ДИ 28,2–35,9), при p16- ОВ составила 53%, средний срок –  $25,1\pm 2,8$  месяца (95% ДИ 19,6–30,6),  $p=0,038$ . Экспрессия p16 и ЛП опухоли статистически значимо связаны ( $p=0,043$ ). Таким образом, из 20 пациентов с ЛП IV ст., 14 (73,7%) имели p16+ статус.

**Выводы.** Экспрессия p16, является предиктором успешного ответа опухоли на системное лечение и высокой степени ЛП, что обуславливает лучший прогноз.

**Ключевые слова:** плоскоклеточный рак головы и шеи, вирус папилломы человека, ВПЧ-ассоциированный рак, лекарственный патоморфоз, схема TPF

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** Столяров В.И., Агакина Ю.С., Самойлова С.И., Сукорцева Н.С., Решетов И.В. Ретроспективный анализ влияния экспрессии белка p16 на лекарственный патоморфоз у пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи. Head and neck. Голова и шея. Российский журнал. 2023;11(2):31–37

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

Лечение плоскоклеточного рака головы и шеи (ПРГШ) является одним из самых значимых вызовов для современной онкологии. Данные опухоли требуют координированной мультидисциплинарной работы высококвалифицированных специалистов и применения новейших технологий для достижения положительного результата. В последние годы стало очевидно, что опухоли головы и шеи делятся на две больших этиологических группы: на опухоли, связанные с вирусом папилломы человека (ВПЧ), и опухоли, имеющие «классическую» этиологию, ассоциированную с курением, возрастом, употреблением алкоголя и другими онкогенными факторами. Если в ткани опухоли определяется экспрессия маркера p16, то в настоящий момент принято считать данную опухоль ВПЧ-ассоциированной. По имеющимся данным, ВПЧ-ассоциированные опухоли более чувствительны к системному лечению и имеют более благоприятный прогноз.

В последние годы стало очевидно, что опухоли головы и шеи делятся на две больших этиологических группы: на опухоли, связанные с вирусом папилломы человека (ВПЧ), и опухоли, имеющие «классическую» этиологию, ассоциированную с курением, возрастом, употреблением алкоголя и другими онкогенными факторами. Если в ткани опухоли определяется экспрессия маркера p16, то в настоящий момент принято считать данную опухоль ВПЧ-ассоциированной. По имеющимся данным, ВПЧ-ассоциированные опухоли более чувствительны к системному лечению и имеют более благоприятный прогноз.

目标: 评估p16表达对头颈部鳞状细胞癌 (HNSCC) 药物诱导病理形态发生 (DIP) 的影响及其对无复发 (RFS) 和总生存期 (OS) 的影响。

材料和方法: 该研究包括45名HNSCC患者, 他们于2016年至2018年在谢切诺夫第一莫斯科国立医科大学第一大学临床医院综合治疗科接受了复杂治疗。通过IHC评估p16的表达, 使用G.A.Lavnikova量表评估药物诱导的病理形态分级。所有患者均根据TPF方案 (多西他赛+顺铂+5-氟尿嘧啶) 进行诱导化疗, 并根据临床分期, 先手术后放疗或单独放疗。

结果: 对于高级别DIP, 中位RFS达到30.2个月 (95%CI 25.5–34.9), 而对于低级别DIP而言, 中位RF为17.3个月 (95%CI 10.1–24.5),  $p=0.007$ 。还评估了三年OS的低级别 (I–II) 和高级别 (III–IV) DIP。对于I–II级DIP, 3- $y$  OS为51%, 平均生存时间为 $24.6 \pm 3.1$ 个月 (95%CI 18.4–30.8), 对于III–IV级DIP而言, 3- $y$  OS为82%, 平均时间为 $31.7 \pm 2.0$ 个月 (95%CI 27.7–35.8),  $p=0.051$ 。对于p16+肿瘤, 三年OS为83%, 平均生存时间为 $32.0 \pm 1.9$ 个月 (95%CI 28.2–35.9), 对于p16–肿瘤, OS为53%, 平均生存期为 $25.1 \pm 2.8$ 个月 (95%CI 19.6–30.6),  $p=0.038$ 。p16的表达与肿瘤DIP分级相关 ( $p=0.043$ )。在20名IV级DIP患者中, 有14名 (73.7%) 具有p16+状态。

结论: p16的表达是对全身治疗的病理完全反应和高级药物诱导的病理形态的预测因子, 这与更好的预后有关。

关键词: head and neck squamous cell carcinoma, human papillomavirus, HPV-associated cancer, drug-induced pathomorphosis, TPF protocol

利益冲突。作者没有利益冲突需要声明。

基金这项研究没有资金。

引用: **Stolyarov V.I., Agakina Yu.S., Samoiloa S.I., Sukortseva N.S., Reshetov I.V. Retrospective analysis of the impact of p16 protein expression on drug-induced pathomorphosis in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. Head and neck. Russian Journal. 2023;11(2):31–37**

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

## Введение

Плоскоклеточный рак головы и шеи (ПРГШ) занимает 7-е место в мире по распространенности, зарегистрировано около 700 тыс. случаев за 2018 г. [1]. Считается, что опухоли данной локализации тяжело поддаются радикальному и консервативному лечению, что подтверждается невысокими цифрами 5-летней выживаемости в 61%, 49, 41 и 25% для плоскоклеточного рака гортани, ротовой полости, носоглотки и ротоглотки соответственно [2].

Однако в последние годы стало очевидно, что данные опухоли делятся на 2 большие этиологические группы: на опухоли, связанные с вирусом папилломы человека (ВПЧ), и опухоли, имеющие «классическую» этиологию, ассоциированную с курением, возрастом, употреблением алкоголя и другими онкогенными факторами [3]. Канцерогенез папиллома-ассоциированных опухолей связан с экспрессией вирусных белков E6 и E7, которые инактивируют гены онкосупрессоры p53 и Rb [4].

Первые убедительные данные о том, что выживаемость у пациентов с ВПЧ+ опухолями ротоглотки достоверно отличается от ВПЧ- появились в 2010 г. [5]. В ходе ретроспективного анализа у пациентов с ВПЧ+ опухолями 3-летняя общая выживаемость (ОВ) составила 82,4%, а у пациентов с ВПЧ- – 57,1%. Также у пациентов с ВПЧ+ опухолями был отмечен значительно лучший локорегиональный контроль. Показатель 3-летнего локорегионального рецидива для ВПЧ+ опухолей составил – 13,6%, а у ВПЧ- опухолей – 35,1%.

В дальнейшем накопление данных о различном прогнозе и исходах в данных группах пациентов [6, 7] привело к пересмотру стадирования p16 положительного плоскоклеточного рака ротоглотки в 8-й версии издания AJCC TNM Cancer Staging [8].

Определение экспрессии p16, по данным иммуногистохимии, признано достаточным исследованием для определения ВПЧ-ассоциированной природы опухоли с чувствительностью и специфичностью 94 и 90% соответственно. Однако «золотым стандартом» является определение экспрессии p16 одновременно с ПЦР (полимеразная цепная реакция)-тестированием на ДНК папилломавируса, т.к. некоторые опухоли могут экспрессировать p16, не будучи инфицированными папилломавирусом. Для двойного метода чувствительность и специфичность составляет 93 и 96% соответственно [9, 10].

В большинстве западных клинических рекомендаций указывается на необходимость исследования p16 статуса при опухолях ротоглотки или ПРГШ неизвестной первичной локализации [11, 12]. Однако в отечественных клинических рекомендациях RUSSCO (Российское общество клинической онкологии) говорится о необходимости определения p16 в опухолях полости рта, ротоглотки и гортаноглотки [13], а в рекомендациях АОР (Ассоциация онкологов России) определение статуса p16 обозначается только для опухолей ротоглотки [14].

**Цель работы:** доказать, что p16 положительный ПРГШ всех локализаций лучше отвечает на системное лечение, что проявляется более высокой степенью лекарственного патоморфоза (ЛП) опухоли, что связано с более длительной безрецидивной (БРВ) и ОВ.

## Материал и методы

В ретроспективный анализ были включены 45 пациентов, прошедших комплексное лечение в отделении комбинированных методов лечения на базе Университетской клинической больницы №1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова с 2016 по 2018 г. Экспрессия p16 была оценена с помощью иммуногистохими-

ческого метода при гистологической верификации диагноза, оценку ЛП неoadьювантного лечения производили по шкале Г.А. Лавниковой, для оценки использовался операционный материал. Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics v.26. Оценка выживаемости пациентов проводилась по методу Каплана–Мейера. Сравнение номинальных данных проводилось при помощи таблиц сопряженности и точного критерия Фишера.

Критериями включения пациентов в анализ являлись: гистологически подтвержденный ПРГШ, отсутствие предшествующего противоопухолевого лечения в другом медицинском центре, наличие данных иммуногистохимии об экспрессии p16. Стадирование опухолей проводилось по 7-й версии AJCC TNM Cancer Staging. Клинико-демографическая характеристика групп пациентов представлена в табл. 1.

Пациенты получали комбинированное противоопухолевое лечение, согласно стадии заболевания. Пятнадцать пациентов получили 2–3 курса индукционной полихимиотерапии по протоколу TPF (доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup> в 1 день, цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> в 1 день, 5-фторурацил 1000 мг/м<sup>2</sup>/сут 96-часовая инфузия, длина цикла 21 день), а затем – оперативное лечение, 23 пациента получили 2–3 курса индукционной полихимиотерапии TPF с последующим оперативным этапом и адьювантной химиотерапией (ХТ) в виде 2–3 курсов TPF, 7 пациентов получили 2–3 курса TPF с последующей лучевой терапией (ЛТ) в объеме 70 Гр.

## Результаты

В анализ степени ЛП вошли только пациенты, получившие оперативное лечение. Было установлено, что пациенты с p16+ опухолями достоверно чаще достигают IV уровня ЛП, точный критерий Фишера составил  $p=0,043$ . Так, из 19 пациентов с p16+ опухолями у 3 (15,8%) была I степень ЛП, у 2 (10,5%) – II степень ЛП, у 14 (73,7%) – IV степень ЛП. В группе с p16- опухолями реже наблюдался полный ЛП, так, из 18 пациентов у 3 (16,7%) была I степень ЛП, у 6 (33,3%) – II степень ЛП, у 3 (16,7%) – III степень ЛП, у 6 (33,3%) – IV степень ЛП. Данные результаты представлены в табл. 2.

В зависимости от высокой III–IV) или низкой (I–II) степени ЛП были проанализированы показатели БРВ. Так, для высокой степени ЛП медиана 3-летней БРВ составила 30,2 месяца (95% доверительный интервал – ДИ 25,5–34,9), а для низкой степени

**Таблица 1. Клинико-демографические характеристики исследуемых групп**  
**Table 1. Clinical and demographic characteristics of the study groups**

Параметры Parameters	p16+ (n=24)	p16- (n=21)
Возраст, Ме [IQR] Age, Me [IQR]	55 [48–63]	58 [52–65]
Мужчины, n (%) Males, n (%)	11 (46)	14 (67)
Женщины, n (%) Females, n (%)	13 (54)	7 (33)
Стадия I, n (%) Stage I, n (%)	0	3 (14)
Стадия II, n (%) Stage II, n (%)	5 (21)	5 (24)
Стадия III, n (%) Stage III, n (%)	11 (46)	8 (38)
Стадия IV, n (%) Stage IV, n (%)	8 (33)	5 (24)
Полость рта, n (%) Oral cavity, n (%)	9 (37,5)	14 (67)
Ротоглотка, n (%) Oropharynx, n (%)	11 (46)	5 (24)
Гортаноглотка, n (%) Hypopharynx, n (%)	3 (12,5)	2 (9%)
Гортань, n (%) Larynx, n (%)	1 (4%)	0

ЛП медиана составила 17,3 месяца (95% ДИ 10,1–24,5;  $p=0,007$ ). Высокая степень ЛП значительно влияет на продолжительность БРВ (отношение рисков – ОР=0,53, 95% ДИ 0,34–0,82;  $p=0,05$ ). Данные представлены на рис. 1А.

Трехлетняя ОВ также была рассчитана в зависимости от степени ЛП. Для высокой степени ЛП 3-летняя ОВ составила 82%, медиана – 31,7 месяца (95% ДИ 27,7–35,8), для низкой степени ЛП ОВ составила 51%, медиана – 24,6 месяца (95% ДИ 18,4–30,8;  $p=0,051$ ). Высокая степень ЛП также значительно влияет на продолжительность ОВ (ОР=0,55, 95% ДИ 0,33–0,92;  $p=0,024$ ). Данные представлены на рис. 1Б.

Произведен анализ данных БРВ и 3-летней ОВ в зависимости от экспрессии p16. Для пациентов с p16+ опухолями медиана БРВ составила 31,0 месяца (95% ДИ 26,5–35,5), а для пациентов с p16- опухолями – 18,8 месяца (95% ДИ 12,4–25,3;  $p=0,003$ ). Экспрессия p16 достоверно влияет на продолжительность БРВ (ОР=0,20, 95% ДИ 0,06–0,64;  $p=0,007$ ). Данные представлены на рис. 1В.

Трехлетняя ОВ у пациентов с p16+ опухолями составила 83%, медиана – 32,0 месяца (95% ДИ 28,2–35,9), у пациентов с p16- опухолями – 53%, медиана – 25,1 месяца (95% ДИ 19,6–30,6;

**Таблица 2. Распределение степеней ЛП в зависимости от p16 статуса**  
**Table 2. Distribution of DIP grades depending on the p16 expression status**

Степень ЛП DIP grade	p16+ (n=19)	p16- (n=18)	P-value, Точный критерий Фишера P-value, Fisher's exact test
I степень, n (%) Grade I, n (%)	3 (15,8)	3 (16,7)	p=0,043
II степень, n (%) Grade II, n (%)	2 (10,5)	6 (33,3)	
III степень, n (%) Grade III, n (%)	0	3 (16,7)	
IV степень, n (%) Grade IV, n (%)	14 (73,7)	6 (33,3)	



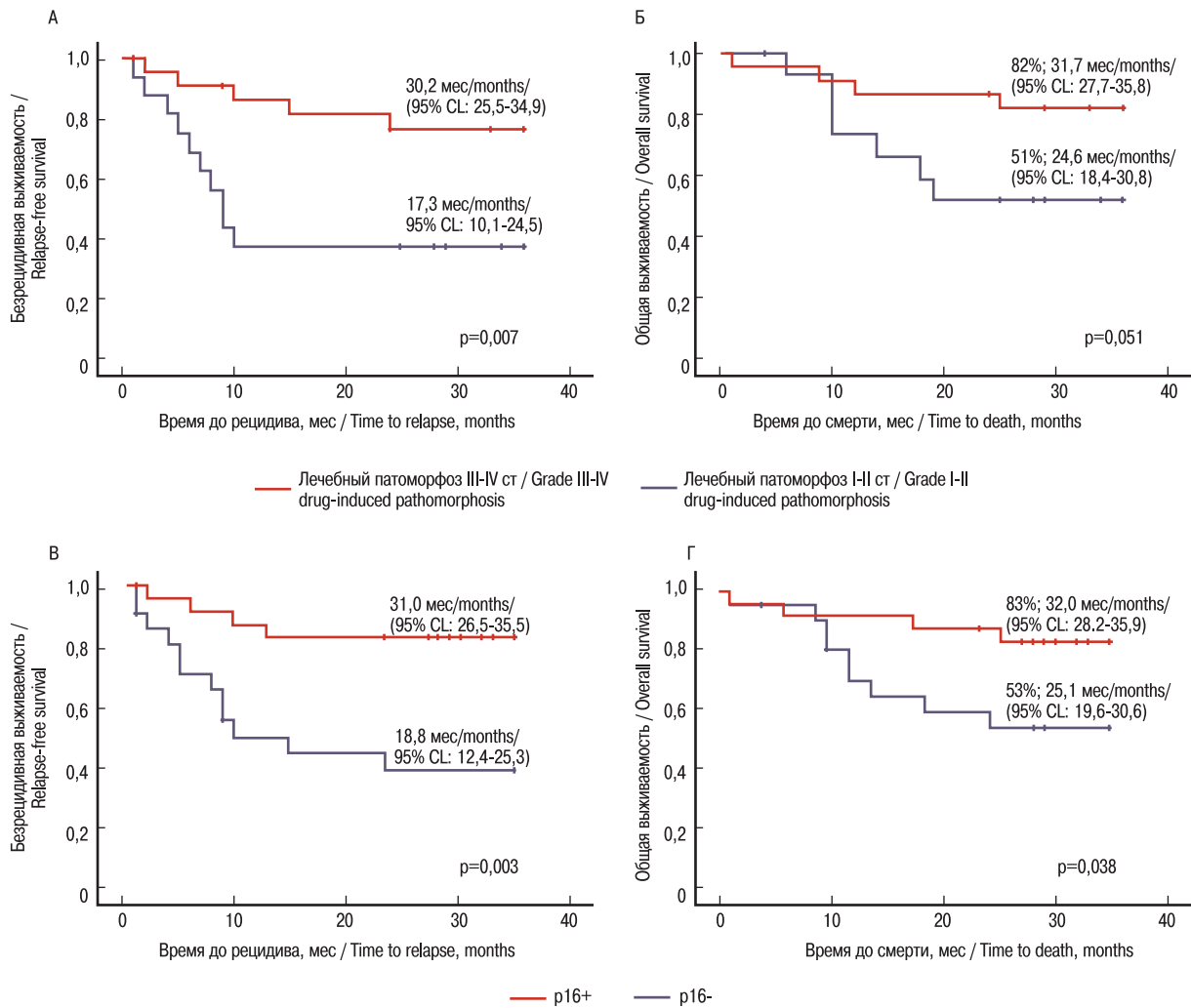


Рис. Кривые выживаемости Каплана–Майера

А – БРВ в зависимости от степени ЛП, Б – 3-летняя ОВ в зависимости от ЛП, В – БРВ в зависимости от статуса p16, Г – 3-летняя ОВ в зависимости от статуса p16.

Fig. Kaplan-Meier survival curves.

A – RFS as a function of DIP, B – 3-year OS as a function of DIP, C – RFS as a function of p16 status, D – 3-year OS as a function of p16 status.

$p=0,038$ ). Влияние экспрессии p16 на ОВ стремится к значимому ( $OR=0,30$ , 95% ДИ 0,09–1,01;  $p=0,051$ ). Данные представлены на рис. 1Г.

## Обсуждение

В нашей работе наглядно показана связь между p16 статусом и чувствительностью опухоли к системному лечению и, как следствие, большей продолжительностью БРВ и ОВ. Таким образом, экспрессия p16 является прогностическим маркером течения ПРГШ.

В настоящее время p16 наиболее часто используется в прогнозировании плоскоклеточного рака ротоглотки. Однако в нашей работе для анализа были взяты все доступные локализации головы и шеи, включая полость рта, гортаноглотку и один случай рака гортани. Полученные результаты говорят в пользу того, что экспрессия p16 может использоваться для всех локализаций ПРГШ, исключая носоглотку, а не ограничиваться ротоглоткой. Необходимы дальнейшие исследования

для определения прогностической значимости p16 в опухолях полости рта и гортаноглотки.

Ограничениями данной работы является небольшой размер выборки, ретроспективный характер работы, объединенный анализ всех клинических стадий и локализаций, а также использование только данных иммуногистохимии, без применения ПЦР-теста для определения ДНК папилломавируса.

Более благоприятный прогноз при p16 положительном плоскоклеточном раке ротоглотки вызвал повышенный интерес в мировом сообществе к изучению де-эскалации лечения пациентов данной группы. Предлагаются различные концепции по деинтенсификации лечения у данных пациентов, включающие в себя уменьшение доз или замену цитостатиков, стратификацию пациентов по клинико-патоморфологическому ответу после индукционной ХТ, модификацию адьювантной терапии, оценку генетических мутаций, а также новые менее инвазивные хирургические техники [15].

На данный момент ключевыми являются рандомизированные исследования III фазы RTOG 1016 [16] и De-ESCALaTE [17]. В этих

работах у пациентов с местно-распространенным, неоперабельным раком ротоглотки p16+, стандартная химиолучевая терапия с применением цисплатина сравнивалась с биолучевой терапией с цетуксимабом. В обоих исследованиях были получены отрицательные результаты, замена цисплатина на цетуксимаб привела к ухудшению локорегионального контроля, уменьшению БРВ и ОВ. Также ожидался более благоприятный профиль токсичности у цетуксимаба, однако разница получилась не столь выраженной, чтобы жертвовать онкологическими результатами. Меньшая эффективность цетуксимаба может быть связана с распространенной резистентностью к EGFR-ингибиторам у ВПЧ+ опухолей, что может быть связано с мутациями EGFR каскада (наличие активирующей мутации PIK3CA, инактивирующей мутации PTEN) [3].

Интересными представляются результаты рандомизированного исследования II фазы ECOG 3311 [18]. В рамках данной работы был исследован подход по стратификации адьювантного лечения операбельного плоскоклеточного рака ротоглотки p16+ стадии III–IVa (TNM 7), основываясь на оценке риска по патологоанатомическим данным. Всем пациентам (n=353) первично была проведена трансоральная операция, далее пациенты были разделены на 4 рукава. Рукав А (n=37) составили пациенты низкого риска (чистые края резекции, поражение не более 1 лимфоузла и отсутствие экстранодальной инвазии (ЭНИ), которым не проводилось адьювантное лечение, только наблюдение. Пациенты промежуточного риска (поражение 2–4 лимфоузлов, ЭНИ ≤ 1 мм) были случайным образом распределены по рукавам В (n=102) и С (n=104), которые получили в качестве адьювантного лечения 50 и 60 Гр ЛТ соответственно. Рукав D (n=113) составили пациенты высокого риска (положительные края резекции или более 4 пораженных лимфоузлов, или ЭНИ > 1 мм), которым была проведена химиолучевая терапия (60–66 Гр+цисплатин 40 мг/м<sup>2</sup>). Двухлетняя БРВ составила 96,9%, 94,9, 96 и 90,7% для рукавов А, В, С и D соответственно. Авторы работы сделали заключение о приемлемости сниженной дозы ЛТ и необходимости дальнейших исследований, в частности сравнения трансоральной хирургии+50 Гр с оптимальным нехирургическим лечением в исследовании III фазы.

К 2026 г. ожидаются результаты рандомизированного исследования III фазы – RATHOS (NCT02215265). Дизайн данного исследования схож с вышеупомянутым ECOG 3311: 1100 пациентов будут стратифицированы на группы низкого, промежуточного и высокого риска. Группа низкого риска не получит адьювантного лечения после хирургического вмешательства, средний риск будет рандомизирован между ЛТ в 50 и 60 Гр, а пациенты высокого риска будут рандомизированы между ЛТ 60 Гр и химиолучевой терапией 60 Гр+цисплатин 40 мг/м<sup>2</sup> еженедельно или 100 мг/м<sup>2</sup> в первую и четвертую недели.

В небольшом исследовании ROC30 проведенном Nadeem Riaz и соавт. [19], был представлен технологически новый подход к возможной стратификации пациентов. У 19 пациентов с операбельным папиллома-ассоциированным раком ротоглотки с чистыми краями резекции была оценена степень гипоксии в тканях опухоли с помощью ПЭТ-КТ (позитронно-эмиссионная и компьютерная томография) с использованием фтормизонидозола меченным фтором-18. У 15 пациентов не наблюдалась гипоксия в тканях опухоли, таким образом, данные пациенту были отнесены к группе низкого риска, и они получили только 30 Гр адьювантной ЛТ вместо стандартных 60–70 Гр. Полный патологический ответ наблюдался у 11 из 15 пациентов, 2-летний локорегиональный контроль и ОВ составили 94,4 и 94,7% соответственно.

В ноябре 2021 г. были представлены долгосрочные результаты исследования II фазы MC1273 [20]. В данной работе пациентам с плоскоклеточным раком ротоглотки p16≥T3, ≥N2 и историей курения меньше 10 пачка-лет была проведена операция с шейной лимфодиссекцией, а пациентам с чистыми краями резекции была проведена адьювантная химиолучевая терапия в объеме 30 Гр+доцетаксел 15 мг/м<sup>2</sup> в 1 и 8 дни (n=37). Больным с подтвержденной ЭНИ была дополнительно проведена ЛТ на область лимфоузлов дозой до 36 Гр (n=43). Первичной конечной точкой являлся уровень 2-летнего локорегионального контроля, который составил 95%. Двухлетняя БРВ составила 89%. После того как медиана наблюдения достигла 52 месяцев, авторы сообщили результаты долгосрочной токсичности. Токсичность 2-го уровня или выше, через 2, 3 и 5 лет наблюдалась у 6,7%, 6,8, и 5,0% пациентов соответственно.

## Выводы

Положительная экспрессия p16 является благоприятным фактором прогноза ПРГШ. У пациентов отмечен более высокий уровень ЛП после индукционной ХТ и значительно более продолжительные сроки БРВ и ОВ. Тем не менее варианты де-эскалации терапии по-прежнему являются предметом клинических исследований.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.* 2018;68(6):394–424. Doi: 10.3322/caac.21492.
2. Gatta G., Capocaccia R., Botta L., et al. Burden and centralised treatment in Europe of rare tumours: results of RARECAREnet – a population-based study. *Lancet. Oncol.* 2017;18(8):1022–39. Doi: 10.1016/S1470-2045(17)30445-X.
3. Hayes D.N., Van Waes C., Seiwert T.Y. Genetic Landscape of Human Papillomavirus-Associated Head and Neck Cancer and Comparison to Tobacco-Related Tumors. *J. Clin. Oncol.* 2015;33(29):3227–34. Doi: 10.1200/JCO.2015.62.1086.
4. Ottria L., Candotto V., Cura F., et al. HPV acting on E-cadherin, p53 and p16: literature review. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents.* 2018;32(2 Suppl. 1):73–9.
5. Ang K.K., Harris J., Wheeler R., et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N. Engl. J. Med.* 2010;363(1):24–35. Doi: 10.1056/NEJMoa0912217.
6. Sedghizadeh P.P., Billington W.D., Paxton D., et al. Is p16-positive oropharyngeal squamous cell carcinoma associated with favorable prognosis? A systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol.* 2016;54:15–27. Doi: 10.1016/j.oraloncology.2016.01.002.
7. Wang M.B., Liu I.Y., Gornbein J.A., Nguyen C.T. HPV-Positive Oropharyngeal Carcinoma: A Systematic Review of Treatment and Prognosis. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J. Am. Acad. Otolaryngol-Head Neck Surg.* 2015;153(5):758–69. Doi: 10.1177/0194599815592157.
8. Amin M.B., Greene F.L., Edge S.B., et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. *CA Cancer J. Clin.* 2017;67(2):93–9. Doi: 10.3322/caac.21388.
9. Prigge E.S., Arbyn M., Doeberitz M. von K., Reuschenbach M. Diagnostic accuracy of p16INK4a immunohistochemistry in oropharyngeal squamous cell carcinomas: A systematic review and meta-analysis. *Int. J. Cancer.* 2017;140(5):1186–98. Doi: https://doi.org/10.1002/ijc.30516.
10. Wang H., Zhang Y., Bai W., et al. Feasibility of Immunohistochemical p16 Staining in the Diagnosis of Human Papillomavirus Infection in Patients With

- Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: A Systematic Review and Meta-Analysis.* *Front. Oncol.* 2020;10. Doi: 10.3389/fonc.2020.524928.
11. Machiels J.P., René Leemans C., Golusinski W., et al. Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHNSESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2020;31(11):1462–75. Doi: 10.1016/j.annonc.2020.07.011.
  12. National Comprehensive Cancer Network. Head and neck cancer (version 12.2021). [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/head-and-neck.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf).
  13. Practical recommendations for the treatment of malignant tumors of the head and neck. *Malik. Tumours.* 2021;11:16. [Практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей головы и шеи. *Malig. Tumours.* 2021;11:16 (In Russ.)].
  14. Клинические рекомендации Общероссийского национального союза «Ассоциации Онкологов России» и Общероссийской общественной организации «Российского общества специалистов по опухолям головы и шеи» «Паk ротозлоуки». 2019.12.20. [Clinical practice guidelines of the All-Russian National Union Association of Oncologists of Russia and the All-Russian Public Organization Russian Society of Specialists in Head and Neck Tumors “Oropharyngeal Cancer”. 2019.12.20 (In Russ)].
  15. Rosenberg A.J., Vokes E.E. Optimizing Treatment De-Escalation in Head and Neck Cancer: Current and Future Perspectives. *Oncologist.* 2021;26(1):40–8. Doi: 10.1634/theoncologist.2020-0303.
  16. Gillison M.L., Trotti A.M., Harris J., et al. Radiotherapy plus cetuximab or cisplatin in human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (NRG Oncology RTOG 1016): a randomised, multicentre, non-inferiority trial. *Lancet.* 2019;393(10166):40–50. Doi: 10.1016/S0140-6736(18)32779-X.
  17. Mehanna H., Robinson M., Hartley A., et al. Radiotherapy plus cisplatin or cetuximab in low-risk human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (De-ESCALaTE HPV): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet. Lond Engl.* 2019;393(10166):51–60. Doi: 10.1016/S0140-6736(18)32752-1.
  18. Ferris R.L., Flamand Y., Weinstein G.S., et al. Phase II Randomized Trial of Transoral Surgery and Low-Dose Intensity Modulated Radiation Therapy in Resectable p16+ Locally Advanced Oropharynx Cancer: An ECOG-ACRIN Cancer Research Group Trial (E3311). *J. Clin. Oncol. Off J. Am. Soc. Clin. Oncol.* [Published on-line October 26]. 2021;JCO2101752. Doi: 10.1200/JCO.21.01752.
  19. Riaz N., Sherman E., Pei X., et al. Precision Radiotherapy: Reduction in Radiation for Oropharyngeal Cancer in the 30 ROC Trial. *J. Natl. Cancer Inst.* 2021;113(6):742–51. Doi: 10.1093/jnci/djaa184.
  20. Ma D.J., Price K., Eric M.J., et al. Long-Term Results for MC1273, A Phase II Evaluation of De-Escalated Adjuvant Radiation Therapy for Human Papillomavirus Associated Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma (HPV+ OPSCC). *Int. J. Radiat. Oncol.* 2021;111(Suppl. 3):S61. Doi: 10.1016/j.ijrobp.2021.07.155.

Поступила 01.02.2022

Получены положительные рецензии 20.10.22

Принята в печать 20.11.22

Received 01.02.2022

Positive reviews received 20.10.22

Accepted 20.11.22

### Информация об авторах:

Столяров Владимир Игоревич — студент 6-го курса Международной Школы «Медицины Будущего» ПМГМУ им. Сеченова. Адрес: Адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8; e-mail: vladimir\_stolyarov1@mail.ru. ORCID: 0000-0003-1032-3818.

Агакина Юлия Сергеевна — заведующая онкологическим отделением противоопухолевой терапии Клиника онкологии, реконструктивно-пластической хирургии и радиологии Первого московского государственного университета им. И.М. Сеченова. Адрес: 119146 Москва, Большая Пироговская ул., 6, стр. 1, ассистент кафедры онкологии и пластической хирургии ФГБУ ФНКЦ Академия постдипломного образования ФМБА России. Адрес: Москва, Волоколамское ш., 91; e-mail: y.agakina@gmail.com. ORCID: 0000-0002-3556-2703.

Самойлова Светлана Ивановна — к.м.н., врач патологоанатомического отделения УКБ №1, доцент кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии ПМГМУ им. И.М. Сеченова. Адрес: 119146 Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6; e-mail: sv\_samoilova75@mail.ru. ORCID: 0000-0003-2746-8554.

Сукорцева Наталья Сергеевна — врач-онколог онкологического отделения хирургических методов лечения УКБ 1. Адрес: 119146 Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6, стр. 1, ассистент кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии Института кластерной онкологии им. Л.Л. Левшина ПМГМУ им. И.М. Сеченова. Адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8; e-mail: sukorceva.nataly@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7704-1658.

Решетов Игорь Владимирович — д.м.н., профессор, академик РАН, заведующий кафедрой онкологии, радиотерапии и пластической хирургии Института кластерной онкологии им. Л.Л. Левшина ПМГМУ им. И.М. Сеченова. Адрес: 119991 Москва, ул. Трубецкая, д. 8, заведующий кафедрой онкологии и пластической хирургии ФГБУ ФНКЦ Академия постдипломного образования ФМБА России. Адрес: 125371, Москва, Волоколамское ш., д. 91; e-mail: ivreshetov@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0909-6278.

### Information about authors:

Vladimir Igorevich Stolyarov — 6th year Medical Student, International School «Medicine of the Future» FMSMU n.a. I.M. Sechenov (Sechenov University). Address: 119991 Moscow, 8 Trubetskaya street; e-mail: vladimir\_stolyarov1@mail.ru. ORCID: 0000-0003-1032-3818.

Yulia Sergeevna Agakina — Head of the Oncology Department of Anticancer Therapies, Clinic of Oncology, Reconstructive Plastic Surgery, and Radiology of the Sechenov First Moscow State University (Sechenov University); Assistant of the Department of Oncology and Plastic Surgery, Federal State Budgetary Institution Academy of Postgraduate Education, FRCC of the FMBA of Russia. Address: 125371 Moscow, 91 Volokolamskoye highway; e-mail: y.agakina@gmail.com. ORCID: 0000-0002-3556-2703.

Svetlana Ivanovna Samoilova — Candidate of Medical Sciences, Pathologist of the Pathology Department of Clinical Hospital No.1, Associate Professor of the Department of Oncology, Radiotherapy, and Plastic Surgery, Sechenov First Moscow State University (Sechenov University). Address: Moscow, Bolshaya Pirogovskaya str., 6; e-mail: sv\_samoilova75@mail.ru. ORCID: 0000-0003-2746-8554.

Natalya Sergeevna Sukortseva — Oncologist, Oncology Department of Surgical Methods of Treatment, UCH No. 1; Assistant of the Department of Oncology, Radiotherapy and Plastic Surgery, Institute of Cluster Oncology named after L.L. Levshin, FMSMU n.a. I.M. Sechenov (Sechenov University). Address: 119991 Moscow, 8 Trubetskaya street; e-mail: sukorceva.nataly@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7704-1658.

Igor Vladimirovich Reshetov — Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Oncology, Radiotherapy, and Plastic Surgery, L.L. Levshin Institute of Cluster Oncology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia; Head of the Department of Oncology and Plastic Surgery, Academy of Postgraduate Education under FSBI FRCC of FMBA of Russia. Address: 119991 Moscow, Trubetskaya street 8,2; e-mail: ivreshetov@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0909-6278.

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

УДК 612.811.4, 616.314-74, 612.861, 612.313.82, 612.897, 612.899, 57.054

## Changes in the frequency range of heart rate variability in rats under simulated deprivation of the olfactory analyzer in the peripheral and central regions

A.G. Korolev <sup>1,2</sup>, P.E. Shmaevsky <sup>3</sup>, A.G. Mnatsakanyan <sup>1</sup>, Y.E. Dyachenko <sup>1</sup>, A.N. Inozemtsev <sup>2</sup>, S.S. Shilin <sup>1</sup>, V.I. Popadyuk <sup>1</sup>, I.B. Ganshin <sup>1</sup>, G.A. Drozdova <sup>1</sup>, I.V. Kastyro <sup>1,4</sup>, D. Grosu <sup>1</sup><sup>1</sup>Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia<sup>2</sup>M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia<sup>3</sup>N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Moscow, Russia

Contacts: Kastyro Igor Vladimirovich – e-mail: ikastyro@gmail.com

## Изменения в частотном диапазоне вариабельности сердечного ритма у крыс при моделировании депривации обонятельного анализатора в периферическом и центральном отделах

A.G. Королев <sup>1,2</sup>, П.Е. Шмаевский <sup>3</sup>, А.Г. Мнацаканян <sup>1</sup>, Ю.Е. Дьяченко <sup>1</sup>, А.Н. Иноземцев <sup>2</sup>, С.С. Шилин <sup>1</sup>, В.И. Попадюк <sup>1</sup>, И.Б. Ганшин <sup>1</sup>, Г.А. Дроздова <sup>1</sup>, И.В. Кастыро <sup>1</sup>, Д. Гросу <sup>1</sup><sup>1</sup>ФГАОУ ВО Российский Университет дружбы народов им. П. Лумумбы, Москва, Россия<sup>2</sup>ФГБОУ ВО Московский университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия<sup>3</sup>ФГАУ "Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко", Москва, Россия

Контакты: Кастыро Игорь Владимирович – e-mail: ikastyro@gmail.com

## 模拟剥夺嗅觉分析仪条件下大鼠心率变异性频率范围在周围和中心区域的变化

A.G. Korolev <sup>1,2</sup>, P.E. Shmaevsky <sup>3</sup>, A.G. Mnatsakanyan <sup>1</sup>, Y.E. Dyachenko <sup>1</sup>, A.N. Inozemtsev <sup>2</sup>, S.S. Shilin <sup>1</sup>, V.I. Popadyuk <sup>1</sup>, I.B. Ganshin <sup>1</sup>, G.A. Drozdova <sup>1</sup>, I.V. Kastyro <sup>1,4</sup>, D. Grosu <sup>1</sup><sup>1</sup>Peoples and Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia<sup>2</sup>M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia<sup>3</sup>N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Moscow, Russia

通讯作者: Kastyro Igor Vladimirovich – e-mail: ikastyro@gmail.com

Doi: 10.25792/HN.2023.11.2.38-43

**Purpose of the study:** to compare the degree of stress induced by simulated septoplasty and other models of sensory deprivation of the olfactory analyzer based on the analysis of heart rate variability (HRV) in rats.

**Material and Methods:** The study was carried out on 20 sexually mature male Wistar rats. The effect of simulated septoplasty and simulated sensory deprivation of the olfactory analyzer in rats on the changes of HRV frequency range was assessed.

**Conclusion:** Bulbectomy provokes more pronounced changes in HRV in rats compared with simulated septoplasty.

**Key words:** septoplasty, stress, bulbectomy, heart rate variability

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

**Funding.** There was no funding for this study

**For citation:** Korolev A.G., Shmaevsky P.E., Mnatsakanyan A.G., Dyachenko Y.E., Inozemtsev A.N., Shilin S.S., Popadyuk V.I., Ganshin I.B., Drozdova G.A., Kastyro I.V., Grosu D. Changes in the frequency range of heart rate variability in rats under simulated deprivation of the olfactory analyzer in the peripheral and central regions. *Head and neck. Russian Journal.* 2023;11(2):38-43

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

**Цель исследования:** сравнить степень стрессогенности моделирования септопластики и других моделей сенсорной депривации обонятельного анализатора на основании анализа вариабельности сердечного ритма (ВРС) у крыс.

**Материал и методы.** Работа была проведена на 20 половозрелых крысах-самцах линии Wistar. Проведено сравнение эффекта моделирования септопластики и моделирования сенсорной депривации обонятельного анализатора у крыс на изменения частотной области ВРС.



**Заключение.** Бульбэктомия провоцирует у крыс более выраженные изменения ВРС по сравнению с моделированием септопластики.

**Ключевые слова:** септопластика, стресс, бульбэктомия, вариабельность сердечного ритма

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки

**Для цитирования:** Королев А.Г., Шмаевский П.Е., Мнацакян А.Г., Дьяченко Ю.Е., Иноземцев А.Н., Шилин С.С., Попадюк В.И., Ганьшин И.Б., Дроздова Г.А., Кастыро И.В., Гросу Д. Изменения в частотном диапазоне вариабельности сердечного ритма у крыс при моделировании депривации обонятельного анализатора в периферическом и центральном отделах. *Head and neck. Голова и шея. Российский журнал.* 2023;11(2):38–43.

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

Цель исследования: в анализе вариабельности сердечного ритма (ВРС) на основе моделирования септопластики и других моделей сенсорной депривации обонятельного анализатора на основании анализа ВРС у крыс.

Материал и методы: на 20 крысах линии Wistar массой 205,25±10,15 г. За 3 суток до операций всем животным под местной анестезией 2% раствором лидокаина и общей анестезией раствором золазепам гидрохлорид, 3 мг на 100 г массы тела крысы) устанавливали 3 металлических полукольца с округлыми кончиками для последующей фиксации электродов. Через 3 дня после этого проводили запись электрокардиограммы (ЭКГ), после в этот же день проводили хирургические вмешательства. Для оценки состояния вегетативной нервной системы проводили спектральный анализ ВРС у крыс до операции, на 1–6-е сутки после моделирования септопластики, а в группе бульбэктомии указанному сроку соответствовали 15–19-е сутки после операции. Влияние гуморального и надсегментарного уровней регуляции ВРС оценивали при помощи анализа очень низкочастотного (VLF), а состояние парасимпатической (ПНС) и симпатической (СНС) нервной системы – с помощью высокочастотного компонента сердечного ритма (HF) и низкочастотного компонента сердеч-

Выводы: по сравнению с моделированием септопластики у крыс более выраженные изменения ВРС.

Ключевые слова: септопластика, стресс, бульбэктомия, вариабельность сердечного ритма

Конфликт интересов: автор не имеет конфликта интересов.

Финансирование: эта работа не финансировалась.

Цитирование: Korolev A.G., Shmaevsky P.E., Mnatsakanyan A.G., Dyachenko Y.E., Inozemtsev A.N., Shilin S.S., Popadyuk V.I., Ganshin I.B., Drozdova G.A., Kastyro I.V., Grosu D. Changes in the frequency range of heart rate variability in rats under simulated deprivation of the olfactory analyzer in the peripheral and central regions. *Head and neck. Russian Journal.* 2023;11(2):38–43

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

## Введение

Обонятельный анализатор играет важную роль в нормальной жизнедеятельности не только у человека, но и у животных. Нарушение его функции может спровоцировать развитие ряда стрессовых реакций [1, 2].

Нарушение обонятельной функции отмечается при различных заболеваниях полости носа и околоносовых пазух, среди которых одним из наиболее распространенных является искривление перегородки носа (ИПН) [3]. Также дисфункция периферического отдела обонятельного анализатора отмечается в раннем послеоперационном периоде у пациентов после септопластики [4], которая выполняется у пациентов с ИПН [5, 6].

Считается, что вариабельность сердечного ритма (ВРС) отражает аффективные, физиологические, когнитивные и поведенческие аспекты болевого синдрома [7, 8], а также ряда инфекционных заболеваний [9–11], т.е. наличие в организме той или иной интенсивности воспалительного процесса. По современным данным, центральная вегетативная нейронная сеть является функциональной интегрированной моделью, участвующей в тоническом, рефлекторном и адаптивном управлении вегетативными функциями [12]. Очевидно, что ВРС может быть одним из объективных методов контроля ответа нейрогуморальной регуляторной системы организма на различные стрессорные факторы, нарушающие функцию обонятельного анализатора [13].

**Цель исследования:** сравнить степень стрессогенности моделирования септопластики и других моделей сенсорной депривации обонятельного анализатора на основании анализа ВРС у крыс.

## Материал и методы

Работа была проведена на 20 половозрелых крысах-самцах линии Wistar массой 205,25±10,15 г. За 3 суток до операций всем животным под местной анестезией 2% раствором лидокаина и общей анестезией раствором золазепам гидрохлорид, 3 мг на 100 г массы тела крысы) устанавливали 3 металлических полукольца с округлыми кончиками для последующей фиксации электродов. Через 3 дня после этого проводили запись электрокардиограммы (ЭКГ), после в этот же день проводили хирургические вмешательства. Для оценки состояния вегетативной нервной системы проводили спектральный анализ ВРС у крыс до операции, на 1–6-е сутки после моделирования септопластики, а в группе бульбэктомии указанному сроку соответствовали 15–19-е сутки после операции. Влияние гуморального и надсегментарного уровней регуляции ВРС оценивали при помощи анализа очень низкочастотного (VLF), а состояние парасимпатической (ПНС) и симпатической (СНС) нервной системы – с помощью высокочастотного компонента сердечного ритма (HF) и низкочастотного компонента сердеч-

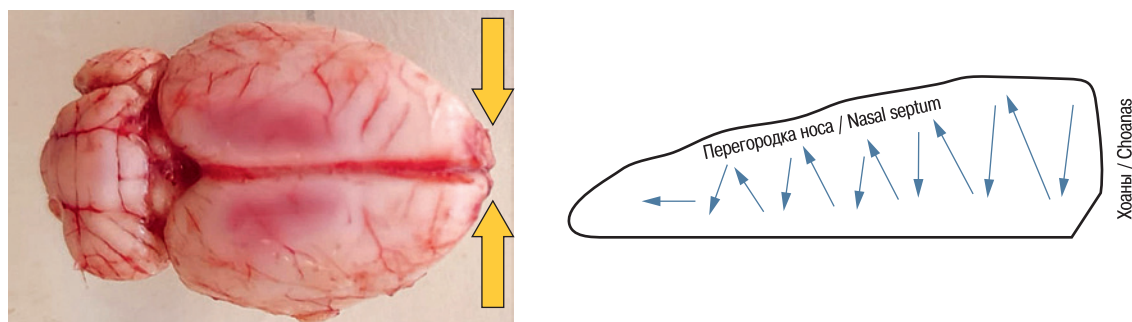


Рис. 1. Результат бульэктомии у крыс (желтыми стрелками указаны места бульэктомии)

(а) схема проведения моделирования септопластики, (б) синими стрелками – направление скарификации слизистой оболочки перегородки носа.

Fig. 1. The result of bulbectomy in rats (yellow arrows indicate the sites of bulbectomy)

(a) scheme of septoplasty simulation, (b) the blue arrows indicate the direction of scarification of the nasal septum mucosa.

ного ритма (LF), соответственно, как процентное отношение каждого частотного показателя от их суммы, также оценивали отношение LF/HF (вагосимпатический индекс).

**Септопластика.** За 10 минут всем крысам до операции в целях общей анестезии внутривенно вводили раствор золептила 50 в дозировке 15 мг/кг. Моделирование септопластики (1-я группа, n=10) проводили стандартным методом путем зигзагообразной скарификации слизистой оболочки полости носа (рис. 1а) [1, 2, 7].

**Бульэктомия.** Двустороннюю бульэктомия (рис. 1б) проводили (2-я группа, n=10) согласно протоколу [14]. После введения раствора золептила 100 в указанной выше дозировке брили голову и над обонятельными луковицами в черепе проделывали микробором отверстия размером 2 мм для иглы кпереди от брегмы с двух сторон на расстоянии 2 мм от средней линии лобной кости, лежащей над обонятельными луковицами. Животные исключались из исследования, если не были полностью удалены луковицы или была повреждена лобная кора [14]. При этом было важно не повредить лобную кору. Для профилактики кровотечения из фрезевых отверстий использовали гемостатическую губку. На рану наносили порошок антибиотика цефтриаксона до их закрытия хирургическими зажимами 7,5 мм.

Для оценки различий результатов до и после операции использовали критерий Вилкоксона, а также между группами – Манна–Уитни.

Исследования на животных проводили согласно требованиям «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных» (1984) и «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» (1986). Исследования одобрены этическим комитетом МИ РУДН от 18.09.2020 (протокол №1).

## Результаты исследования

**Низкочастотный компонент.** Группа бульэктомии имела достоверно более высокие показатели LF на всем протяжении периода наблюдения по сравнению с группой септопластики ( $p < 0,001$ ) (рис. 2а).

**Высокочастотный компонент.** По сравнению со 1-й группой HF 2-й группы был значимо выше в 1-й 2-й, 5-й, 6-й дни ( $p < 0,001$ ), 3-й день ( $p < 0,05$ ), 4-й день ( $p < 0,01$ ) (рис. 2б).

Критерий Манна–Уитни показал, что очень низкочастотный компонент 2-й группы был достоверно выше, чем в 1-й, на 1-3-й, 5-6-й дни ( $p < 0,001$ ) и 4-й день ( $p < 0,01$ ) (рис. 2в).

**Вагосимпатический индекс (LF/HF).** Согласно критерию Манна–Уитни, через день после операций самый высокий LF/HF наблюдался у животных 2-й группы по сравнению с 1-й группой и контролем ( $p < 0,001$ ). Через 48 часов после моделирования воздействий на обонятельный анализатор во 2-й группе наблюдалась похожая картина ( $p < 0,001$ ), однако наименьшие показатели LF/HF на этом отрезке его оценки были отмечены в 1-й группе. В третий период наблюдения самые высокие значения были выявлены во 2-й группе по сравнению с 1-й ( $p < 0,001$ ). На 4-й 5-й и 6-й дни во временных точках оценки LF/HF ситуация была та же, что и в предыдущий период. Но на 5-й день наблюдения LF/HF 2-й группы был значимо выше, чем в 1-й ( $p < 0,001$ ) (рис. 2г).

## Обсуждение

Хирургические манипуляции в челюстно-лицевой области приводят к изменениям ВСР [15].

Традиционно анализ ВСР в частотной области выявляет 2 или более пика: более низкую частоту ( $< 0,15$  Гц) и пик более высокой частоты ( $> 0,15$  Гц), которые, как правило, соотносят с симпатическим и парасимпатическим влиянием на сердечную деятельность соответственно. Снижение HF по сравнению с LF и рост VLF, которые наблюдаются одновременно с изменением поведения крыс в условиях стресса [8, 13], можно объяснить эффектом постхирургического воспаления. Высокие значения LF в группе бульэктомии свидетельствуют о снижении активности СНС в регуляции сердечной деятельности на фоне депривации центрального отдела обонятельного анализатора. Известно, что колебания HF-компонента тесно связаны с выбросом в кровеносное русло провоспалительных цитокинов через час после воздействия стрессового фактора [11]. Кроме того, показано, что анестезиологическое пособие, не соответствующее объему хирургического вмешательства, провоцирует ваготонию, что отражается на регуляции сердечной деятельности [16]. На ранних сроках после септопластики в полости носа воспалительные реакции сопровождаются отеком слизистой оболочки, а это приводит к сужению носовых ходов и последующей гипоксемии, что в свою очередь увеличивает

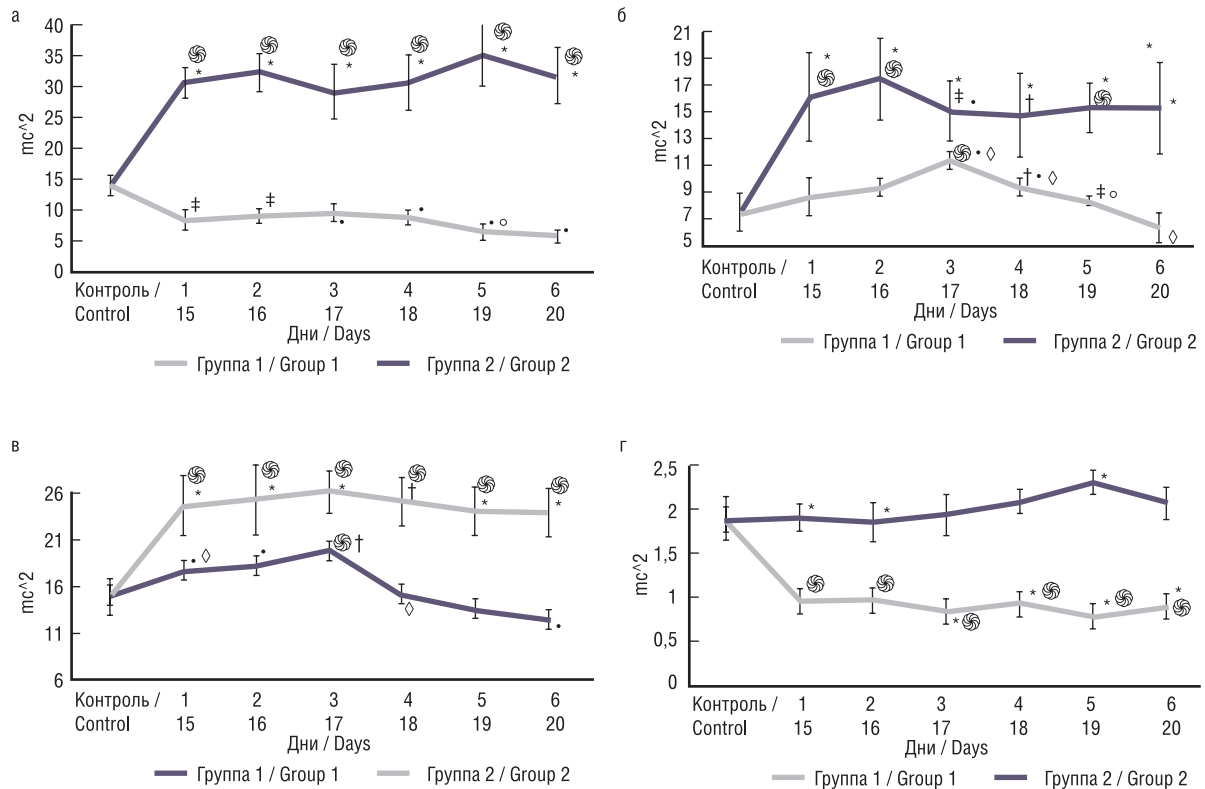


Рис. 2. Изменения параметров частотной области ВСП после моделирования сенсорной депривации: LF (а), HF (б), VLF (в), LF/HF (г). Примечание: — достоверные различия между экспериментальными группами и контрольной группой при  $p < 0,001$ , \* — достоверные различия между экспериментальными группами и контрольной группой  $p < 0,01$ , \* — достоверные различия между экспериментальными группами при  $p < 0,001$ , † — достоверные различия между экспериментальными группами при  $p < 0,01$ , ‡ — достоверные различия между экспериментальными группами при  $p < 0,05$ , ◊ — достоверные различия между сроками внутри экспериментальных групп,  $p < 0,001$  ◊ — достоверные различия между сроками внутри экспериментальных групп  $p < 0,01$ .

Fig. 2. Changes in HRV frequency range parameters after sensory deprivation simulation: LF (a), HF (b), VLF (c), LF/HF (d).

Note: — significant differences between the experimental groups and the control group at  $p < 0.001$ , \* — significant differences between the experimental groups and the control group at  $p < 0.01$ , \* — significant differences between the experimental groups at  $p < 0.001$ , † — significant differences between the experimental groups at  $p < 0.01$ , ‡ — significant differences between the experimental groups at  $p < 0.05$ , ◊ — significant differences between the terms within the experimental groups at  $p < 0.001$  ◊ — significant differences between the terms within the experimental groups at  $p < 0.01$ .

активность ПНС, чем объясняется повышение HF во 2-й группе [15]. Однако при моделировании септопластики в первые дни после операции произошло падение HF, вероятно, из-за развития классического стресс-ответа и развития депрессивно-подобного состояния [17].

Известно, что амплитуда VLF тесно связана с эмоциональным стрессом, а также VLF может показывать регуляцию метаболизма [18]. Тесная связь этого компонента ВСП с метаболизмом подтверждается связью между суточными изменениями концентрации адипоцитарного гормона лептина в сыворотке крови и суточными изменениями VLF-компонента ВСП [19]. Полученную разницу между группами можно объяснить тем, что в условиях полной депривации обонятельного анализатора у крыс развивается тревожное состояние, увеличивается двигательная активность, т.к. обонятельный анализатор у этих животных в познании окружающей среды — ведущий [8].

LF/HF показывает соотношение взаимодействия СНС и ПНС [20–22]. Септопластика по сравнению с другими моделями операций в челюстно-лицевой области сама по себе провоцирует рост LF/HF, что обусловлено большой площадью операционного

поля, уменьшением носовых ходов, сенсорной депривацией обонятельного анализатора [1, 2, 7]. В группе бульбэктомии этот показатель еще выше, что можно объяснить полным отсутствием функции обонятельного анализатора [8].

Ранее было показано, что моделирование септопластики у крыс провоцирует появление тревожно-депрессивного состояния, что проявляется изменениями в поведении животных [8, 23]. Также известно, что хирургическая альтерация в челюстно-лицевой области приводит к изменениям в цитоархитектонике пирамидного слоя гиппокампа, росту апоптоза нейронов в аммониевом роге гиппокампа [2], выраженным местным воспалительным реакциям, депрессивному состоянию, что проявляется изменениями в поведении животных [15]. Кроме того, моделирование септопластики в раннем постоперационном периоде провоцирует увеличение активности СНС [8, 23, 24], что согласуется с данными, полученными в настоящем исследовании. Стрессовые реакции после хирургической интервенции в организм проявляются сдвигом ряда гомеостатических механизмов [25–26]. Не смотря на то, ранее нами и другими исследователями были предприняты попытки оценить значение хирургических

вмешательств в челюстно-лицевой области на экспрессию белка p53 в нейронах гиппокамповой формации, вариабельность сердечного ритма [27–32], еще предстоит изучить корреляционные связи между характеристикой цитоархитектоники гиппокампа, вариабельностью сердечного ритма и внешними проявлениями стресса (поведением и тревожным состоянием животных) в условиях сенсорной депривации обонятельного анализатора на различных моделях [1, 2, 4, 7, 8, 33–39].

## Заключение

Хирургическая травматизация перегородки носа и верхней челюсти у крыс в раннем послеоперационном периоде вызывает сдвиг вегетативной нервной системы в сторону ее симпатического компонента, что косвенно свидетельствует о возникновении острого стресс-ответа, наличии депрессивно-тревожного состояния, увеличении мобилизации высших вегетативных центров и росте влияния нейрогуморального и метаболического уровней регуляции. Степень стрессогенности бульбэктомии у крыс в раннем послеоперационном периоде выражена сильнее.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Kastyro I.V., Popadyuk V.I., Reshetov I.V., et al. Changes in the Time-Domain of Heart Rate Variability and Corticosterone after Surgical Trauma to the Nasal Septum in Rats. *Dokl. Biochem. Biophys.* 2021;499:247–50.
- Kostyaeva M.G., Kastyro I.V., Yunusov T.Yu. et al. Protein p53 Expression and Dark Neurons in Rat Hippocampus after Experimental Septoplasty Simulation. *Mol. Genet. Microbiol. Virol.* 2022;7(1):19–24.
- Van Egmond M.M.H.T., Rovers M.M., Hannink G., et al. Septoplasty with or without concurrent turbinate surgery versus non-surgical management for nasal obstruction in adults with a deviated septum: a pragmatic, randomised controlled trial. *Lancet.* 2019;394(10195):314–21.
- Kalmykov I.K., Popadyuk V.I., Ermakova N.V., et al. Influence of the choice of anesthetic aid on changes in the frequency range of heart rate variability during septoplasty in the early postoperative period. *Rus. Rhinol.* 2022;30(3):169–77.
- Dąbrowska-Bień J., Skażyński P.H., Gwizdalska I., et al. Complications in septoplasty based on a large group of 5639 patients. *Eur. Arch. Oto-Rhino-Laryngol.* 2018;275:1789–94.
- Simsek T., Coskun Musaoglu I., Uluat A. The effect of lidocaine and tramadol in nasal packs on pain after septoplasty. *Eur. Arch. Oto-Rhino-Laryngol.* 2019;276(6):1663–9.
- Kastyro I.V., Reshetov I.V., Popadyuk V.I., et al. Studying the physiological effects of a new model of septoplasty in rats. *Head and Neck Rus. J.* 2020;8(2):33–8.
- Kastyro I.V., A Inozemtsev N., Shmaevsky P.E., et al. The impact of trauma of the mucous membrane of the nasal septum in rats on behavioral responses and changes in the balance of the autonomic nervous system (pilot study). *J. Phys.: Conf. Ser.* 2020;1611(012054).
- Carod-Artal F.J. Infectious diseases causing autonomic dysfunction. *Clin. Auton. Res.* 2018;28:67–81.
- Ghosh R., Roy D., Sengupta S., Benito-Leon J. Autonomic dysfunction heralding acute motor axonal neuropathy in COVID-19. *J. Neurovirol.* 2020;26:964–6.
- Buchhorn R., Baumann C., Willaschek C. Heart rate variability in a patient with coronavirus disease 2019. *Int. Cardiovasc. Forum. J.* 2020;2020050209.
- Riganello F., Chatelle C., Schnakers C., et al. Heart Rate Variability as an Indicator of Nociceptive Pain in Disorders of Consciousness? *J. Pain Symptom Manage.* 2019;57(1):47–56.
- Dragunova S.G., Kosyreva T.F., Severin A.E., et al. The effect of simulating sinus lifting and septoplasty on changes in the sympathetic and parasympathetic nervous systems in rats. *Head and neck. Rus. J.* 2021;9(3):43–9.
- Freitas A.E., Machado D.G., Budni J., et al. Fluoxetine modulates hippocampal cell signaling pathways implicated in neuroplasticity in olfactory bulbectomized mice. *Behav. Brain Res.* 2013;15(237):176–84.
- Dolgalev Al.A.I., Svyatoslavov D.S., Pout V.A., et al. Effectiveness of the Sequential Use of Plastic and Titanium Implants for Experimental Replacement of the Mandibular Defect in Animals using Preliminary Digital Design. *Dokl. Biochem. Biophys.* 2021;496:36–9.
- Agadzhanyan N.A., Batotsyrenova T.E., Severin A.E., et al. Comparison of specific features of the heart rate variability in students living in regions with different natural and climatic conditions. *Human Physiol.* 2007;33(6):715–9.
- Takabatake N., Nakamura H., Minamihaba O., et al. A Novel Pathophysiological Phenomenon in Cachexic Patients with Obstructive Pulmonary Disease: the Relationship between the Circadian Rhythm of Circulating Leptin and Very Low Frequency Component of Heart Rate Variability. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001;163:1314–9.
- Pinchasov G., Juodzbalys G. Graft-Free Sinus Augmentation Procedure: a Literature Review. *J. Oral Maxillofac. Res.* 2014;5(1):e1. Doi: 10.5037/jomr.2014.5101.
- Sturman O., Germain P.L., Bohacek J. Exploratory rearing: a context- and stress-sensitive behavior recorded in the open-field test. *Stress.* 2018;2(5):443–52.
- Eckberg D.L. Sympathovagal balance: a critical appraisal. *Circulation.* 1997;96:3224–32.
- Billman G.E. The LF/HF ratio does not accurately measure cardiac sympathovagal balance. *Front. Physiol.* 2013;4:26. Doi: 10.3389/fphys.2013.00026. eCollection 2013.
- Kang J.H., Kim J.K., Hong S.H., et al. Heart Rate Variability for Quantification of Autonomic Dysfunction in Fibromyalgia. *Ann. Rehabil. Med.* 2016;40(2):301–9.
- Kastyro I.V., Reshetov I.V., Khamidulin G.V., et al. The Effect of Surgical Trauma in the Nasal Cavity on the Behavior in the Open Field and the Autonomic Nervous System of Rats. *Dokl. Biochem. Biophys.* 2020;492:121–3.
- Popadyuk V.I., Kastyro I.V., Ermakova N.V., Torshin V.I. Septoplasty and tonsillectomy: acute stress response as a measure of effectiveness of local anesthetics. *Vestn. Otorinolaringol.* 2016;81(3):7–11.
- Zaborova V., Zolnikov O., Dzhakhaya N., Bueverova E., Sedova A., Kurbatova A., Putilo V., Yakovleva M., Shantyr I., Kastyro I., Ozimek M., Korolev D., Krikheli N., Gurevich K., Heinrich K.M. The study of the relevance of macro- and microelements in the hair of young wrestlers depending on the style of wrestling. // *Front. Endocrinol.* 2022; 13: 985297.
- Yudin D.K., Mozgovoy V.V., Kosyreva T.F., Popadyuk V.I., Kastyro I.V., Dragunova S.G. Prevention of anesthesiological complications during dental implantation. *Head and neck. Russian Journal=Head and neck. Russian Journal.* 2022;10(3):60–63.
- Dragunova S.G., Kosyreva T.F., Khamidulin G.V., et al. Assessment of the impact of closed sinus lifting on changes in the autonomic nervous system in the early postoperative period. *Head and neck. Rus. J.* 2022;10(1):8–15.
- Mnatsakanyan A., Korolev A., Inozemtsev A., Shilin S., Kostyaeva M., Ganshin I., Popadyuk V., Kastyro I., Mikhalskaya P., Dergachev A., Zanan A. Modeling septoplasty and sensory deprivation in rat olfactory analyzer and its impact on the responses of the autonomic nervous system. *Archiv EuroMedica.* 2022; 13(1): e1.
- Kastyro I.V., Mikhalskaia P.V., Khamidulin G.V., Kostyaeva M.G., Tsymbal A.A., Shilin S.S., Popadyuk V.I., Pavluk-Pavluchenko L.L., Minasyan P.N., Markushin A.A., Ganshin I.B. Expression of the P53 Protein and Morphological Changes in Neurons in the Pyramidal Layer of the Hippocampus After Simulation of Surgical Interventions in the Nasal Cavity in Rats. *Cell Physiol Biochem.* 2023; 57(1): 23-33.
- Kastyro I.V., Khamidulin G.V., Dyachenko Yu.E., Kostyaeva M.G., Tsymbal A.A., Shilin S.S., Popadyuk V.I., Mikhalskaya P.V., Ganshin I.B. Analysis of p53 protein expression and formation of dark neurons in the hippocampus of rats during septoplasty modeling. *Russian Rhinology.* 2023; 31(1): 27-36
- Kalmykov I., Kastyro I., Popadyuk V., Mikhalskaia P., Cymbal A., Mironov N., Dubova V., Shishkova D., Gordeev D. General anesthesia methods and their influence on HRV and pain syndrome after rhinosurgery. *Journal of Clinical Physiology and Pathology (JCPP)* 2022; 1(1): 28-34.



32. Drozdova G., Kastyro I., Khamidulin G., Dyachenko Y., Kostyaeva M., Tsybmal A., Mikhalskaia P. The effect of stress on the formation of p53-positive and dark neurons in the hippocampus in a model of septoplasty in rats. *Journal of Clinical Physiology and Pathology (JCPP)* 2022; 1 (1): 35-45
33. Alvites R.D., Caseiro A.R., Pedrosa S.S., et al. The Nasal Cavity of the Rat and Mouse-Source of Mesenchymal Stem Cells for Treatment of Peripheral Nerve Injury. *Anatom. Record.* 2018;301:1678–89. Doi: 10.1002/ar.23844.
34. Aragonese L.J.M., Gómez S.M., Cuadrado G.L., et al. Vertical Bone Gain after Sinus Lift Procedures with Beta-Tricalcium Phosphate and Simultaneous Implant Placement-A Cross-Sectional Study. *Med.* 2020;56(11):609. Doi: 10.3390/medicina56110609.
35. Dard M. Animal models for experimental surgical research in implant dentistry. In: *BALLO A. Implant dentistry research guide: basic, transitional and experimental clinical research.* Nova Science Publishers, Inc., Hauppauge NY, USA, 2012. P. 167–90.
36. Goebel M.U., Mills P.J., Irwin M.R., Ziegler M.G. Interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha production after acute psychological stress, exercise, and infused isoproterenol: differential effects and pathways. *Psychosom. Med.* 2000;62:591–8.
37. Kim E.J., Pellman B., Kim J.J. Stress effects on the hippocampus: a critical review. *Learn Mem.* 2015;22(9):411–6.
38. Mello Lima J.F., Melo de Matos J.D., Santos Í.K.S., et al. Maxillary sinus lift surgery techniques: a literature review maxillary sinus lift surgery techniques: a literature review maxillary sinus lift surgery techniques: a literature review. *Int. J. Adv. Res.* 2017;5(8):832–44.
39. Torshin V.I., Kastyro I.V., Reshetov I.V., et al. The Relationship between p53-Positive Neurons and Dark Neurons in the Hippocampus of Rats after Surgical Interventions on the Nasal Septum. *Dokl. Biochem. Biophys.* 2022;502(1):30–52.

Поступила 15.05.22

Получены положительные рецензии 20.08.22

Принята в печать 25.11.22

Received 15.05.22

Positive reviews received 20.08.22

Accepted 25.11.22

## Информация об авторах:

Королев Алексей Геннадьевич — ассистент кафедры нормальной физиологии Российского университета дружбы народов П.Лумумбы, младший научный сотрудник кафедры высшей нервной деятельности МГУ им. М.В. Ломоносова. Адрес: Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8; e-mail: Korolev\_ag@pfur.ru. Orcid: 0000-0003-0828-7715.

Шмаевский Павел Евгеньевич — врач-нейрохирург, НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко. Адрес: Россия, Москва, 4-я Тверская-Ямская ул., д. 16; e-mail: Shmaevskij@gmail.com. Orcid: 0000-0003-1330-1294.

Мнацаканян Анна Грантовна — аспирант кафедры оториноларингологии МИ ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов П.Лумумбы. Адрес: Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8; e-mail: anushka.1984@bk.ru. Orcid: 0000-0003-4010-1204.

Дьяченко Юлия Евгеньевна — студентка 5-го курса МИ ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов П.Лумумбы. Адрес: Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8; e-mail: julika-98@yandex.ru. Orcid: 0000-0001-8469-6073.

Иноземцев Анатолий Николаевич — д.б.н., старший научный сотрудник кафедры высшей нервной деятельности МГУ им. М.В. Ломоносова. Адрес: Россия, Москва, ул. Ленинские Горы, 1, стр. 12; e-mail: a\_inozemtsev@mail.ru. Orcid: 0000-0002-5059-3241.

Шилин Степан Сергеевич — студент 5-го курса МИ ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов П.Лумумбы. Адрес: Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8; e-mail: 9060965527@mail.ru. Orcid: 0000-0003-2080-608X.

Попадюк Валентин Иванович — д.м.н., профессор, декан ФНМО РУДН, заведующий кафедрой оториноларингологии МИ Российский университет

дружбы народов П.Лумумбы. Адрес: Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8; e-mail: popadyuk\_vi@pfur.ru. Orcid: 0000-0003-3309-4683.

Ганьшин Игорь Борисович — д.м.н., доцент, профессор кафедры пластической хирургии Российского Университета дружбы народов П.Лумумбы. Адрес: Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8; e-mail: gibdoc@yandex.ru. Orcid: 0000-0001-5766-9416.

Дроздова Галина Александровна — д.м.н., профессор, профессор кафедры общей патологии и патологической физиологии РУДН П.Лумумбы. Адрес: Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8; e-mail: g-drozdova@yandex.ru. Orcid: 0000-0002-3159-5479.

Кастыро Игорь Владимирович — д.м.н., профессор кафедры пластической хирургии Российского Университета дружбы народов им. П.Лумумбы. Адрес: Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8. e-mail: ikastyro@gmail.com. Orcid: 0000-0001-6134-3080.

Гросу Даниэл — студент 6 курса РУДН им. П.Лумумбы. Адрес: Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8. e-mail: grosu\_danil@mail.ru. Orcid: 0000-0002-8608-5820.

## Information about the authors:

Aleksei Genadievich Korolev — Assistant of the Department of Normal Physiology of the Peoples' Friendship University of Russia, Junior Researcher of the Department of Higher Nervous Activity of Lomonosov Moscow State University. Address: 8 Miklukho-Maklaya St., Moscow, Russia; e-mail: Korolev\_ag@pfur.ru. Orcid: 0000-0003-0828-7715.

Pavel Evgenievich Shmaevsky — Neurosurgeon, N.N. Burdenko National Scientific and Practical Center for Neurosurgery. Address: 16 4th Tverskaya-Yamskaya St., Russia, Moscow; e-mail: Shmaevskij@gmail.com. Orcid: 0000-0003-1330-1294.

Anna Grantovna Mnatsakanyan — Postgraduate Student of the Department of Otorhinolaryngology, Peoples' Friendship University of Russia. Address: 8 Miklukho-Maklaya St., Moscow, Russia; e-mail: anushka.1984@bk.ru. Orcid:0000-0003-4010-1204.

Yulia Evgenievna Dyachenko — 5th year Medical Student, Peoples' Friendship University of Russia. Address: 8 Miklukho-Maklaya St., Moscow, Russia. E-mail: julika-98@yandex.ru. Orcid: 0000-0001-8469-6073.

Anatoli Nikolaevich Inozemtsev — Doctor of Biological Sciences, Senior Researcher of the Department of Higher Nervous Activity, Lomonosov Moscow State University. Address: 1 Leninskie Gory St., bldg. 12, Russia, Moscow; e-mail: a\_inozemtsev@mail.ru. Orcid: 0000-0002-5059-3241.

Stepan Sergeevich Shilin — 5th year Medical Student, Peoples' Friendship University of Russia. Address: 8 Miklukho-Maklaya St., Moscow, Russia. E-mail: 9060965527@mail.ru. Orcid: 0000-0003-2080-608X.

Valentin Ivanovich Popadyuk — Doctor of Medical Sciences, Professor, Dean of the Faculty of Continuing Medical Education, Peoples' Friendship University of Russia, Head of the Department of Otorhinolaryngology, Peoples' Friendship University of Russia. Address: 8 Miklukho-Maklaya St., Moscow, Russia. E-mail: popadyuk\_vi@pfur.ru. Orcid: 0000-0003-3309-4683.

Igor Borisovich Ganshin — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Professor of the Department of Plastic Surgery of the Peoples' Friendship University of Russia. Address: 8 Miklukho-Maklaya St., Moscow, Russia. E-mail: gibdoc@yandex.ru. Orcid: 0000-0001-5766-9416.

Galina Aleksandrovna Drozdova — Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of General Pathology and Pathological Physiology, Peoples' Friendship University of Russia. Address: 8 Miklukho-Maklaya St., Moscow, Russia. E-mail: g-drozdova@yandex.ru. Orcid: 0000-0002-3159-5479.

Igor Vladimirovich Kastyro — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Plastic Surgery, Peoples' Friendship University of Russia. Address: 8 Miklukho-Maklaya St., Moscow, Russia. E-mail: ikastyro@gmail.com. Orcid: 0000-0001-6134-3080.

Daniel Grosu — 6th year Medical Student, Medical Student, Peoples' Friendship University of Russia. Address: 8 Miklukho-Maklaya St., Moscow, Russia. E-mail: grosu\_danil@mail.ru. Orcid: 0000-0002-8608-5820.

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

## Fibular reconstruction of the mandible in fibrous dysplasia

D.A. Hrychaniuk<sup>1</sup>, D.Yu. Ladutko<sup>2</sup>, A.V. Pekar<sup>2</sup>, A.N. Liashchynski<sup>1</sup>

<sup>1</sup>State Educational Institution Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

<sup>2</sup>Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology, Minsk, Belarus

Contacts: Hrychaniuk Dmitry Alexandrovich – e-mail: dr\_gda@mail.ru

## Малоберцовая реконструкция нижней челюсти при фиброзной дисплазии

Д.А. Гричанюк<sup>1</sup>, Д.Ю. Ладутько<sup>2</sup>, А.В. Пекар<sup>2</sup>, А.Н. Лещинский<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГУО Белорусская медицинская академия последипломного образования», Минск, Беларусь

<sup>2</sup>ГУ Минский НПЦ хирургии, трансплантологии и гематологии, Минск, Беларусь

Контакты: Гричанюк Дмитрий Александрович – e-mail: dr\_gda@mail.ru

## 下颌骨纤维发育不良的纤维重建

D.A. Hrychaniuk<sup>1</sup>, D.Yu. Ladutko<sup>2</sup>, A.V. Pekar<sup>2</sup>, A.N. Liashchynski<sup>1</sup>

<sup>1</sup>State Educational Institution Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

<sup>2</sup>Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology, Minsk, Belarus

通讯作者: Hrychaniuk Dmitry Alexandrovich: dr\_gda@mail.ru

Doi: 10.25792/HN.2023.11.2.44-51

Fibrous dysplasia is a disease characterized by fibro-osseous osteopathy in which normal bone is replaced by fibrous tissue and non-functioning bony structures, e.g., trabeculae. In the head and neck area, monostotic or polyostotic lesions cause a progressive increase in destructive bone edema, which leads to cosmetic defects and functional disorders. The lower jaw is anatomically the most important structural and functional component of the lower zone of the facial skull. Pedicled fibula flap is the gold standard among the flaps in reconstructive surgery. Traditional planning methods, anatomical differences in the height, and contours of the fibula create certain difficulties for the timely restoration of a functioning dentition. For accurate reconstructive surgery planning, fundamental conditions should be present for CT-based diagnostics.

The purpose of this study is to present the possibilities of virtual planning and the method of surgical reconstruction of the lower jaw in fibrous dysplasia.

**Material and methods.** We present an analysis of the patient's medical history, the description of the clinical case, the results of computed tomography and the X-ray features of fibrous dysplasia of the lower jaw, the results of computed tomography with angiography of the facial region and lower leg, the description of computer modeling and manufacturing of osteotomy templates for reconstructive surgery, stereolithographic model of the skull and fibula, individual miniplates and a reconstructive macroplate, the surgical intervention, and the clinical outcome.

**Results.** This clinical case is presented by a monostotic form of fibrous dysplasia of the mandible. Clinical signs included a slight asymmetry of the lower facial area, a bilateral increase in the volume of the alveolar process and the corpus of the lower jaw, a malocclusion, a change in the position and deterioration in the stability of the teeth, pain with irradiation along the third branch of the trigeminal nerve, more pronounced on the left. The indications for surgery were a violation of aesthetic and functional parameters, pain. The virtual planning of the operation and the manufacturing of intraoperative templates were performed, as well as the production of individual reconstructive macroplates and microplates that stabilize fragments of the fibula. A subtotal resection of the lower jaw was performed with simultaneous reconstruction using a pedicled fibula flap. In this clinical case, a protocol for delayed dental implantation was used, considering multisegmented fibular reconstruction and the use of additional metal structures to stabilize the flaps.

We present an analysis of the medical history of a 25-year-old female patient with complaints of persistent aching pain and the absence of masticatory teeth on the left side of the lower jaw. Based on her complaints, clinical picture, CT angiography and punch biopsy data, she was diagnosed with monostotic FD of the LJ (relapse) with a subtotal spread. The indications for surgical intervention included aesthetic and functional disorders, pain. Virtual surgical planning was performed, intraoperative templates were made, individual reconstructive macroplate and microplate were constructed to stabilize the fibula fragments. Subtotal resection of the fibula with simultaneous reconstruction with a pedicled fibula flap was performed. In this clinical case, a delayed dental implantation protocol was used, given the multisegmented fibular reconstruction and the use of additional metal structures for flap stabilization.

**Conclusion.** The choice of the individual planning and surgical treatment method for fibrous dysplasia of the facial skull depends on the age of the patient, the growth rate of the facial skeleton, the anatomical localization of the pathological process, the degree of violation of the functional parameters and aesthetic proportions of the face.

Currently, surgery remains the treatment of choice for fibrous dysplasia. For the reconstruction of the lower jaw in fibrous dysplasia, a maximum preservation of the native oral mucosa with keratinized gingiva should be achieved.

**Key words:** fibrous dysplasia, computed tomography, angiography, reconstruction of the lower jaw, osteotomy, fibular graft, virtual planning, virtual surgery

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

**Funding.** There was no funding for this study

**For citation:** Hrychaniuk D.A., Ladutko D.Yu., Pekar A.V., Liashchynski A.N. Fibular reconstruction of mandible with fibrous dysplasia. *Head and neck. Russian Journal.* 2023;11(2):44–51

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

Фиброзная дисплазия (ФД) представляет собой заболевание, характеризующееся фиброзно-костной остеопатией, при которой нормальная архитектура кости заменяется фиброзной тканью и нефункционирующими костными структурами, подобными трабекулам. В области головы и шеи монооссальные или полиоссальные поражения вызывают прогрессирующее нарастание деструктивного отека кости, что приводит к косметическим деформациям и функциональным нарушениям. Нижняя челюсть (НЧ) является анатомически важнейшим структурным и функциональным компонентом нижней зоны лицевого черепа. Свободный лоскут малоберцовой кости на питающей сосудистой ножке является «золотым» стандартом в реконструктивной хирургии. Традиционные методы планирования, анатомические различия по высоте и контурам малоберцовой кости создают определенные трудности своевременного восстановления функционирующего зубного ряда. Для точного планирования реконструктивной операции должны быть принципиальные условия для КТ-диагностики.

**Цель** – представить возможности виртуального планирования и метода хирургической реконструкции при ФД НЧ.

**Клинический случай.** Анализ истории болезни пациентки 25 лет с жалобами на постоянные ноющие боли и отсутствие жевательных зубов на НЧ слева. На основании жалоб, клинической картины, КТ-ангиографии и проведенных трепан-биопсий был выставлен диагноз: монооссальная форма ФД НЧ (рецидив) субтотальное распространение. Показанием для оперативного вмешательства были нарушение эстетических и функциональных параметров, болевой синдром. Выполнено виртуальное планирование операции, изготовление интраоперационных шаблонов, изготовление индивидуальной реконструктивной макропластины и минипластины, стабилизирующих фрагменты малоберцовой кости. Проведена субтотальная резекция НЧ с одновременной реконструкцией малоберцовой костью на сосудистой ножке. В данном клиническом случае использовался протокол отсроченной дентальной имплантации, учитывая мультисегментарную малоберцовую реконструкцию и использование дополнительных металлоконструкций для их стабилизации.

**Заключение.** Выбор индивидуального планирования и методики оперативного лечения ФД лицевого черепа зависит от возраста пациента, темпа роста лицевого скелета, анатомической локализации патологического процесса, степени нарушения функциональных параметров и эстетических пропорций лица. Приоритетным методом лечения ФД на сегодняшний день остается хирургический. Для реконструкции НЧ по поводу ФД должно быть максимальное сохранение нативной слизистой оболочки полости рта с кератинизированной десной.

**Ключевые слова:** фиброзная дисплазия, компьютерная томография, ангиография, реконструкция НЧ, остеотомия, малоберцовый трансплантат, виртуальное планирование, виртуальная хирургия

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** Гричанюк Д.А., Ладутько Д.Ю., Пекарь А.В., Лещинский А.Н. Малоберцовая реконструкция нижней челюсти при фиброзной дисплазии. *Head and neck. Голова и шея. Российский журнал.* 2023;11(2):44–51

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

Фиброзная дисплазия (ФД) представляет собой заболевание, характеризующееся фиброзно-костной остеопатией, при которой нормальная архитектура кости заменяется фиброзной тканью и нефункционирующими костными структурами, подобными трабекулам. В области головы и шеи монооссальные или полиоссальные поражения вызывают прогрессирующее нарастание деструктивного отека кости, что приводит к косметическим деформациям и функциональным нарушениям. Нижняя челюсть (НЧ) является анатомически важнейшим структурным и функциональным компонентом нижней зоны лицевого черепа. Свободный лоскут малоберцовой кости на питающей сосудистой ножке является «золотым» стандартом в реконструктивной хирургии. Традиционные методы планирования, анатомические различия по высоте и контурам малоберцовой кости создают определенные трудности своевременного восстановления функционирующего зубного ряда. Для точного планирования реконструктивной операции должны быть принципиальные условия для КТ-диагностики.

研究的目的是：介绍虚拟计划的可能性和纤维发育不良下颌手术重建的方法。

材料和方法：我们分析了患者的病史、临床病例的描述、计算机断层扫描的结果和下颌纤维发育不良的X射线特征、面部和小腿的计算机断层扫描和血管造影术的结果、计算机建模和重建手术截骨模板的制造的描述，颅骨和腓骨的立体光刻模型、单个微型钢板和重建大板、手术干预和临床结果。

结果：此临床病例表现为下颌骨纤维发育不良的单一形态。临床症状包括面部下部区域轻微不对称，牙槽突和下颌体的双侧体积增加，咬合不正，牙齿位置变化和稳定性恶化，三叉神经第三支放射疼痛，左侧更为明显。手术的适应症是违反美学和功能参数，疼痛。进行了手术的虚拟规划和术中模板的制造，以及稳定腓骨碎片的单个重建大板和微板的生产。下颌次全切除术采用带蒂腓骨瓣同时重建。在这种临床病例中，考虑到多节段腓骨重建和使用额外的金属结构来稳定皮瓣，使用了延迟牙科植入的方案。

我们对一名25岁女性患者的病史进行了分析，该患者主诉持续疼痛，下颌左侧没有咀嚼牙齿。根据她的主诉、临床图片、CT血管造影术和穿孔活检数据，她被诊断为LJ单发性FD（复发），并有次全扩散。手术干预的适应症包括美学和功能紊乱、疼痛。进行虚拟手术计划，制作术中模板，构建单独的重建大板和微板以稳定腓骨碎片。腓骨部分切除，同时用带蒂腓骨瓣重建。在这个临床病例中，考虑到腓骨多段重建和使用额外的金属结构来稳定皮瓣，使用了延迟的牙齿植入方案。

结论：面部颅骨纤维发育不良的个体规划和手术治疗方法的选择取决于患者的年龄、面部骨骼的生长速度、病理过程的解剖定位、面部功能参数和美学比例的破坏程度。目前，手术仍是纤维发育不良的首选治疗方法。对于纤维发育不良的下颌重建，应最大限度地保留具有角化牙龈的原生口腔粘膜。

关键词：纤维发育不良、计算机断层扫描、血管造影术、下颌重建、截骨术、腓骨移植、虚拟计划、虚拟手术

利益冲突。作者没有利益冲突需要声明。

基金这项研究没有资金

引用：**Hrychaniuk D.A., Ladutko D.Yu., Pekar A.V., Liashchynski A.N. Fibular reconstruction of mandible with fibrous dysplasia. Head and neck. Russian Journal. 2023;11(2):44–51**

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

## Введение

Фиброзная дисплазия (ФД) представляет заболевание, характеризующееся фиброзно-костной остеопатией, при которой нормальная архитектура кости заменяется фиброзной тканью и нефункционирующими костными структурами, подобными трабекулам. Эту задержку созревания полноценной костной ткани относят к идиопатической. Предполагается, что ФД имеет метапластическую природу [5]. Впервые данное определение предложил в 1938 г. L. Lichtenstein [12]. Принято выделять две основные формы ФД: 1) монооссальную (МФД), при которой поражается только одна кость; 2) полиоссальную (ПФД), при которой происходит поражение двух и более костей. Перехода из одной формы в другую не происходит. Некоторые авторы выделяют отдельно кранио-фациальную форму и относят ее к МФД, независимо от числа пораженных костей. В области головы и шеи МФД или ПФД поражения вызывают прогрессирующее нарастание деструктивного отека кости, что приводит к косметическим деформациям и функциональным нарушениям [15, 19].

Нижняя челюсть (НЧ) является анатомически важнейшим структурным и функциональным компонентом нижней зоны лицевого черепа, которая дает человеку индивидуальность внешнего вида и непосредственно влияет на целый ряд функций: речь, глотание, жевание, дыхание [1]. Целью реконструктивной хирургии является воссоздание необходимого сегмента при изменении взаимоотношений его анатомических структур, для восстановления его нормальной функции или формы, утраченных в результате травмы или заболевания [2, 3, 7].

На сегодняшний день существует множество вариантов для реконструкции НЧ. Свободный лоскут малоберцовой кости на питающей сосудистой ножке является «золотым» стандартом в реконструктивной хирургии из-за своей универсальности, предсказуемости и возможности использования изолированно костного, мышечно-костного или костно-кожного лоскута [14]. Кроме того, малоберцовая кость имеет достаточный объем качественной костной ткани для создания благоприятных условий под дентальные импланты и последующего протезирования с восстановлением функции челюсти в максимально ранние сроки [4, 6]. Иногда традиционные методы планирования, анатомические различия по высоте и контурам малоберцовой кости создают определенные трудности своевременного восстановления функционирующего зубного ряда. Но даже при идеальном и точном планировании реконструкции НЧ малоберцовой костью до получения полноценного зубного ряда может пройти от 6 до 18 месяцев [9, 13, 14].

В последнее время наблюдаются существенные достижения в технологическом процессе компьютерного моделирования оперативного вмешательства, изготовление на 3-D-принтере стереолитографической модели черепа, индивидуальных шаблонов для проведения линий остеотомий и металлоконструкций, фиксирующих фрагменты кости с максимальной точностью выполнения челюстно-лицевой реконструкции. В 2012 г. A. Patel и соавт. описали технику цифрового планирования и изготовления индивидуальных металлоконструкций для реконструкции челюстей малоберцовой костью с немедленной установкой дентальных имплантов в реконструированный участок челюсти и временного съемного протезирования [16]. Его протокол в



дальнейшем был усовершенствован в 2013 г. (Levine) и 2016 г. (Ripuan) и применен как на НЧ, так и на верхней челюсти, и был назван, как «челюсть в один день». Но не всегда возможно создание функционального зубного ряда в один день с реконструктивной операцией по разным причинам: возраста пациента, особенностей организма, особенностей предхирургического лечения, сложности и длительности самой операции. В данной статье предоставлен клинический случай реконструктивной операции на НЧ с использованием малоберцового аутотрансплантата на питающей сосудистой ножке с отсроченным протоколом дентальной имплантации.

## Протокол обследования пациента

Для планирования реконструктивной операции на лицевом скелете необходим тщательный сбор анамнеза по установленному предварительному диагнозу и подробный клинический осмотр. С целью определения точных границ резекции НЧ необходимо проведение биопсии для верификации диагноза, при необходимости – пересмотр стекол и блоков биопсийного материала в другой гистологической лаборатории. Выявляется подробный анамнез по сопутствующей патологии, которая может отрицательно повлиять на успех реконструктивной операции. Это какие-либо сосудистые и аутоиммунные заболевания, системные коллагенозы, генерализованный остеопороз, эндокринные нарушения и др., при обнаружении которых проводится детальное специализированное обследование с выявлением противопоказаний к реконструктивной хирургии. Также проводится детальная оценка местного статуса в донорской и реципиентной зонах, оценка мягких тканей [21]. Идеальный вариант для закрытия реваскуляризованного малоберцового аутотрансплантата – это максимальное сохранение нативной слизистой оболочки полости рта с кератинизированной десной [4, 6].

Из инструментальных методов обследования к обязательным относят компьютерную томографию (КТ) лицевого отдела черепа с контрастированием и КТ-ангиографию обеих нижних конечностей. Для точного планирования реконструктивной операции должны быть принципиальные условия для КТ-диагностики: минимальный шаг срезов (0,6–0,7 мм), точная постановка уровней исследования и 3Д-реконструкция.

Если планируется единовременная дентальная имплантация и протезирование, то необходимо проведение конусно-лучевой КТ, изготовление оттисков с использованием внутриворотного сканера либо традиционным методом с последующим лазерным сканированием. Объединение цифрового оттиска с КТ челюсти позволяет получить точные детали зубного ряда с высоким разрешением. Полученные изображения импортируются в DICOM-фалах в специальные программы виртуального планирования (Dolphin, R-2-Gate, Exocat) [17, 18, 20].

## Техника

Планирование виртуальной хирургии проводится при помощи технолога-биомедика, который под руководством хирурга проводит все необходимые изменения виртуальной операции. Также проводится дополнительная распечатка 3Д-модели черепа пациента, на которой хирург проверяет уровни резекции челюсти и оценивает дефект кости. Затем выбирают участок малоберцовой кости соответствующего размера. Изготавливается шаблон для остеотомии малоберцовой кости под определенными угла-

ми с целью точного моделирования прямого участка в дугу, соответствующую контурам резецированного участка НЧ. При планировании установки имплантов изготавливается шаблон для их расстановки на отмоделированном малоберцовом трансплантате [8, 10, 11].

Хирург также планирует изготовление индивидуальных титановых металлоконструкций (макро- и минипластины), фиксирующих костные фрагменты. Преимуществами индивидуальных металлоконструкций являются: 1) не проводятся многократные изгибы и деформации при адаптации к фрагментам; 2) высокая прочность; 3) идеальная адаптация; 4) позволяют провести камуфляж мягкими тканями с минимальными либо отсутствием внешних проявлений, что важно с эстетической точки зрения.

В состав хирургической бригады входит челюстно-лицевой хирург и микрососудистый хирург. Во время операции одновременно используются шаблоны для резекции НЧ и забора малоберцовой кости. Шаблон для НЧ фиксируется титановыми шурупами в отверстия оставшихся фрагментов, совпадающие с отверстиями для реконструктивной макропластины. Для обеспечения максимальной точности по режущим шаблонам проводятся распилы кости. Труднее всего установить шаблон при сохранении мягких тканей на кости, супрапериостальной диссекции, т.к. между шаблоном и костью имеется слой мягких тканей. Шаблон для малоберцовой кости требует точной и жесткой монокортикальной фиксации во избежание смещения. Успех запланированной реконструкции зависит от точной остеотомии.

Следует отметить, что малоберцовая кость не сжимается и не расширяется как челюстная кость, это необходимо учитывать при установке дентальных имплантов согласно протоколу для 1 типа архитектоники кости.

Реконструктивная макропластина фиксирует косые блоки по намеченным ранее шаблонным ориентирам. С учетом мультифрагментации малоберцовой кости фрагменты между собой требуют дополнительной фиксации титановыми микро- либо минипластинами. Закрепленную часть малоберцовой кости к реконструктивной пластине, перед тем как фиксировать в реципиентное ложе, можно адаптировать на стерилитографической модели резецированной челюсти. Затем конструкция переносится на лицо и фиксируется титановыми шурупами к оставшимся фрагментам НЧ в ранее намеченные ориентиры. Несмотря на точное планирование иногда приходится корректировать уровни костных блоков для выравнивания трансплантата.

## Клинический случай

Пациентка 25 лет обратилась на консультацию с жалобами на постоянные ноющие боли и отсутствие жевательных зубов на НЧ слева.

Из анамнеза: в 18 лет была прооперирована по поводу ФД в области тела НЧ слева. Диагноз был верифицирован морфологически до операции и подтвержден гистологически после проведенной операции. Операция: частичная резекция тела НЧ с реконструкцией дефекта свободным котным аутотрансплантатом с гребня подвздошной кости. Через год был выставлен дополнительный диагноз: седловидный дефект альвеолярного отростка, состояние после резекции и реконструкции тела НЧ слева по поводу ФД. Операция: вертикальный компрессионно-дистракционный остеогенез тела НЧ слева. Через 4 месяца компрессионно-дистракционное устройство удалили. Запланированная дентальная имплантация не состоялась по причине рецидива ФД, подтвержденной трепан-биопсией.

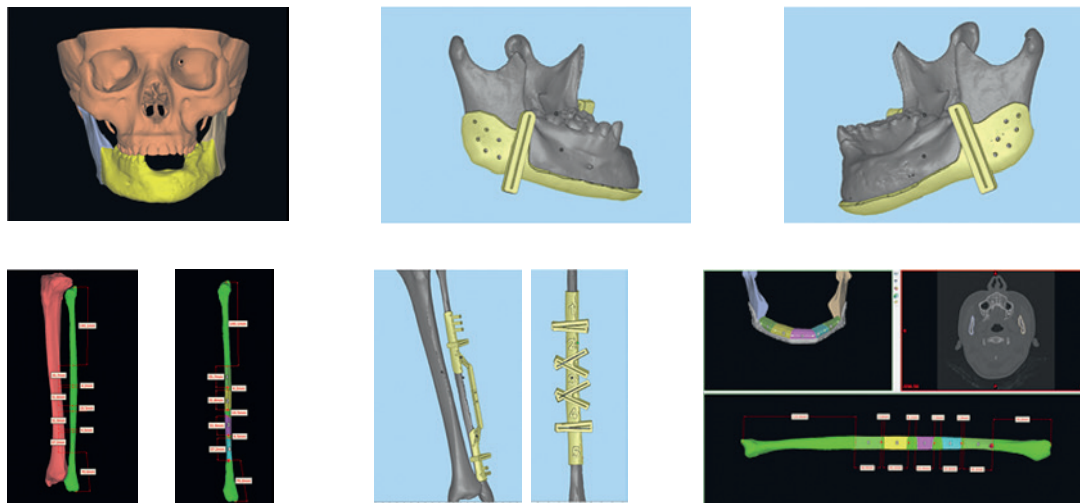


Рис. 1. Этапы виртуального планирования операции с изготовлением шаблонов  
Fig. 1. Stages of virtual planning of the operation with template manufacturing

У пациентки кроме отсутствующих 35, 36, 37 зубов, других жалоб не было. От оперативного лечения отказалась. Была поставлена на диспансеризацию под динамическое наблюдение каждые 6 месяцев. На всех этапах оперативных вмешательств и наблюдений выполняли контрольную конусно-лучевую компьютерную томографию. По причине пандемии COVID-19 оперативные вмешательства откладывались.

На основании жалоб, клинической картины, КТ-ангиографии и проведенных трепан-биопсий был выставлен диагноз: монооссальная форма ФД НЧ (рецидив) субтотальное распространение. Авторы запланировали субтотальную резекцию НЧ с реконструкцией тела челюсти малоберцовым трансплантатом на питающей сосудистой ножке с отсроченной дентальной имплантацией.

При внешнем осмотре пациентки признаков выраженной асимметрии не наблюдалось (рис. 4 а, б). Пальпация НЧ безболезненна, имелась потеря чувствительности НЧ слева и в области симфиза. Дополнительные отеков и инфильтрации не наблюдалось. Кожные покровы физиологического цвета, в складку собиралась. Со стороны полости рта: слизистая оболочка без признаков воспаления, дистальный дефект зубного ряда 35–37 слева. Имелось вздутие альвеолярного отростка НЧ больше слева с переходом на ментальный отдел.

При планировании оперативного вмешательства срезы КТ загружали в виртуальную программу планирования. Выделена зона распространения патологического процесса и виртуально проведена резекция в пределах здоровых тканей. После запланированной линии остеотомии для резекции НЧ виртуально были спланированы шаблоны с точками фиксации для исключения мобильности направляющей при установке, а также отверстия для фиксации макропластины. Аналогичным способом спланирован шаблон с направляющими для остеотомий и отверстиями для фиксации реконструктивной макропластины. Моделирование малоберцовой кости происходило на 5 сегментов длиной от 2 до 3,5 см (рис. 1).

В дальнейшем происходило проектирование реконструктивной макропластины с отверстиями фиксации в отмоделированные сегменты малоберцового трансплантата таким образом, чтобы фиксирующие финты в будущем не были помехой для установки дентальных имплантатов. В данном клиническом

случае мы использовали протокол отсроченной дентальной имплантации по причине мультифрагментации малоберцовой кости, которая требовала дополнительных точек фиксации металлоконструкциями. Протокол «Все в один день» создал бы условия чрезмерной титановой нагрузки на реконструированную НЧ с высоким риском дезинтеграции дентальных имплантов.

Таким образом, пациентка технически была полностью подготовлена к операции.

Ход операции. После укладки пациентки на операционный стол и антисептической обработки операционного поля в области лица и голени, проведено нанесение разметки в подчелюстной области, отступив от края НЧ на 2 см, а также в донорской области левой голени (рис. 2).

Оперативное вмешательство проводилось двумя бригадами в составе челюстно-лицевого и микрососудистого хирургов. Челюстно-лицевой хирург после разреза кожи и подкожной клетчатки по намеченной маркировке в верхней трети шеи провел послынную диссекцию до НЧ с последующей поднадкостничной диссекцией с язычной и вестибулярной сторон от угла НЧ слева до угла справа со скелетированием резецируемого сегмента. Установлены шаблоны и зафиксированы минивинтами к НЧ (рис. 3 а). По направляющим произведена остеотомия с последующей субтотальной резекцией НЧ. Учитывая распространенность патологического процесса нижнечелюстной нерв с обеих сторон не был сохранен. Проведена диссекция мягких тканей в области лицевых сосудов с последующим выделением лицевой артерии и вен внутренней яремной вены.

Симультанно второй операционной бригадой через разрез по намеченным ориентирам голени выделен участок малоберцовой кости. Установлен и фиксирован шаблон, а по направляющим произведены распилы малоберцовой кости с формированием 5 сегментов, которые сложены по проекту нижнечелюстной дуги и зафиксированы к реконструктивной макропластине, также сегменты фиксированы между собой отдельными минипластинами для лучшей краевой адаптации и стабильности (рис. 3 б, в). Конструкция хорошо адаптировалась к стереолитографической модели НЧ и соответствовала всем критериям виртуального планирования (рис. 3 г, д).

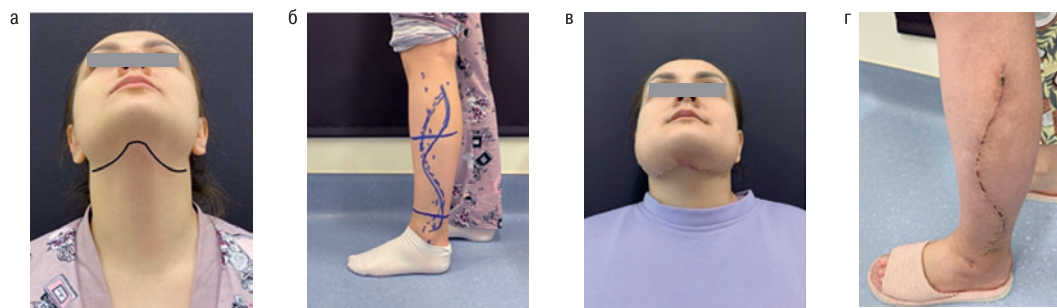


Рис. 2. Маркировка разрезов в подчелюстной области (а) и левой голени (б), послеоперационный рубец через 2 недели в подчелюстной области (в) и голени (г)

Fig. 2. Marking of incisions in the submandibular region (a) and left lower leg (b), postoperative scar after 2 weeks in the submandibular region (c) and lower leg region (d)

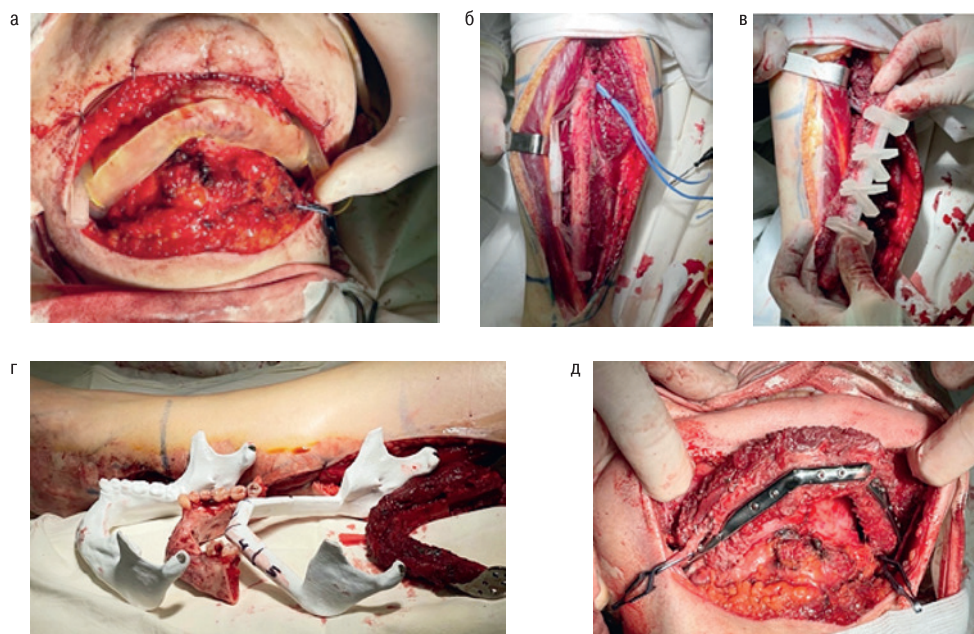


Рис. 3. Ход операции: фиксация шаблонов в области НЧ и малоберцовой кости (а, б, в), сопоставление реконструированной челюсти со стереолитографической моделью (г), фиксация в реципиентное ложе с последующим наложением анастомозов (д).

Fig. 3. The course of the operation: fixation of the templates in the area of the lower jaw and the fibula (a, b, c), alignment of the reconstructed jaw with the stereolithographic model (d), fixation in the recipient bed with the subsequent anastomosis (e).



Рис. 4. Внешний вид до операции (а, б); после операции через 6 месяцев (в, г).

Fig. 4. The appearance before surgery (a, b); 6 months after surgery (c, d).



Лицевая артерия вместе с ветвями внутренней яремной вены рассечены и подготовлены для наложения микрососудистого анастомоза. Проведено рассечение малоберцовых сосудов и трансплантация подготовленной малоберцовой кости в реципиентное ложе с наложением микрососудистых анастомозов с лицевыми сосудами. Проверена функциональность кровоснабжения трансплантата. Рана послойно ушита. Контроль гемостаза. Результат симметрии и асимметрии оценивался через 6 месяцев после операции (рис. 4).

## Выводы

Идеальная адаптация шаблона для распилов малоберцовой кости имеет ключевое значение для успеха реконструкции.

В каждом сегменте малоберцовой кости необходимо использовать 2 позиционирующих винта для предотвращения ротации фрагментов.

В данном клиническом случае использовался протокол отсроченной дентальной имплантации, тем не менее хотелось бы отметить, что при установке дентальных имплантов в малоберцовую кость необходимо использовать протокол 1 типа архитектоники челюстной кости.

Протокол «Все в один день» в данном клиническом случае создал бы условия чрезмерной титановой нагрузки на реконструированную НЧ с высоким риском дезинтеграции дентальных имплантов.

Линию остеотомии необходимо обильно орошать физиологическим раствором во избежание краевого некроза.

Следует избегать дополнительной деформации предварительного изготовленной реконструктивной пластины, т.к. теряются контрольные точки фиксации, что может привести к слабости макропластины.

Для сокращения времени ишемии, отмоделированный и зафиксированный малоберцовый трансплантат следует сначала адаптировать к стереолитографической модели пострезекционной челюсти, т.к. может быть небольшая коррекция костных сегментов.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Artyushkevich A.S., Yatskevich O.S., Grichanyuk D.A. Planar osteotomy in the treatment of deformities of the lower jaw. *Modern Dentistry* 2011;2:51-52. [Артюшкевич А.С., Яцкевич О.С., Гричанюк Д.А. Плоскостная остеотомия при лечении деформаций нижней челюсти. *Современная стоматология* 2011;2:51-52 (In Russ)].
2. Afanasov M.V., Lopatin A.V., Yasonov S.A., Kosyreva T.F. Methods of eliminating postresection defects in children. *Rus. J. Dent.* 2017;21:1:49-56. Doi: 10.18821/1728-28022017;21(1):49-56. [Афанасов М.В., Лопатин А.В., Ясонов С.А., Косырева Т.Ф. Методы устранения пострезекционных дефектов у детей. *Rus. J. Dent.* 2017;21:1:49-56 (In Russ)]. Doi: 10.18821/1728-28022017;21(1):49-56.
3. Belousov A.E. *Plastic, reconstructive and aesthetic surgery*. St. Petersburg, 1998. 744 p. [Белюсов А.Е. *Пластическая, реконструктивная и эстетическая хирургия*. СПб., 1998. 744 с., Ил. (In Russ)]. ISBN 5-8232-0196-6.
4. Kropotov M.A., Sobolevsky V.A., Dikov Yu. Yu., etc. Reconstruction of the chin of the lower jaw with tumors of the maxillofacial region and oral mucosa. *Zlokachestvennyye opukholi*. 2019;9(2):35-44. [Кропотов М.А., Соболевский В.А., Диков Ю.Ю. и др. Реконструкция подбородочного отдела нижней челюсти при опухолях челюстно-лицевой области и слизистой полости рта. *Злокачественные опухоли*. 2019;9(2):35-44 (In Russ)].
5. Kugushev A. Yu., Lopatin A.V., Yasonov S.A. and others. Fibrotic dysplasia of the maxillofacial region: clinical and radiological analysis of 15 years of experience. *Opukholi golovy i shei*. 2018;8(3):12-20. [Кугушев А.Ю., Лопатин А.В., Ясонов С.А. и др. Фиброзная дисплазия челюстно-лицевой области: клинко-рентгенологический анализ 15-летнего опыта. *Опухоли головы и шеи*. 2018;8(3):12-20 (In Russ)].
6. Markov N.M., Grachev N.S., Babaskina N.V., etc. Dental rehabilitation in the complex treatment of children and adolescents with neoplasms of the maxillofacial region. *Stomatologiya*. 2020;99(6-2):44-62. [Марков Н.М., Грачев Н.С., Бабаскина Н.В. и др. Стоматологическая реабилитация в комплексном лечении детей и подростков с новообразованиями челюстно-лицевой области. *Стоматология*. 2020;99(6-2):44-62 (In Russ)]. Doi: 10.17116/stomat20209906244.
7. Semenov M.G., Golyana S.I., Mikhailov V.V., etc. Reconstruction of the lower jaw using a vascularized bone graft is the main stage of complex rehabilitation of a child with osteoblastoclastoma of the lower jaw. *Ortopediya, travmatologiya i vosstanovitel'naja hirurgiya detskogo vozrasta*. 2021;9(4):455-64. [Семенов М.Г., Голяна С.И., Михайлов В.В. и др. Реконструкция нижней челюсти с использованием васкуляризованного костного трансплантата – основной этап комплексной реабилитации ребенка с остеобластокластомой нижней челюсти. *Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста*. 2021;9(4):455-64 (In Russ)]. Doi: 10.17816/PTORS73184.
8. Bell R.B. Computer planning and intraoperative navigation in craniomaxillofacial surgery. *Oral Maxillofac. Surg. Clin. North Am.* 2010;22(1):135-56.
9. Bianchi B., Bertolini F., Ferrari S., Sesenna E. Maxillary reconstruction using rectus abdominus free flap and bone grafts. *Br. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2006;44:526-30.
10. Cevidanes L.H., Tucker S., Styner M., et al. Three-dimensional surgical simulation. *Am. J. Orthod. Dentofacial Orthop.* 2010;138(3):361-71.
11. Lee Z.H., Avraham T., Monaco C., et al. Optimizing functional outcomes in mandibular condyle reconstruction with the free fibula flap using computer-aided design and manufacturing technology. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 2018;76:1098-106.
12. Lichtenstein L. Polyostotic fibrous dysplasia. *Arch. Surg.* 1938;36:874-98.
13. Futran N.D., Wadsworth J.T., Villaret D., Farwell D.G. Midface reconstruction with the fibula free flap. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2002;128:161-6.
14. Hidalgo D.A., Rekow A. A review of 60 consecutive fibula free flap mandible reconstructions. *Plast. Re-constr. Surg.* 1995;96:585-96. [discussion: 597-602].
15. MacDonald-Jankowski D.S. Fibroosseous lesions of the face and jaws. *Clin. Ra-diol.* 2004;59(1):11-25. Doi: 10.1016/j.crad.2003.07.003. [PMID: 14697371].
16. Patel A., Levine J., Brecht L., et al. Digital technologies in mandibular pathology and reconstruction. *Atlas Oral Maxillofac. Surg. Clin. North Am.* 2012;20:95-106.
17. Ritschl L.M., Mücke T., Fichter A., et al. Functional outcome of CAD/CAM-assisted versus conventional microvascular, fibular free flap reconstruction of the mandible: a retrospective study of 30 cases. *J. Reconstr. Microsurg.* 2017;33(4):281-91. Doi: 10.1055/s-0036-1597823.
18. Sharaf B., Levine J.P., Hirsch D.L., et al. Importance of computer-aided design and manufacturing technology in the multidisciplinary approach to head and neck reconstruction. *J. Craniofac. Surg.* 2010;21(4):1277-80.
19. Speight P.M., Carlos R. Maxillofacial fibroosseous lesions. *Curr. Diagn. Pathol.* 2006;12(1):1-10.
20. Tepper O.M., Sorice S., Hershman G.N., et al. Use of virtual 3-dimensional surgery in post-traumatic craniomaxillofacial reconstruction. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 2011;69(3):733-41.
21. Urken M.L., Roche A.M., Kiplagat K.J., et al. Comprehensive approach to functional palatomaxillary reconstruction using regional and free tissue transfer: Report of reconstructive and prosthodontic outcomes of 140 patients. *Head Neck.* 2018;40:1639-66.

Поступила 10.11.2022

Получены положительные отзывы 20.02.23

Принята в печать 25.09.22

Received 10.13.2023

Positive reviews received 20.02.23

Accepted 10.03.23



**Вклад авторов:** Д.А. Гричанюк — редактирование и написание текста. Д.Ю. Ладутько, А.В. Пекарь — сбор и обработка материала. А.Н. Лецинский — дизайн исследования.

**Authors' contribution:** D.A. Hrychaniuk — editing and writing the text. D.Y. Ladutko, A.V. Pekar — material collection and processing. A.N. Liashchynski — the study design.

#### **Информация об авторах:**

Гричанюк Дмитрий Александрович — к.м.н., доцент, заведующий кафедрой челюстно-лицевой хирургии ГУО Белорусская медицинская академия последипломного образования. Адрес: 220013 Республика Беларусь, Минск, ул. П. Бровки 3, корп. 3; e-mail: dr\_gda@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7823-2157.

Ладутько Дмитрий Юрьевич — заведующий отделением микрососудистой и реконструктивной хирургии ГУ Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии. Адрес: 220045 Республика Беларусь, Минск, ул. Семашко, 8; e-mail: mnpc.htg@mail.ru

Пекарь Андрей Владимирович — врач-хирург отделения микрососудистой и реконструктивной хирургии ГУ Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии. Адрес: 220045 Республика Беларусь, Минск, ул. Семашко, 8; e-mail: mnpc.htg@mail.ru.

Лецинский Александр Николаевич — старший преподаватель кафедры челюстно-лицевой хирургии ГУО Белорусской медицинской академии

последипломного образования. Адрес: 220013 Республика Беларусь, Минск, ул. П. Бровки 3, корп. 3; e-mail: infor2gate@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-4845-0284

#### **Information about the authors:**

Dzmitry A. Hrychaniuk — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Maxillofacial Surgery of the State Educational Institution Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education. Address: 220013 Republic of Belarus, Minsk, 3 P. Brovka str., building 3; e-mail: dr\_gda@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7823-2157.

Dzmitry Yu. Ladutko — Head of the Department of Microvascular and Reconstructive Surgery of the State Institution Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology. Address: 220045 Republic of Belarus, Minsk, 8 Semashko str.; e-mail: mnpc.htg@mail.ru.

Andrey V. Pekar — Surgeon of the Department of Microvascular and Reconstructive Surgery of the State Institution Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology. Address: 220045 Republic of Belarus, Minsk, 8 Semashko str.; e-mail: mnpc.htg@mail.ru.

Alexander N. Liashchynski — Assistant Lecturer of the Department of Maxillofacial Surgery of the Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education. Address: Republic of Belarus, Minsk, 3 P. Brovka str., building 3, 220013, e-mail: infor2gate@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-4845-0284.

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

## Polysinusitis complicated by parapharyngeal abscess and meningitis in a child

A.V. Inkina, V.E. Arevina

M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia  
Contacts: Anna Vasilievna Inkina – e-mail: larynx07@rambler.ru

## Полисинусит, осложненный окологлоточным абсцессом и менингитом у ребенка

А.В. Инкина, В.Е. Аревина

ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия  
Контакты: Инкина Анна Васильевна – e-mail: larynx07@rambler.ru

## 儿童多发性咽炎并发咽旁脓肿和脑膜炎1例

A.V. Inkina, V.E. Arevina

M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia  
通讯作者: Anna Vasilievna Inkina – e-mail: larynx07@rambler.ru

Doi: 10.25792/HN.2023.11.2.52–56

**Background.** Deep infections of the fascial spaces of the neck with subsequent abscess formation represent a formidable disease entity with significant mortality rates due to multiple complications, which include airway obstruction, pharyngeal abscess rupture, empyema, mediastinitis, carotid artery erosion, jugular thrombophlebitis, and cavernous sinus thrombosis. Parapharyngeal abscesses require rapid diagnosis and early treatment, often including surgical drainage to achieve the best outcome. Retropharyngeal abscesses can spread at the level of the nasal, oral, or laryngeal part of the pharynx or involve multiple parts causing corresponding functional disorders (impaired breathing, impaired swallowing, nasality, torticollis).

**Case description.** Male patient M., 6 years old, was admitted to the hospital with complaints of fever up to 38 °C, neck pain, and eyelid edema. He became ill acutely, 5 days before admission, when rhinorrhea, sore throat, cough, and fever up to 40 °C appeared. There was a mild swelling of the upper eyelid on the right with mild hyperemia of the skin. Computed tomography of the head, neck and chest organs with intravenous contrast enhancement revealed an uneven soft tissue induration and swelling of the nasopharyngeal fornix with the presence of a low-density contrast-accumulating structure – an abscess of the deep cervical space and the external base of the skull, sized 23x14x15 mm, and bilateral polysegmental pneumonia. According to clinical and laboratory data: WBC 20.93\*10<sup>9</sup>/l, C-reactive protein 167 mg/l, procalcitonin 7.4 ng/ml, in the CSF analysis, cytosis 402 in 1 µl, neutrophils 27%, lymphocytes 73%. Emergency surgery was performed – videoendoscopic maxillary transthemoidal sphenoidotomy, opening of the nasopharyngeal abscess by transoral access under general anesthesia. The treatment resulted in positive dynamics in the form of the eyelid edema resolution, normalization of the body temperature, blood, and cerebrospinal fluid parameters, as well as resolution of bilateral pneumonia.

**Conclusion.** Parapharyngeal abscesses in children present a diagnostic problem. This observation shows that computed tomography with obligatory contrast enhancement is crucial for the diagnosis of parapharyngeal abscess, and that timely surgical treatment, supplemented by antibiotic therapy, is the main treatment strategy for such patients.

**Key words:** parapharyngeal abscess, retropharyngeal abscess, abscess, retrovisceral space, retropharyngeal space, meningitis

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

**Funding.** There was no funding for this study

**For citation:** Inkina A.V., Arevina V.E. Polysinusitis complicated by parapharyngeal abscess and meningitis in a child. *Head and neck. Russian Journal.* 2023;11(2):52–56

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

**Актуальность.** Глубокие инфекции фасциальных пространств шеи с последующим образованием абсцессов являются грозным заболеванием со значительными показателями смертности из-за их множественных осложнений, к которым относятся обструкция дыхательных путей, прорыв абсцесса в глотку, эмпиема, медиастинит, аррозия сонной артерии, яремный тромбоз и тромбоз кавернозного синуса. Окологлоточный абсцесс осложняется обструкцией дыхательных путей, прорывом абсцесса в глотку, эмпиемой, медиастинитом, аррозией сонной артерии, яремным тромбозом и тромбозом кавернозного синуса.

точные абсцессы требуют быстрой диагностики и раннего лечения, которое часто включает хирургическое дренирование для достижения наилучших результатов. Заглочные абсцессы могут распространяться на уровне носовой, ротовой или гортанной части глотки или захватывать сразу несколько ее отделов, вызывая соответствующие функциональные нарушения (нарушение дыхания, нарушение глотания, гнусавость, кривошея).

**Клинический случай.** Пациент М., 6 лет, поступил в стационар с жалобами на лихорадку до 38 °С, боль в области шеи и отек века. Заболел остро, за 5 дней до поступления, когда появился насморк, боль в горле, кашель и повышение температуры тела до 40 °С. Отмечается мягкий отек верхнего века справа со слабовыраженной гиперемией кожи. Компьютерная томография головы, шеи и органов грудной клетки с внутривенным контрастированием выявила неравномерное уплотнение и отечность мягких тканей свода носоглотки с наличием на этом фоне структуры пониженной плотности, накапливающей контрастный препарат – абсцесс глубоких шейных пространств и наружного основания черепа, размерами 23x14x15 мм. Выявлена двусторонняя полисегментарная пневмония. По клинико-лабораторным данным: повышенное число лейкоцитов 20,93\*10<sup>9</sup>/л, С-реактивный белок 167 мг/л, прокальцитонин 7,4 нг/мл, в ликворограмме цитоз 402 в 1 мкл, нейтрофилы 27%, лимфоциты 73%. По экстренным показаниям проведено хирургическое лечение – видеоэндоскопическая гайморозтомидосфенотомия, вскрытие абсцесса носоглотки в центральной ее части, трансоральным доступом под общей анестезией. На фоне лечения отмечалась положительная динамика в виде исчезновения отека века, нормализации температуры тела, показателей крови и ликвора, а также разрешение двусторонней пневмонии.

**Заключение.** Окологлоточные абсцессы у детей представляют собой диагностическую проблему. Данное наблюдение показывает, что для диагностики парафарингеального абсцесса необходимо проведение компьютерной томографии с обязательным контрастированным усилением. Своевременное хирургическое лечение, дополненное антибактериальной терапией, является основным вариантом лечения таких пациентов.

**Ключевые слова:** окологлоточный абсцесс, заглочный абсцесс, абсцесс, ретровисцеральное пространство, заглочное пространство, менингит

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** Инкина А.В., Аревина В.Е. Полисинусит, осложненный окологлоточным абсцессом и менингитом у ребенка. *Head and neck. Голова и шея. Российский журнал.* 2023;11(2):52–56

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

Исходный текст:出身背景颈部筋膜间隙的深度感染和随后的脓肿形成是一种可怕的疾病，由于多种并发症，包括气道阻塞、咽脓肿破裂、脓胸、纵隔炎、颈动脉侵蚀、颈静脉血栓性静脉炎和海绵窦血栓形成，死亡率很高。咽旁脓肿需要快速诊断和早期治疗，通常包括手术引流以获得最佳结果。咽后脓肿可在咽部的鼻腔、口腔或喉部扩散，或涉及多个部位，导致相应的功能紊乱（呼吸障碍、吞咽障碍、鼻塞、斜颈）。

案例描述。男性患者M，6岁，因发烧高达38°C、颈部疼痛和眼睑水肿而入院。入院前5天，他患上了急性疾病，当时出现了鼻漏、喉咙痛、咳嗽和高达40°C的发烧。右侧上眼睑轻度肿胀，皮肤轻度充血。头部、颈部和胸部器官的计算机断层扫描和静脉造影增强显示，鼻咽穹隆存在不均匀的软组织硬结和肿胀，并存在低密度造影剂积聚结构——颈深间隙和颅底脓肿，大小为23x14x15 mm，以及双侧多节段肺炎。根据临床和实验室数据：在CSF分析中，WBC 20.93\*10<sup>9</sup>/l，C反应蛋白167 mg/l，降钙素原7.4 ng/ml，1μl中有402个胞嘧啶，中性粒细胞27%，淋巴细胞73%。进行了紧急手术——视频内镜下上颌经筛窦蝶窦切开术，在全身麻醉下经口切开鼻咽脓肿。治疗带来了积极的动力，表现为眼睑水肿消退，体温、血液和脑脊液参数正常化，以及双侧肺炎的消退。

结论儿童咽旁脓肿是一个诊断问题。这一观察结果表明，计算机断层扫描和强制性对比增强对咽旁脓肿的诊断至关重要，及时的手术治疗辅以抗生素治疗是此类患者的主要治疗策略。

关键词：咽旁脓肿、咽后脓肿、脓肿、内脏后间隙、咽后间隙、脑膜炎

利益冲突。作者没有利益冲突需要声明。

基金这项研究没有资金

引用: **Inkina A.V., Arevina V.E. Polysinusitis complicated by peripharyngeal abscess and meningitis in a child. Head and neck. Russian Journal.** 2023;11(2):52–56

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

Глубокие инфекции фасциальных пространств шеи с последующим образованием абсцессов являются грозным заболеванием со значительными показателями смертности из-за их множественных осложнений, к которым относятся обструкция дыхательных путей, прорыв абсцесса в глотку, эмпиема, медиастинит, аррозия сонной артерии, яремный тромбоз и тромбоз кавернозного синуса [1–3]. Диагностика воспалительных заболеваний глубоких клетчаточных пространств особенно затруднена, если они возникают у ребенка из-за того, что жалобы и клинические признаки стерты, а физикальное обследование выполнить сложнее. Тем не менее окологлоточные абсцессы требуют быстрой диагностики и раннего лечения, которое часто включает хирургическое дренирование для достижения наилучших результатов [4].

Ретровисцеральное пространство (*spatium retroviscerale*) ограничено сзади предпозвоночной пластинкой фасции, а спереди – глоткой и пищеводом. Верхняя часть ретровисцерального пространства (от основания черепа до VI шейного позвонка) называется окологлоточным, а нижняя – околопищеводным. Гнойное воспаление клетчатки и лимфатических узлов окологлоточного пространства встречается преимущественно в раннем детском возрасте в результате нагноения заглоточных лимфатических узлов, причиной которого является аденоидит или острый тонзиллит. Заглоточные абсцессы могут распространяться на уровне носовой, ротовой или гортанной части глотки или захватывать сразу несколько ее отделов, вызывая соответствующие функциональные нарушения (нарушение дыхания, нарушение глотания, гнусавость, кривошея). Наиболее тревожным дифференциальным диагнозом у пациентов этой группы являются бактериемия и менингит. Смешанные (анаэробные и аэробные) патогены являются наиболее распространенными причинами инфекции, за которыми следуют стрептококки группы А [5, 6]. В нескольких случаях также сообщалось, что *Staphylococcus aureus* является частой причиной развития окологлоточных абсцессов [7].

Образование абсцесса глубоких пространств шеи у детей является тяжелым заболеванием. Попадание продуктов жизнедеятельности микробов в лимфатические коллекторы приводит к возникновению не только иммуногенной, но воспалительной реакции в регионарных лимфатических узлах с дальнейшим их гнойным расплавлением. Обычно абсцессы возникают в результате инфекции верхних дыхательных путей с вовлечением околоносовых пазух и лимфоузлов шеи [8, 9]. Эти инфекции имеют тенденцию к снижению заболеваемости у детей старшего возраста, по-видимому, не только из-за прогрессирующей атрофии лимфатических узлов окологлоточного пространства, но и как возможный результат меньшей частоты инфекций в более старшем возрасте [10].

Заглоточное пространство содержит цепочки лимфатических узлов, дренирующих носоглотку, задние околоносовые пазухи и среднее ухо. Эти лимфоузлы хорошо развиты у маленьких детей и обычно инволюционируют в более старшем возрасте. В половине случаев заглоточного абсцесса пациенты сообщают о предшествующей инфекции верхних дыхательных путей. Инфекции верхних дыхательных путей приводят к гнойному адениту этих заглоточных лимфатических узлов и возможному образованию абсцесса. Точное знание анатомии шейных фасциальных пространств важно для прогнозирования течения инфекционного процесса и планирования хирургического лечения [11].

Дифференциальный диагноз окологлоточного абсцесса следует проводить с туберкулезным спондилитом шейных позвонков и окологлоточными опухолями.

Считается, что половина заглоточных абсцессов связана с предшествующими инфекциями верхних дыхательных путей,

приводящими к заглоточному гнойному лимфадениту и возможному образованию абсцесса [12]. Четверть заглоточных абсцессов связана с заглоточной травмой. Согласно данным, собранным с 2000 по 2009 г., заболеваемость заглоточным абсцессом в последние годы увеличилась [13].

По данным J.M. Coticchia и соавт., у детей младшего возраста наблюдаются нехарактерные проявления глубоких абсцессов глотки, которые очень похожи на признаки и симптомы вирусной инфекции верхних дыхательных путей – повышение температуры тела, кашель и ринорея, что затрудняет постановку точного диагноза.

Компьютерная томография (КТ) является эффективным методом обследования для определения распространенности патологического процесса. Кроме того, можно проследить прогрессирование инфекции от инфильтрации до формирования абсцесса, что позволяет принять своевременное решение о проведении хирургического вмешательства и планировать хирургический доступ [12, 14]. Магнитно-резонансная томография (МРТ) также может эффективно использоваться для диагностики и последующего наблюдения за такими пациентами.

Основными методами лечения являются хирургия, антимикробная терапия, а также контроль проходимости дыхательных путей [11, 15]. В другом исследовании T.T. Huang и соавт. сообщили о 10% частоте трахеостомии у пациентов с глубокими абсцессами шеи [16]. В последнее время хирургическое лечение глубоких абсцессов шеи является предметом споров в медицинских публикациях. Некоторые клиницисты рекомендуют раннее хирургическое дренирование в большинстве или во всех случаях [16, 17], в то время как другие решительно выступают за более консервативное нехирургическое начальное лечение [18–20].

## Клинический случай

В настоящей статье рассматривается редкий случай полисинусита, осложненного абсцессом носоглотки и менингитом, у ребенка с акцентом на хирургический подход. Пациент М., 6 лет, поступил в стационар с жалобами на лихорадку до 38 °С, боль в области шеи и отек века. Заболел остро, за 5 дней до поступления, когда появился насморк, боль в горле, кашель и повышение температуры тела до 40 °С. Получал антибиотикотерапию цефтриаксомом, на фоне чего появился отек века. При осмотре: состояние средней степени тяжести, положение активное, в сознании, контактен, менингеальной симптоматики нет. Артериальное давление 90/62 мм рт.ст., частота дыхательных движений 22 в минуту. Носовое дыхание незначительно затруднено, в полости носа скудное слизисто-гнойное отделяемое, отек слизистой оболочки. Мягкие ткани шеи не изменены, болезненность при поворотах головы. Отмечается мягкий отек верхнего века справа со слабовыраженной гиперемией кожи, экзофтальма нет, небольшое ограничение подвижности правого глазного яблока кверху, фотореакция сохранена, границы диска зрительного нерва четкие (рис. 1) (Fig. 1). Диагностическое дообследование заключалось в КТ головы, шеи и органов грудной клетки с внутривенным контрастированием, при котором выявлено неравномерное уплотнение и отечность мягких тканей свода носоглотки с наличием на этом фоне структуры пониженной плотности, накапливающей контрастный препарат – абсцесс глубоких шейных пространств и наружного основания черепа, размерами 23x14x15 мм, находится центрально и слева, задним контуром прилежит к базилярной части затылочной кости, с наличием эпидуральной эмпиемы вдоль задней поверхности





Рис. 1. Внешний вид пациента М. при поступлении  
Fig. 1. Appearance of patient M. at admission



Рис. 3. Внешний вид пациента М. на третьи сутки после хирургического и консервативного лечения  
Fig. 3. Appearance of patient M. on the third day after surgical and conservative treatment

ската, пневмоцефалии (рис. 2 а,б) (Fig. 2 а, b). В обеих половинах основной пазухи, вдоль стенок задних клеток решетчатого лабиринта выявлено содержимое, в левой верхнечелюстной пазухе минимальное утолщение слизистой оболочки, орбиты без особенностей, двусторонняя полисегментарная пневмония. Анализы крови выявили повышенное число лейкоцитов в среднем  $20,93 \cdot 10^9/\text{л}$ , уровни С-реактивного белка до 167 мг/л, прокальцитонина до 7,4 нг/мл, а также анемию (гемоглобин 80 г/л). Кроме того, в ликворограмме цитоз 402 в 1 мкл, нейтрофилы 27%, лимфоциты 73%.

При поступлении пациенту была назначена внутривенная антибактериальная терапия, которая за все время нахождения ребенка в стационаре была согласована и скорректирована клиническим фармакологом: цефтриаксон 1000 мг 2 раза в сутки 5 дней, ванкомицин 200 мг 4 раза в сутки внутривенно (в/в) 3 дня, меропенем 800 мг 3 раза в сутки в/в 12 дней и линезолид 200 мг 3 раза в сутки в/в 10 дней. По экстренным показаниям проведено хирургическое лечение – видеоэндоскопическая гайморэтомидосфеномия, при которой в пазухах обнаружена утолщенная слизистая оболочка, при вскрытии клеток решетчатого лабиринта и клиновидной пазухи, получено гнойное отделяемое, а также вскрытие абсцесса носоглотки в ее центральной части трансоральным доступом под общей анестезией. Эндоназальное эндоскопическое вскрытие орбиты не проводилось, ввиду отсутствия патологического содержимого по данным КТ. Для доступа к абсцессу основания черепа предварительно проведена аденотомия, затем микрохирургическими ножницами под контролем эндоскопа вскрыта полость абсцесса, получено около 4 мл гнойного экссудата. В посеве из носоглотки и полости абсцесса обнаружены *Neisseria flavax* $10^2$ , *Staphylococcus epidermidis* $10^2$ , *Streptococcus* sp. *Viridans*  $10^2$ , в посеве крови роста нет. Гистологическое заключение: гнойно-продуктивное воспаление и гиперплазированная лимфоидная ткань.

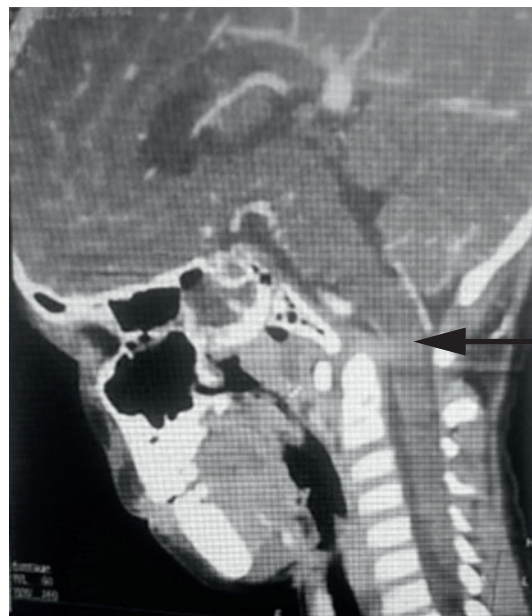


Рис. 2а. КТ органов головы и шеи, абсцесс носоглотки (указан стрелкой)

Fig. 2a. Head and neck CT, nasopharyngeal abscess (indicated by the arrow)

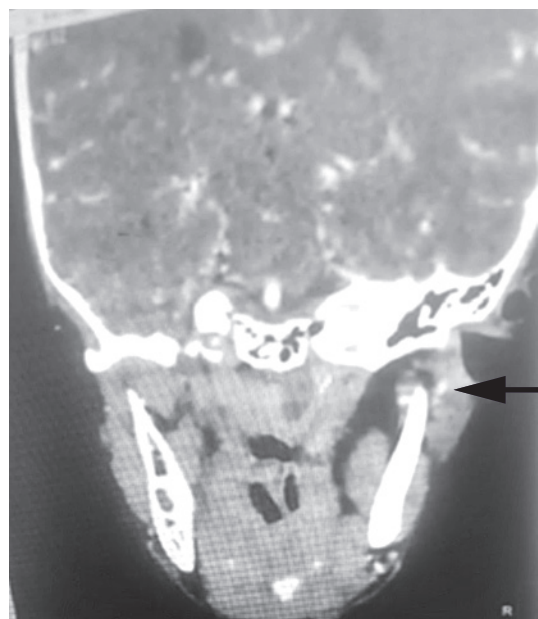


Рис. 2б. КТ органов головы и шеи, абсцесс носоглотки (указан стрелкой)

Fig. 2b. Head and neck CT, nasopharyngeal abscess (indicated by the arrow)

На фоне лечения отмечалась положительная динамика в виде исчезновения отека века, нормализации температуры тела, показателей крови и ликвора, а также разрешение двусторонней пневмонии (рис. 3) (Fig. 3). Пациент был выписан на 14-е сутки нахождения в стационаре. Поражение околоносовых пазух с развитием реактивного отека мягких тканей орбиты с одновременным появлением двусторонней полисегментарной пневмонии, абсцесса глубоких пространств шеи и наружного основания чере-

па с наличием небольшой эпидуральной эмпиемы вдоль задней поверхности ската наводит на мысль о септической эмболии.

## Заключение

Окологлоточные абсцессы у детей представляют собой диагностическую проблему, требующую высокой степени настороженности со стороны врача. Данное наблюдение показывает, что для диагностики парафарингеального абсцесса необходимо проведение КТ с обязательным контрастированным усилением, а своевременное хирургическое лечение, дополненное антибактериальной терапией, является основным вариантом лечения таких пациентов.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Herzon F.S., Martin A.D. Medical and surgical treatment of peritonsillar, retropharyngeal, and parapharyngeal abscesses. *Curr. Infect. Dis. Rep.* 2006;8(3):196–202.
- Sethi D.S., Stanley R.E. Deep neck abscesses – changing trends. *J. Laryngol. Otol.* 1994;108(2):138–43.
- Broughton R.A. Nonsurgical management of deep neck infections in children. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1992;11(1):14–8.
- Marques P.M., Spratley J.E., Leal L.M., et al. Parapharyngeal abscess in children – five year retrospective study. *Braz. J. Otorhinolaryngol.* 2009;75(6):826–30.
- Chang L., et al. Deep neck infections in different age groups of children. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2010;3(1):47–52.
- Dudas R., Sterwint J.R. Retropharyngeal abscess. *Pediatr. Rev.* 2006;27(6):45–6.
- Page N.C., Bauer E.M., Lieu J.E. Clinical features and treatment of retropharyngeal abscess in children. *Otolaryngol. Head and Neck Surg.* 2008;138(3):300–6.
- Barratt G.E., Koopmann Jr C.F., Coulthard S.W. Retropharyngeal abscess – a ten-year experience. *Laryngoscope.* 1984;94(4):455–63.
- Thompson J.W., Reddk P., Cohen S.R. Retropharyngeal abscess in children: a retrospective and historical analysis. *Laryngoscope.* 1988;98(6):589–92.
- Coticchia J.M., et al. Age-, site-, and time-specific differences in pediatric deep neck abscesses. *Arch. Otolaryngol.–Head & Neck Surg.* 2004;130(2):201–7.
- Bulyanko S.A., Denisova O.A., Soldatsky Y.L., etc. Observation of two isolated parapharyngeal abscesses in one child. *Vestnik otorinolaringologii.* 2018;83(6):44–45. [Булышко С.А., Денисова О.А., Солдатский Ю.Л. и др. Наблюдение двух изолированных парафарингеальных абсцессов у одного ребенка. *Вестник оториноларингологии.* 2018;83(6):44–45 (In Russ.)].
- Borisenko G.N. The frequency and structure of inflammatory diseases of the paranasal sinuses in children according to the data of emergency ENT treatment. *Rossijskaja rinologija.* 2018;26(1):15–17. [Борисенко Г.Н. Частота и структура воспалительных заболеваний околоносовых пазух у детей по данным обращаемости за неотложной ЛОР-помощью. *Российская ринология.* 2018;26(1):15–17 (In Russ.)].
- Angajala V., Hur K., Jacobson L., Hochstim C. Geographic health disparities in the Los Angeles pediatric neck abscess population. *Int J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2018;113:134–9.
- Gidley P.W., Ghorayeb B.Y., Stierberg C.M. Contemporary management of deep neck space infections. *Otolaryngol. – Head and Neck Surg.* 1997;116(1):16–22.
- Herzon F.S., Martin A.D. Medical and surgical treatment of peritonsillar, retropharyngeal, and parapharyngeal abscesses. *Curr. Infect. Dis. Rep.* 2006;8(3):196–202.
- Parhiscar A., Har-El G. Deep neck abscess: a retrospective review of 210 cases. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 2001;110(1):1051–4.
- Huang T.T., Liu T.C., Chen P.R., et al. Deep neck infection: Analysis of 185 cases. *Head Neck.* 2004;26:854–86.
- Sichel J.Y., Dano I., Hocwald E., et al. Non-surgical management of parapharyngeal space infections: a prospective study. *Laryngoscope.* 2002;112:906–10.
- McClay J.E., Murray A.D., Booth T. Intravenous antibiotic therapy for deep neck abscesses defined by computed tomography. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2003;129:1207–12.
- Al-Sabah B., Bin Sallen H., Hagr A., et al. Retropharyngeal abscess in children: 10-year study. *J. Otolaryngol.* 2004;33:352–5.

Поступила 31.07.2022

Получены положительные рецензии 30.08.22

Принята в печать 15.09.22

Received 30.08.22

Positive reviews received 06.12.22

Accepted 15.09.22

**Вклад авторов:** А.В. Инкина, В.Е. Аревина – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала. А.В. Инкина – написание текста, редактирование.

**Contribution of the authors:** A.V. Inkina, V.E. Arevina – research concept and design, collection and processing of the material. A.V. Inkina – text writing, editing.

### Информация об авторах:

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

Аревина Виктория Евгеньевна – младший научный сотрудник отделения оториноларингологии ГБУЗ МО МОННИКИ им. М.Ф. Владимирского. Адрес: 129110 Москва, ул. Щепкина 61/2; e-mail: vik.dyatlova21@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-5889-7883.

### Information about the authors:

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

Viktoria Evgenyevna Arevina – Junior Researcher of the Department of Otorhinolaryngology, M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research and Clinical Institute. Address: 61/2 Schepkina St., Moscow 129110; e-mail: vik.dyatlova21@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-5889-7883.

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

## Evolution of craniostosis treatment methods

D.A. Reshchikov

Russian Children's Clinical Hospital of the FSAEI HE Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia  
Contacts: Reshchikov Dmitry Alexandrovich – e-mail: reshchikovdm@gmail.com

## Эволюция методов лечения краниосиностозов

Д.А. Рещиков

Российская детская клиническая больница ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.Н. Пирогова, Москва, Россия  
Контакты: Рещиков Дмитрий Александрович – e-mail: reshchikovdm@gmail.com

## 颅缝闭合术治疗方法的演变

D.A. Reshchikov

Russian Children's Clinical Hospital of the FSAEI HE Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia  
通讯作者: Reshchikov Dmitry Alexandrovich: reshchikovdm@gmail.com

**Doi: 10.25792/HN.2023.11.2.57-64**

Various skull deformities have long been known to mankind. The first descriptions of such conditions date back to antiquity and were provided by Gallen and Hippocrates. By the 16th century, an understanding of the role of the cranial suture had developed among anatomists. However, it was only at the end of the 19th century that S.T. von Semmering became the first to move from a simple description of cases to the application of scientific principles to study abnormal growth of the skull. He recognized the importance of cranial sutures in the growth of the skull and the consequences of their premature closure within our current understanding of craniostosis and the subsequent treatment. Later, in 1851, R. Virchow published a landmark article in the history of the study of craniostosis, in which he described the fundamental rules for the growth of the skull when sutures are affected, which are called Virchow's law. This rule has become a fundamental principle in understanding the processes of craniostosis. For the first time, the results of surgical treatment of craniostosis were published at the end of the 19th century by O.M. Lannelongue in 1890 and L.C. Lane in 1892, linear craniectomy was performed in the area of the affected suture. However, their attempts were unsuccessful. Subsequently, a neurosurgical approach was used in the treatment of craniostosis, consisting in excision of the affected sutures, and materials were searched for to prevent their repeated fusion. In the 70s of the XX century, P. Tissier revolutionized the concept of treatment of this pathology by scientifically substantiating and successfully applying the tactics of craniofacial modeling. The improvement in diagnostic methods, studying the pathogenesis of craniostosis and the morphological and functional changes of the skull and brain resulted in the emergence of the earliest possible treatment concept. The improvements in minimally invasive surgery techniques and the development of surgical technologies and techniques made it possible to correct craniostoses using endoscopy followed by orthotic therapy. The treatment is also carried out with the use of distraction devices, based on the method of compression-distraction osteosynthesis proposed by G.A. Ilizarov.

**Conclusion.** Assessing the global experience in the treatment of craniostoses, we can say that the evolution of craniostosis surgery techniques is evolving towards shorter operative times, minimally invasive interventions, minimized blood loss, reduced hospital stay, reduced perioperative risks and complications, such as infection, postoperative liquorrhea, dura mater sinus damage, perioperative brain injury. However, there is quite a significant number of patients older than 2 years of age having nonsyndromic craniostoses. Studying the peculiarities of the course of the disease at this age, the possibility of using the same diagnostic and surgical techniques as in young children and evaluating the effectiveness of the existing surgical techniques is an important objective to develop adequate management strategy for these patients, which will improve their social status and quality of life.

**Key words:** nonsyndromic craniostosis, sagittal craniostosis, scaphocephaly, craniofacial surgery, surgical treatment of craniostoses

**Conflicts of interest.** The author have no conflicts of interest to declare.

**Funding.** There was no funding for this study

**For citation: Reshchikov D.A. Evolution of craniostosis treatment methods. Head and neck. Russian Journal. 2023;11(2):57-64**

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



Человечеству давно были известны различные деформации черепа. Первые описания таких состояний датируются эпохой античности и были описаны Галленом и Гиппократом. К XVI веку среди анатомов происходит понимание роли черепного шва. Однако только в конце XIX века фон С.Т. Земмеринг стал первым, кто перешел от простого описания случаев к применению научных принципов для изучения ненормального роста черепа. Он признал важность черепных швов в росте черепа и последствия их преждевременного закрытия в нашем сегодняшнем понимании краниосиностозов и последующего лечения. Чуть позже, в 1851 г. Р. Вирхов опубликовал знаковую статью в истории изучения краниосиностозов, в которой он описал фундаментальные правила роста черепа при поражении швов, которые называются законом Вирхова. Это правило стало основополагающим принципом в понимании процессов краниосиностозирования. Впервые результаты хирургического лечения краниосиностозов были опубликованы в конце XIX века О.М. Lannelongue в 1890 г. и L.C. Lane в 1892 г. выполняли линейную краниэктомию в области пораженного шва. Однако их попытки оказались неудачными. В последующем в лечении краниосиностозов использовался нейрохирургический подход, заключающийся в иссечении пораженных швов, и проводился поиск материалов для предотвращения их повторного сращения. В 70-х гг. XX века П. Тиссье произвел переворот в концепции лечения данной патологии, научно обосновав и успешно применив тактику краниофациального моделирования. В результате усовершенствования методик диагностики краниосиностозов, изучения их патогенеза и возникающих морфологических и функциональных изменений со стороны черепа и головного мозга сформировалась концепция о необходимости как можно более раннего лечения. Совершенствование методик малоинвазивной хирургии и развитие хирургических технологий и техники дало возможность проведения коррекции краниосиностозов с применением эндоскопической техники с последующим использованием ортотической терапии. Также проводится лечение с применением дистракционных аппаратов, основываясь на методе компрессионно-дистракционного остеосинтеза, предложенном Г.А. Иллизаровым.

**Заключение.** Оценивая мировой опыт в лечении краниосиностозов, можно сказать, что эволюция методов хирургии краниосиностозов развивается по пути снижения операционного времени, малоинвазивности вмешательства, минимизацией кровопотери, снижения времени пребывания в стационаре, уменьшения периоперационных рисков и осложнений, таких как инфицирование, послеоперационная ликворея, ранение синусов твердой мозговой оболочки, периоперационной травмы мозга. Однако существует довольно значительное число пациентов с несиндромальными краниосиностозами старше 2-летнего возраста. Изучение особенностей течения заболевания в этом возрасте, возможностей применения тех же методов диагностики и хирургической интервенции, как и для детей младшей возрастной группы, оценка эффективности существующих операционных методологий, является важной задачей, позволяющей разработать адекватную тактику в отношении этих пациентов, что позволит повысить их социальный статус и качество жизни.

**Ключевые слова:** несиндромальные краниосиностозы, сагиттальный краниосиностоз, скафоцефалия, краниофациальная хирургия, хирургическое лечение краниосиностозов

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** Решиков Д.А. Эволюция методов лечения краниосиностозов. *Head and neck. Голова и шея. Российский журнал.* 2023;11(2):57–64

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

人类早就知道各种颅骨畸形。对这种情况的第一次描述可以追溯到古代，由加伦和希波克拉底提供。到16世纪，解剖学家对颅骨缝合线的作用有了一定的了解。然而，直到19世纪末，S.T.von Semmering才成为第一个从简单的病例描述转向应用科学原理研究头骨异常生长的人。他认识到颅骨缝合线在颅骨生长中的重要性，以及在我们目前对颅缝闭合和后续治疗的理解范围内过早闭合的后果。后来，在1851年，R.Virchow发表了一篇在颅缝闭合研究史上具有里程碑意义的文章，他在文章中描述了当缝合线受到影响时头骨生长的基本规则，这被称为Virchow定律。这一规律已成为理解颅缝闭合过程的基本原则。19世纪末，O.M.Lannelongue于1890年和L.C.Lane于1892年首次发表了开颅手术治疗结果，在受影响的缝合线区域进行了线性颅骨切除术。然而，他们的尝试没有成功。随后，一种神经外科方法被用于治疗颅缝闭合，包括切除受影响的缝合线，并寻找材料以防止其重复融合。在二十世纪七十年代，P.Tissier通过科学证实并成功应用颅面建模策略，彻底改变了这种病理的治疗概念。诊断方法的改进，对颅缝闭合的发病机制以及颅骨和大脑的形态学和功能变化的研究，导致了最早可能的治疗概念的出现。微创手术技术的改进以及手术技术和技术的发展使使用内窥镜和矫正术矫正颅缝闭合成为可能。根据G.A.Illizarov提出的压缩-牵张接骨方法，也使用牵张装置进行治疗。

结论：评估全球颅缝闭合术治疗经验，我们可以说，颅缝闭合手术技术的发展正在朝着缩短手术时间、微创干



предельно, максимально уменьшить количество кровопотери, сократить время пребывания в стационаре, снизить риск осложнений и направления развития, такие как инфекция, послеоперационная ликворея, повреждение твердой мозговой оболочки, повреждение нервов. Однако, у значительного количества пациентов старше 2 лет выявлены не синдромальные формы краниосиностоза. Исследование особенностей течения заболевания в этом возрасте, возможность применения диагностических и хирургических методов, оценка эффективности существующих хирургических методов, являются важными задачами, которые должны быть поставлены перед исследователями. Это позволит повысить социальный статус и качество жизни пациентов.

**Ключевые слова:** не синдромальный краниосиностоз, краниосиностоз, краниоцефалия, краниофациальная хирургия, краниосиностоз, краниоцефалия, краниофациальная хирургия, краниосиностоз, краниоцефалия, краниофациальная хирургия.

**Конфликт интересов.** Автор не имеет конфликта интересов, требующего раскрытия.

**Финансирование:** Исследование не финансировалось.

**Цитирование:** Reshchikov D.A. Evolution of craniostenosis treatment methods. *Head and neck. Russian Journal.* 2023;11(2):57–64

Автор несет ответственность за оригинальность данных, а также за возможность использования таблиц, рисунков, фотографий.

## Введение

Неправильная форма головы является довольно частой причиной обращения родителей к нейрохирургу или к краниофациальному хирургу, и в большинстве случаев эти обращения связаны с наличием у ребенка той или иной формы краниосиностоза. На сегодняшний день описаны различные виды деформации черепа, и они занимают 3-е место среди других врожденных пороков развития, причем, около 30% из них связаны с преждевременным закрытием черепных швов. Краниосиностоз – это преждевременное зарастание одного или нескольких швов черепа, приводящее к формированию характерной его деформации. В запущенных случаях заболевания развивается краниостеноз – неспецифическое повреждение головного мозга, возникающее вследствие недостаточного расширения полости черепа в период наиболее активного роста мозга [1]. На сегодняшний день эти два понятия четко разделены.

## История

Различные врожденные деформации черепа существовали веками и были хорошо известны еще в эпоху античности. Так, Гомер в «Иллиаде» описывал человека, который имел вытянутый вверх череп [2]. Также различные деформации черепа были описаны античным исследователем Галленом, а несколько ранее Гиппократом высказано предположение, что причиной деформации черепа является патология швов [3, 4]. К XIV веку среди анатомов происходит понимание роли черепного шва, документируется большое число деформаций черепа, описываются состояния, возникающие при преждевременном закрытии того или иного черепного шва: M. Hundt [5], J. Dryander [6] описал различные варианты преждевременного закрытия сагитального шва, G.A. Croce [7] и A. Vesalius [8] представили описание случаев деформации черепа по типу окцицефалии и брахицефалии. Однако в 1790 г. S.T. фон Семмеринг [9] стал первым, кто перешел от простого описания случаев к применению научных принципов для изучения ненормального роста черепа. Он признал важность черепных швов в росте черепа и последствия их преждевременного закрытия в нашем современном понимании краниосиностозов и последующего лечения [10, 11]. В своих работах S.T. фон Семмеринг стремился не только описать первичный дефект и косметические изменения, но и выявить вторичное, глобальное изменение формы черепа. Его целью было разработать объединяющую механистическую теорию, описывающую патогенез с четким намерением разработать лечение. Вскоре после S.T. фон

Семмеринга, AW. Otto [12] на основе его наблюдения на людях и животных предположил, что следствием преждевременного сращения швов становится компенсаторное расширение черепа по другой траектории, что явилось первым всеобъемлющим объяснением выявляемых отклонений. В 1851 г. R. Virchow опубликовал знаковую статью в истории изучения краниосиностозов, в которой он описал фундаментальные правила роста черепа при поражении швов, которые называются законом Вирхова [13]. Закон Вирхова гласил, что наблюдаемые деформации черепа происходят в результате ограничения роста черепа в плоскости, перпендикулярной стенозированной шву, а в плоскости, параллельной пораженному шву, продолжается его компенсаторный рост, вызывая нарушение нормального роста мозга. Это правило стало основополагающим принципом в понимании процессов краниосиностозирования. R. Virchow первоначально описал это расстройство в 1851 г. как краниостеноз, т.е. суженный череп, но H.R. Sear [14] убедил его вместо этого назвать эту патологию краниосиностоз, указывая на то, что в данном случае имеется возможность более точно указать на пораженный шов. Открытие R. Вирхова было значительным и первые хирургические вмешательства были основаны непосредственно на его наблюдениях и принципах. К началу XX века краниосиностоз был признан учеными одним из компонентов комплексных синдромальных деформаций. Особенно следует выделить работы E. Apert [15] в 1906 г. и O. Crouzon [16] в 1912 г., чьи имена названы две, пожалуй самые известные синдромальные деформации, которых всего на сегодняшний день насчитывается более 60 и которые объединены в группу акроцефалосиндактилий, т.к. наряду с краниосиностозом наблюдаются синдактилии той или иной степени выраженности. Исследователями проводились работы, направленные на изучения патогенеза краниосиностозов. Один из них – R. Virchow, придерживался мнения, что поражение черепного шва свода черепа первично и вызывает соответствующую деформацию основания черепа, другой – M.L. Moss, что первичная аномалия развития основания черепа приводит к нарушению роста в этой области и вследствие сдавления твердой мозговой оболочки и воздействия на швы свода черепа обуславливает вторичное изменение формы черепа. Существует и третья группа ученых, которые выдвигали гипотезу о одновременном поражении как швов основания, так и свода черепа [17]. При этом в экспериментальных работах на животных было убедительно доказано, что причиной возникновения деформации черепа, безусловно, являются пораженные швы [18].

К концу 1800-х гг. понимание роли черепных швов и последствий их преждевременного сращения росло, но хирургического



в дальнейшем основным хирургическим доступом к верхней зоне лица и глазницам через основание черепа. В последующем были предложены различные методики ремоделирования верхнеглазничных краев и лобной кости, направленные на создание условий нормального роста головного мозга и устранение деформации. Что касается несиндромальных изолированных краниосиностозов, то фронтоорбитальное выдвижение используется у детей с метопическим и коронарным синостозом. В результате выдвижения вперед лобной кости и верхнего края орбит происходит увеличение объема передней черепной ямки, моделирование лба, орбит, устраняется связанное с этим битемпоральное сужение. В случае уникоронарного синостоза выполняется одностороннее фронтоорбитальное выдвижение с фиксацией на неизменной стороне. Для расширения внутричерепного объема и нормализации формы черепа тотальная, субтотальная и задняя реконструкция черепа применяются у пациентов с сагиттальным и лямбдовидным синостозом. В этом случае происходит выкраивание теменно-затылочного костного лоскута с захватом затылочного бугра и дальнейшим его формованием с целью нормализации криватуры черепа. Также проводятся линейные краниотомии теменных костей с отслаиванием их от твердой мозговой оболочки и дальнейшая фиксация фрагментов в нужном положении. Также нашла применение малоинвазивная методика лечения краниосиностозов при помощи металлических пластин с памятью формы (spring-assisted strip craniectomy). Данный вид операции был предложен С.Г. Lauritzen в 1997 г. [40, 41]. Техника операции заключается в проведении линий краниотомии, затем в перпендикулярном направлении поднадкостнично устанавливаются металлические пластины с памятью формы, которые, приобретая с течением времени первоначальную форму, осуществляют за собой тракцию сформированных костных фрагментов, тем самым изменяя форму черепа [42]. Через 8–12 недель пациенту требуется повторная операция по удалению пластин. Данный вид лечения, согласно литературным данным, проводится у детей в возрасте от 2,5 до 8 месяцев. Однако эта методология имеет свои недостатки: довольно часто отмечается прорезывание металлических пластин через кожу, что требует срочного их удаления, не достигнув конечного результата. В итоге требуется повторная операция. Также не всегда достигаются оптимальные косметические результаты.

## Эндоскопические методы

В результате усовершенствования методик диагностики краниосиностозов, изучения их патогенеза и возникающих морфологических и функциональных изменений со стороны черепа и головного мозга сформировалась концепция о необходимости как можно более раннего лечения [43]. Накопленный клинический опыт и данные научных исследований позволили сделать вывод, что ранняя хирургическая коррекция несиндромальных краниосиностозов в подавляющем большинстве случаев предотвращает развитие тяжелых деформаций черепа и других осложнений, что имеет важные социальные последствия [44, 45].

Совершенствование методик малоинвазивной хирургии и развитие хирургических технологий и техники дало возможность проведения коррекции краниосиностозов с применением эндоскопической техники с последующим использованием ортотической терапии. Впервые в мире F. Vicari применил эндоскоп для линейной краниоэктомии у пациента со скафоцефалией [46]. В 1998 г. D.F. Jimenez и С.М. Вагоне провели лечение 4 детей в

возрасте от 2 недель до 3 месяцев с сагиттальным краниосиностозом, применяя эндоскопическую технику [47]. В своей работе они опирались на 3 основных принципа: проведение хирургической коррекции в раннем возрасте, быстрорастущий мозг может вызвать расширение черепа с приведением его в нормальную форму [48], для предотвращения повторных деформаций использование ортотического шлема [49]. Данная методика позволила минимально инвазивно устранить проявления краниосиностоза. Через небольшие разрезы кожи проводится удаление пораженного шва. В последующем используется ортотическая терапия при помощи специальных шлемов для достижения оптимального косметического результата. Положительными моментами также стали снижение кровопотери, связанные с традиционной реконструкцией, уменьшение разрезов, времени операции, продолжительности пребывания в больнице. При проведении операции они использовали стандартный ригидный эндоскоп, ножницы, костные кусачки. Сегодня данная методика активно применяется в мире. Однако несмотря на имеющиеся положительные моменты данная методика имеет и свои недостатки. Зачастую сохраняются довольно обширные костные дефекты, оптимальный результат достигается при проведении лечения у детей младшего возраста.

## Ортотическая терапия черепа при краниосиностозах (helmet-therapy)

В 1979 г. для изменения формы черепа у пациентов с позиционными деформациями черепа начали применяться специальные корригирующие устройства. В основу обоснования их применения было положено утверждение, что при давлении быстро растущего головного мозга о плоскую поверхность костей черепа происходит сглаживание этого участка черепа, соответственно давление растущего головного мозга на кость, которая находится на вогнутой поверхности, можно использовать для придания округлой формы черепу. Это устройство известно как «пассивный моделирующий шлем». Успешным и завершённым лечение считалось, когда форма головы совпадала с формой шлема. В процессе совершенствования конструкции было предложено новое устройство, которое известно как система динамических створок, которое позволяло оказывать компрессионное воздействие только на область деформации, оставляя возможности для роста соседних областей без индуцированной коррекции [50]. J.A. Persing стал первым, кто в 1986 г. при проведении открытой коррекции краниосиностоза впервые использовал послеоперационную терапию моделирующими шлемами. В его работе был показан положительный опыт helmet-терапии в дополнение к хирургическому лечению.

В настоящее время эффективность использования ортезов доказана в многочисленных клинических исследованиях, где продемонстрированы и статистически доказаны улучшения различных краинометрических показателей, коррекция черепно-лицевой асимметрии. Так, в 1995 г. E.F. Joganic и соавт. опубликовали работу, в которой на примере 62 случаев хирургического лечения различных краниосиностозов с применением моделирующих шлемов сделали вывод о том, что есть ряд преимуществ, связанных с использованием таких устройств после операции и предоперационного планирования [51]. В 2002 г. K. Seymour-Dempsey и соавт. провели сравнительный анализ 21 операции по поводу скафоцефалии: у 15 детей в этом исследовании были использованы ортезы, у 6 – не были. Исследование показало уменьшение черепно-лицевой асимметрии в обеих группах,



однако группа, в которой применялись ортезы, продемонстрировала лучшие результаты [52]. В 2001 г. J.K. Pomatto и соавт. успешно использовали ортотическую коррекцию моделирующими шлемами в совокупности с эндоскопическими методиками коррекции скафоцефалии, что послужило основанием к совместному использованию этих методик при различных других формах несиндромальных краниосиностозов. D.F. Jimenez и соавт. в своих работах выделяют 3 этапа ношения шлема: 1-й этап – 1–2 месяца для достижения нормальной формы головы, 2-й этап – 3–6 месяцев для закрепления достигнутого результата, 3-й этап – 6–12 месяцев для поддержания нормоцефалии. В возрасте 1 года helmet-терапия прекращается [53].

Также в течении последних 8 лет ряд хирургов используют методику ортотической коррекции формы черепа при краниосиностозах без хирургического этапа в том случае, когда родители отказываются от предложенной операции [54]. Однако helmet-терапия не может быть использована у детей старше 1 года или в тех случаях, когда имеются сопутствующие заболевания кожи.

### Применение методики дистракционного остеогенеза в лечении краниосиностозов

Первые опыты дистракционного остеосинтеза с применением дозированной тяги на костные фрагменты и окружающие их мягкие ткани не принесли желаемых результатов, что было, главным образом, связано с отсутствием стабильной фиксации между костными фрагментами во время дистракции и несовершенством конструкций аппаратов, отсутствием понятий о скорости и дробности дистракции. Но предложенный в последствии Илизаровым Г.А. метод компрессионно-дистракционного остеосинтеза совершил революцию в медицине. В 1951 году им был заявлен «способ сращения костей при

переломах и аппарат для осуществления данного способа». Г.А. Илизаров вывел биомеханические константы, с помощью которых появилась возможность значительно приблизить процессы репаративной регенерации к физиологическим процессам во время роста тканей. Используя методы компрессионного и дистракционного остеосинтеза, травматологи-ортопеды научились увеличивать длину конечности, моделировать форму, утолщать кость, а также полностью восстанавливать форму и функцию органов опорно-двигательного аппарата [55]

В основе процессов, происходящих во время дистракционного остеосинтеза лежит феномен «напряжения растяжения» соединительно-тканного регенерата, который формируется в первые 7–10 дней после кортикотомии или остеотомии. Закон «напряжения растяжения» во время дистракции приводит к росту всех окружающих кость тканей: мышц, сухожилий, сосудов, апоневрозов. Оптимальные механические и биологические условия, необходимые для формирования костного сращения и восстановления функции в полном объеме, возможны только при стабильной фиксации сращиваемых отделов костей, бережном отношении к остеогенным тканям, хорошим кровоснабжением и сохранении функции конечности (56).

В последующем методика компрессионно-дистракционного остеогенеза для лечения заболеваний черепно-челюстно-лицевой области была успешно применена в 1992 году McCarthy при патологии нижней челюсти [57]. Позже, в 1998 году, Sugawara применил эту методику для увеличения объема черепа у больных с синдромом Крузона, а через некоторое время провел успешную серию операций у пациентов со скафоцефалией [58]. С течением времени данные методики прочно заняли

свое место в лечении краниосиностозов. После проведения линий краниотомии в перпендикулярном направлении устанавливаются дистракционные аппараты. В последующем осуществляется градуированная дистракция костных фрагментов до достижения оптимального результата. Данная методика может быть использована как для фронто-орбитального выдвижения, теменно-затылочного выдвижения, так и для увеличения бипариетального размера черепа [59]. Однако, наряду с преимуществами перед одномоментной открытой операцией – малоинвазивность, снижения риска возникновения массивной кровопотери, уменьшение операционного времени – имеются и недостатки: необходимость в проведении нескольких операций, возникновение гнойных поражений кожи волосистой части головы в месте установленного дистрактора, возможность миграции дистрактора, увеличение продолжительности госпитализации [60].

Подводя итоги, можно сказать, что эволюция методов хирургии краниосиностозов развивается по пути снижения операционного времени, малоинвазивности вмешательства, минимизацией кровопотери, снижения времени пребывания в стационаре, уменьшения периоперационных рисков и осложнений, таких как инфицирование, послеоперационная ликворея, ранение синусов твердой мозговой оболочки, периоперационной травмы мозга.

Так же определены оптимальные возрастные рамки для проведения хирургии – преимущественно это дети первого года, а еще лучше первого полугодия жизни. В этом случае значительно уменьшается негативное воздействие повышенного давления на стремительно развивающийся мозг ребенка, возникают условия для дальнейшего нормального его развития, что снижает частоту и степень возникающих неврологических и когнитивных нарушений.

Но, несмотря на прилагаемые усилия в информационном плане, на сегодняшний день в нашей стране существует довольно большая группа детей с несиндромальными краниосиностозами в возрасте старше 2 лет, которым по тем или иным причинам хирургическая коррекция во время проведения не была. Возраст этих пациентов, длительность течения заболевания, попытки их социальной адаптации при наличии косметических дефектов, минимальные проявления, в большинстве случаев, явлений краниостеноза позволяют выделить их в отдельную группу. Изучение особенностей течения заболевания в этом возрасте, возможностей применения тех же методов диагностики и хирургической интервенции как и для детей младшей возрастной группы, оценка эффективности существующих операционных методологий, является важной задачей, позволяющей разработать адекватную тактику в отношении этих пациентов, что позволит повысить их социальный статус и качество жизни.

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Lopatin A.V., Yasonov S.A. The importance of early diagnosis of congenital deformities of the skull in children. *Praktika pediatria*. 2007. pp. 48–50. Russian [Лопатин А.В., Ясонов С.А. Важность ранней диагностики врожденных деформаций черепа у детей. *Практика педиатра*. 2007. С. 48–50 (In Russ)].
2. Guimarães-Ferreira J., Miguéns J., Lauritzen C. Advances in craniostylosis research and management. *Adv. Tech. Stand. Neurosurg.* 2004;29:23–83. Doi: 10.1007/978-3-7091-0558-0\_2. [PMID: 15035336].
3. Cohen M.M., Pruzansky S. *Craniosynostosis: Diagnosis, Evaluation, and Management*. New York: Raven Press, 1986. Doi: 10.3171/2010.9.FOCUS10204.



4. Tindall G.T., Cooper P.R., Barrow D.L. *The Practice of Neurosurgery*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996. 3495 p. Doi: 10.1007/978-0-387-68113-9\_107.
5. Hundt M. *Antrologium de Hominis Dignitate*. Leipzig, 1501.
6. Dryander J. *Anatomie Capitis Humani*. Marburg, 1537. [unverified].
7. della Croce G.A. *Cirugia Universale e Perfetta*. Venetia: Ziletti, 1583.
8. Vesalius A. *De Humani Corporis Fabrica*. Basel: Oporinis, 1543.
9. von Sömmerring S.T. *Vom Baue des Menschlichen Körpers*. Frankfurt am Main: Varrentrapp und Wenner, 1801.
10. von Sömmerring S.T. *Vom Baue des Menschlichen Körpers*, ed. 2. Frankfurt am Main: Varrentrapp und Wenner, 1839.
11. Winston K.R. *Craniosynostosis*, in Wilkins RH, Rengachary SS (eds): *Neurosurg.*, ed. 2. New York: McGraw-Hill. 1996;3:3673–92.
12. Otto AW. *Lehrbuch der Pathologischen Anatomie des Menschen und der Thiere*. Berlin: Rükker, 1830.
13. Virchow R. *Über den Cretinismus, namentlich in Franken, und über pathologische Schädelformen*. *Verh Phys Med Gesell Würzburg* 1851;2:230–71.
14. Sear H.R. *Some notes on craniosynostosis*. *Br. J. Radiol.* 1937;10:445.
15. Apert E. *De l'acrocephalosyndactylie*. *Bull. Soc. Méd. Paris*. 1906; 23:1310–30.
16. Crouzon O. *Dysostose cranio-faciale hereditaire*. *Bull. Mem. Soc. Med. Hop. Paris*. 1912;33:545–55.
17. Cohen M., MacLean R.E. *Craniosynostosis. Diagnosis, evaluation and management*. 2nd ed. Editors. Oxford: Oxford University Press. 2000.
18. Persing J.A., Babler W.J., Nagorsky M.J., et al. *Skull expansion in experimental craniosynostosis*. *Plast. Reconstr. Surg.* 1986;78:594–603. Doi: 10.1097/00006534-198611000-00006.
19. Goodrich J.T., Post K.D., Argamaso R.V. (eds). *Craniofacial reconstruction for craniosynostosis*. *Plast. Techn. Neurosurg.* New York: Thieme. 1991. P. 75–108. ISBN 1604068930, 9781604068931.
20. Lannelongue M. *De la craniectomie dans la microcephalie*. *Compt. Rend. Seanc. Acad. Sci.* 1890;50:1382–5.
21. Lane L.C. *Pioneer craniectomy for relief of mental imbecility due to premature sutural closure and microcephalus*. *JAMA*. 1892;18: 4950. Doi: 10.1001/JAMA.1892.02411060019001F.
22. Dennis F.S. (ed): *System of Surgery*. Philadelphia: Lea Brothers and Co., 1895, Vol 1. ISBN 9785873156566.
23. Lane L.C. *Surgery of the Head and Neck*. San Francisco: privately printed, 1896. Open Library OL6980288M.
24. MacEwen W. *The Growth of Bone: Observations on Osteogenesis*. Glasgow: MacLehose. 1912. P. 142–5. [PMID: 6339141].
25. Jacobi A. *Non nocere*. *Med. Rec.* 45:609–18. 189 idenifjer 101482319.nlm.nih.gov.
26. Faber H.K., Towne E.B. *Early craniectomy as a preventive measure in oxycephaly and allied conditions: With special reference to the prevention of blindness*. *Am. J. M. Sc.* 1927;173:701. Doi: 10.1097/0000441-192705000-00012.
27. Faber H.K., Towne E.B. *Early operation in premature cranial synostosis for the prevention of blindness and other sequelae. Five case reports with follow-up*. *J. Pediatr.* 1943;22:286–307. Doi: 10.1016/S0022-3476(43)80168-2.
28. Simmons D.R., Peyton W.T. *Premature closure of the cranial sutures*. *J. Pediatr.* 1947;31:528–47. Doi: 10.1016/S0022-3476(47)80142-8.
29. Ingraham F.D., Matson D.D., Alexander E. *Experimental observations in the treatment of Craniosynostosis*. *Surgery*. 1948;23:252–268. Corpus ID: 46233589. [PMID: 18901014].
30. Bering E.A., McLaurin R.L., Lloyd J.B., Ingraham F.D. *The production of tumors in rats by the implantation of pure polyethylene*. *Cancer Res.* 1955;15:300. Corpus ID: 38360934. [PMID: 14379168].
31. Dominguez R.Oh. K.S., et al. *Uncomplicated trigonocephaly*. *Radiol.* 1981;140:681–8. Doi: 10.1148/RADIOLOGY.140.3.7280235.
32. Oakes W.J. *Craniosynostosis*. In D. Serafin and N.C. Georgiade (Eds.). *Pediatric Plastic Surgery*, Vol. 1. St. Louis; Mosby, 1984. P. 404–39.
33. Anderson F.M., Johnson F.L. *Craniosynostosis. A modification in surgical treatment*. *Surgery*. 1956;40:961–70. [PMID: 13371461].
34. Marlin A.E., Brown W.E., Huntington H.W., et al. *Effect of the dural application of Zenker's solution on the feline brain*. *Neurosurg.* 1980;6:4548. Doi: 10.1227/00006123-198001000-00006.
35. Matson D.D. *Surgical treatment of congenital anomalies of the coronal and metopic sutures*. Technical note. *J. Neurosurg.* 1960;17:413. Doi link: <https://doi.org/10.3171/jns.1960.17.3.0413>.
36. Persing J., Babler W., Winn R., et al. *Age as a critical factor in the success of surgical correction of craniosynostosis*. *J. Neurosurg.* 1981;54:601. Doi: 10.3171/jns.1981.54.5.0601.
37. Sadove A.M., Kalsbeck J.E., Eppley B.L., et al. *Modifications in the surgical correction of trigonocephaly*. *Plast. Reconstr. Surg.* 1990;85:853. Doi: 10.1097/00006534-199006000-00003.
38. McLaurin R.L., Matson D.D. *Importance of early surgical treatment of craniosynostosis: review of 36 cases treated during the first six months of life*. *Pediatr.* 1952;10:637–52. Doi: 10.1007/978-1-4757-4202-2\_14.
39. Tessier P. *Osteotomies totales de la face. Syndrome de Crouzon. Syndrome d'Apert. Oxycephalies Scaphocephalies Trurricephalies*. *Ann. Chir. Plast.* 1967;12:273. [PMID: 5622570].
40. Lauritzen C.G., Davis C., Ivarsson A., et al. *The evolving role of springs in craniofacial surgery: the first 100 clinical cases*. *Plast. Reconstr. Surg.* 2008;121(2):545–55. Doi: 10.1097/01.prs.0000297638.76602.de.
41. van Veelen M.L., Mathijssen I.M. *Spring-assisted correction of sagittal suture synostosis*. *Childs Nerv Syst.* 2012;28(9):1347–51. Doi: 10.1007/s00381-012-1850-5.
42. Arko L., Swanson J.W., Fierst T.M., et al. *Spring-mediated sagittal craniosynostosis treatment at the Children's Hospital of Philadelphia: technical note and literature review*. *Neurosurg. Focus.* 2015;38(5):E7. Doi: 10.3171/2015.3.FOCUS153.
43. Arnaud E., Renier D., Marchac D. *Prognosis for mental function in scaphocephaly*. *J. Neurosurg.* 1995;83(3):476–9. Doi: 10.3171/jns.1995.83.3.0476.
44. Hashim P.W., Patel A., Yang J.F., et al. *The Effects of Whole-Vault Cranioplasty versus Strip Craniectomy on Long-Term Neuropsychological Outcomes in Sagittal Craniosynostosis*. *Plast. Reconstr. Surg.* 2014;134(3):49150. Doi: 10.1097/PRS.0000000000000420.
45. Jimenez D.F., Barone C.M. *Early treatment of coronal synostosis with endoscopy-assisted craniectomy and postoperative cranial orthosis therapy: 16-year experience*. *J. Neurosurg. Pediatr.* 2013;12(3):207–21. Doi: 10.3171/2013.4.PEDS11191.
46. Vicari F. *Endoscopic correction of Sagittal Synostosis*. *American Society of Plastic and Reconstructive Surgeons meeting, Presymposium, San Diego, California*. 1994. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-31512-6>.
47. Jimenez D.F., Barone C.M. *Endoscopic craniectomy for early surgical correction of sagittal craniosynostosis*. *J. Neurosurg.* 1998;88(1):77–81. Doi: 10.3171/jns.1998.88.1.0077.
48. Moss M.L. *The primacy of functional matrices in orofacial growth*. *Dent. Pract. Dent. Rec.* 1968;19(2):65–7. [PMID: 5246590].
49. Persing J.A., Nichter L.S., Jane J.A., Edgerton M.T. *External cranial vault molding after craniofacial surgery*. *Ann. Plast. Surg.* 1986;17(4):274–83. Doi: 10.1097/00006637-198610000-00002. [PMID: 3273106].
50. Littlefield T.R. *Cranial remodeling devices: treatment of deformational plagiocephaly and postsurgical applications*. *Semin. Pediatr. Neurol.* 2004;11(4):268–77. Doi: 10.1016/j.spen.2004.10.004. [PMID: 15828711].

51. Joganic E.F., Beals S.P., Ripley C.E. Enhancement of craniofacial reconstruction by dynamic orthotic cranioplasry, in Marchac D (ed): *Craniofacial Surgery 6. Proceedings of the Sixth International Congress of the International Society of Craniofacial Surgery*. Bologna, Italy, Monduzzi Editore. 1995. P. 151–3.
52. Seymour-Dempsey K., Baumgartner J.E., Teichgraber J.F. Molding helmet therapy in the management of sagittal synostosis. *J. Craniofac. Surg.* 2002;13:631–5. Doi: 10.1097/00001665-200209000-00007. [PMID: 12218789].
53. Jimenez D.F., Barone C.M., McGee M.E., et al. Endoscopy-assisted wide-vertex craniectomy, barrel stave osteotomies, and postoperative helmet molding therapy in the management of sagittal suture craniosynostosis. *J. Neurosurg.* 2004;100(5):407–41. [PMID: 15287447]. Doi: 10.3171/ped.2004.100.5.0407.
54. Satanin L.A., Ivanov A.L., Roginsky V.V., etc. Using cranial orthoses for non-surgical correction of cranial deformity in craniosynostoses in children. *Nevrologija i neirohirurgija detskogo vozrasta.* 2017;4:43–56. [Сатанин Л.А., Иванов А.Л., Рогинский В.В. и др. Использование краниальных ортезов для нехирургической коррекции деформация черепа при краниосиностазах у детей. *Неврология и нейрохирургия детского возраста.* 2017;4:43–56 (In Russ)].
55. Lavrishcheva, G.I., Onoprienko, G.A. *Morphological and clinical aspects of reparative regeneration of supporting organs and tissues.* М., 1996. pp. 122-30. [Лаврищева, Г.И., Оноприенко, Г.А. *Морфологические и клинические аспекты репаративной регенерации опорных органов и тканей.* М., 1996. С. 122–30 9 (In Russ)].
56. Илизаров Г.А. Значение комплекса оптимальных механических и биологических факторов в регенеративном процессе при черескостном оссоединении. Экспериментально-теоретические и клинические аспекты разрабатываемого в КНИИЭКОТ метода черескостного остеосинтеза. Курган, 1984. С. 8–21. [Ilizarov G.A. *The significance of the complex of optimal mechanical and biological factors in the regenerative process during transosseous osteosynthesis. Experimental, theoretical, and clinical aspects of the method of transosseous osteosynthesis being developed in the Kurgan Research Institute of Experimental and Clinical Orthopedics and Traumatology.* Kurgan, 1984. pp. 8-21. (In Russ)].
57. 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(4):322–9. [PMID: 9780926]. Doi: 10.1097/00001665-199807000-00006.
58. Sugawara Y., Hirabayashi S., Sakurai A., Harii K. Gradual cranial vault expansion for the treatment of craniofacial synostosis: a preliminary report. *Ann. Plast. Surg.* 1998;40(5):554–65. [PMID: 9600446]. Doi: 10.1097/00000637-199805000-00021.
59. Teterin I.A., Satanin L.A., Khukhlaeva E.A. and others. Lemeshova Distraction of the bones of the parietal-occipital region in craniosynostosis in children. *Nevrologija i neirohirurgija detskogo vozrasta.* 2018;2:69–79. [Тетерин И.А., Сатанин Л.А., Хухлаева Е.А. и др. Леменева Дистракция костей теменно-затылочной области при краниосиностазах у детей. *Неврология и нейрохирургия детского возраста.* 2018;2:69–79 (In Russ.)].
60. Akai T., Iizuka H., Kawakami Sh. Treatment of Craniosynostosis by Distraction Osteogenesis. *Pediatr. Neurosurg.* 2006;42:288–92. Doi: 10.1159/000094064. [PMID: 16902340].

Поступила 04.02.2022

Получены положительные рецензии 20.02.23

Принята в печать 25.02.23

Received 20.02.23

Positive reviews received 20.08.22

Accepted 25.02.23

**Вклад автора:** Д.А. Решиков – сбор материала, анализ данных, подготовка текста.

**Author's contribution:** D.A. Reshchikov – material collection, data analysis, manuscript preparation.

#### Информация об авторе:

Решиков Дмитрий Александрович – нейрохирург РДКБ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.Н. Пирогова. Адрес: Москва, Ленинский просп., 117; e-mail: reshchikovdm@gmail.com.

ORCID 0000-0001-8146-5501. Scopus ID 57224362872.

#### Information about the author:

Dmitry Aleksandrovich Reshchikov – Neurosurgeon, Russian Children's Clinical Hospital of the FSAEI HE Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov. Address: 117 Leninsky Prospekt, Moscow; e-mail: reshchikovdm@gmail.com.

ORCID 0000-0001-8146-5501. Scopus ID 57224362872.

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

## Photobiomodulation of oral mucositis in chemoradiotherapy for head and neck cancer

I.V. Kastyro<sup>3,4</sup>, I.V. Reshetov<sup>1,2,3</sup>, S.V. Korenev<sup>5</sup>, A.S. Fatyanova<sup>1,2</sup>, Yu.V. Babaeva<sup>1</sup>, Yu.S. Romanko<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenovskiy University), Moscow, Russia

<sup>2</sup>Academy of postgraduate education under FSBU FSCC of FMBA of Russia, Moscow, Russia

<sup>3</sup>Moscow Witte University, Moscow, Russia

<sup>4</sup>RUDN, Moscow, Russia

<sup>5</sup>Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia

Contacts: Romanko Yuri Sergeevich – ad\_astrum2000@mail.ru

## Фотобиомодуляция орального мукозита при химиолучевой терапии рака головы и шеи

И.В. Кастыро<sup>3,4</sup>, И.В. Решетов<sup>1,2,3</sup>, С.В. Кореньев<sup>5</sup>, А.С. Фатьянова<sup>1,2</sup>, Ю.В. Бабаева<sup>1</sup>, Ю.С. Романко<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия

<sup>2</sup>Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, Москва, Россия

<sup>3</sup>ЧОУВО «МУ им. С.Ю. Витте», Москва, Россия

<sup>4</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Россия

<sup>5</sup>ФГАОУ ВО «БФУ им. И. Канта», Калининград, Россия

Контакты: Романко Юрий Сергеевич – ad\_astrum2000@mail.ru

## 头颈部癌症放疗中口腔黏膜炎的光生物调节

I.V. Kastyro<sup>3,4</sup>, I.V. Reshetov<sup>1,2,3</sup>, S.V. Korenev<sup>5</sup>, A.S. Fatyanova<sup>1,2</sup>, Yu.V. Babaeva<sup>1</sup>, Yu.S. Romanko<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenovskiy University), Moscow, Russia

<sup>2</sup>Academy of postgraduate education under FSBU FSCC of FMBA of Russia, Moscow, Russia

<sup>3</sup>Moscow Witte University, Moscow, Russia

<sup>4</sup>RUDN, Moscow, Russia

<sup>5</sup>Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia

通讯作者: Romanko Yuri Sergeevich – ad\_astrum2000@mail.ru

**Doi: 10.25792/HN.2023.11.2.65-74**

The article presents the results of the most significant studies on the effectiveness of photobiomodulation (PBM) in the treatment of oral mucositis (OM) in patients receiving radiation or chemoradiotherapy for head and neck cancer (HNC). On this issue, we analyzed the Scopus, WoS, MedLine databases and found 55 sources. In the review, we reviewed various experimental and clinical aspects of performing PBM in the prevention and treatment of OM during radiotherapy (RT) or chemoradiation therapy (CRT) HNC, recommended PBM parameters, and directions for future research. The descriptive overview and presentation of the PBM parameters is based on current data and expert opinion.

In experimental studies, it was found that PBM improves and accelerates tissue repair, which is associated with an improvement in intracellular calcium metabolism and an acceleration of ATP synthesis in mitochondria. The effect of laser light with different wavelengths on oxidative stress in vivo in oncological patients suffering from OM and in vitro in two types of cells that are present in large numbers in the inflamed oral mucosa: neutrophil polymorphonuclear granulocytes and keratinocytes was evaluated. It has been established that PBM has a different effect on the redox state of polymorphonuclear granulocytes and keratinocytes depending on the wavelength used, which prompts the verification of the protocol with several wavelengths. Differences in gene expression in oral mucosal keratinocytes in patients treated with PBM were investigated and an attempt was made to link molecular mechanisms to clinical data. It was found that genes that are induced during human epidermal keratinocyte differentiation were upregulated, while genes associated with cytotoxicity and immune response were downregulated in the laser radiation group. Data are presented indicating that the HLA and IRF genes are the main genes regulated by the PBM in the prevention of OM in patients with HNC after CRT. At the same time, the regulation of the immune system with the help of PBM is the main action in the prevention of OM. It has been established that salivary alpha-1 antitrypsin (A1AT) and

macrophage migration inhibitory factor (MIF) can be potential predictive biomarkers of severe cancer-induced OM. Recent advances in clinical PBM have increased patient adherence to cancer treatment, improved quality of life and treatment outcomes. PBM may have potential use in the treatment of a wide range of side effects of RT and CRT in patients treated for HNC. The use of PBM in combination with other medical technologies is also promising. Several clinical studies have evaluated PBM in combination with photodynamic therapy (PDT) for the treatment of OM. It was demonstrated that the complex variant of PBM+PDT led to a significantly shorter healing time compared to the use of PBM alone. An analysis of randomized clinical trials of OM PBM in patients treated with HNC, followed by a study of the cost-effectiveness of therapy, showed that the latter was clinically effective and cost-effective. At the same time, the introduction of PBM into the maintenance therapy of patients who underwent RT HNC benefits both the patient and the medical system, reducing the incidence and costs associated with OM.

**Conclusion.** Suggested exposure parameters and dosimetric parameters for PBM that are potentially effective in OM provide guidance for future research. At the same time, it is necessary that such studies include elucidation of the effect of PBM on the outcomes of treatment with HNC. Thanks to a better understanding of the mechanisms of action and the improvement of dosimetry, PBM has risen to a qualitatively new level of development. Recent advances in PBM demonstrate that in the future this medical technology will contribute to the successful treatment of an increasingly wide range of complications that develop in the treatment of HNC.

**Key words:** photobiomodulation, PBM, low-level laser therapy, LLLT, low-level light therapy, oral mucositis, orofacial complications, head and neck cancer, chemotherapy, radiation therapy, prevention, supportive care, toxicity, quality of life, cost-effectiveness, ATP, alpha-1- antitrypsin, factors inhibiting macrophage migration, salivary proteins.

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

**Funding.** There was no funding for this study

**For citation:** Kastyro I.V., Reshetov I.V., Korenev S.V., Fatyanova A.S., Babaeva Yu.V., Romanko Yu.S. Photobiomodulation of oral mucositis in chemoradiotherapy for head and neck cancer. *Head and neck. Russian Journal.* 2023;11(2):65–74

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

В статье представлены результаты наиболее значимых исследований, посвященных изучению эффективности фотобиомодуляции (ФБМ) при лечении орального мукозита (ОМ) у пациентов, получающих лучевую (ЛТ) или химиолучевую терапию (ХЛТ) по поводу рака головы и шеи (РГШ). По данной проблеме провели анализ баз данных Scopus, WoS, MedLine и нашли 55 источников. В обзоре рассмотрены различные экспериментальные и клинические аспекты проведения ФБМ при профилактике и лечении ОМ во время ЛТ или ХЛТ РГШ, рекомендуемые параметры ФБМ и направления.

В экспериментальных исследованиях установлено, что ФБМ улучшает и ускоряет репарацию тканей, что связано с улучшением внутриклеточного метаболизма кальция и ускорением синтеза АТФ в митохондриях. Проведена оценка влияния лазерного света с разными длинами волн на окислительный стресс *in vivo* у онкологических пациентов, страдающих ОМ, и *in vitro* у двух типов клеток, которые в большом количестве присутствуют в воспаленной слизистой оболочке полости рта: нейтрофильных полиморфноядерных гранулоцитов и кератиноцитов. Установлено, что ФБМ по-разному влияет на окислительно-восстановительное состояние полиморфноядерных гранулоцитов и кератиноцитов в зависимости от используемой длины волны, что побуждает к проверке протокола с несколькими длинами волн. Исследовали различия в экспрессии генов в кератиноцитах слизистой оболочки полости рта у пациентов, получавших ФБМ, и попытались связать молекулярные механизмы с клиническими данными. Было обнаружено, что гены, которые индуцируются во время дифференцировки эпидермальных кератиноцитов человека, были активированы, в то время как гены, связанные с цитотоксичностью и иммунным ответом, были подавлены в группе с использованием лазерного излучения. Представлены данные, свидетельствующие о том, что гены HLA и IRF являются основными генами, регулируемые ФБМ в профилактике ОМ у пациентов с РГШ после ХЛТ. При этом регуляция иммунной системы с помощью ФБМ является основным действием в профилактике ОМ. Установлено, что  $\alpha$ -1-антитрипсин слюны (A1AT) и фактор, ингибирующий миграцию макрофагов (MIF), могут быть потенциальными прогностическими биомаркерами тяжелого ОМ, вызванного онкологическим лечением. Современные успехи клинической ФБМ повысили приверженность пациентов лечению рака, улучшили качество жизни и результаты лечения. ФБМ может иметь потенциальное применение при лечении широкого спектра побочных эффектов ЛТ и ХЛТ у пациентов, получающих лечение по поводу РГШ. Перспективно применение ФБМ и в сочетании с другими медицинскими технологиями. В



нескольких клинических исследованиях оценивали ФБМ в сочетании с фотодинамической терапией (ФДТ) для лечения ОМ. Продемонстрировали, что комплексный вариант ФБМ+ФДТ приводил к значительно более короткому времени заживления по сравнению с применением только ФБМ. Анализ рандомизированных клинических исследований ФБМ ОМ у пациентов, проходящих лечение РГШ, с последующим изучением экономической эффективности терапии, показал, что последняя была клинически эффективной и рентабельной. При этом внедрение ФБМ в поддерживающую терапию пациентов, перенесших ЛТ РГШ, приносит пользу и пациенту, и медицинской системе, снизив заболеваемость и затраты, связанные с ОМ.

**Заключение.** Предлагаемые параметры облучения и дозиметрические параметры ФБМ, которые потенциально эффективны при ОМ, служат руководством для будущих исследований. При этом необходимо, чтобы такие исследования включали выяснение влияния ФБМ на исходы лечения РГШ. Благодаря лучшему пониманию механизмов действия и совершенствованию дозиметрии ФБМ поднялась на качественно новый уровень развития. Последние достижения ФБМ демонстрируют, что в дальнейшем эта медицинская технология будет способствовать успешному лечению все более широкого спектра осложнений, развивающихся при лечении РГШ.

**Ключевые слова:** фотобиомодуляция, низкоуровневая лазерная терапия, низкоинтенсивное лазерное излучение, низкоуровневая светотерапия, оральный мукозит, орофациальные осложнения, рак головы и шеи, химиотерапия, лучевая терапия, профилактика, поддерживающая терапия, токсичность, качество жизни, рентабельность, АТФ, альфа-1-антитрипсин, факторы, тормозящие миграцию макрофагов, слюнные белки

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** Кастыро И.В., Решетов И.В., Корнев С.В., Фатьянова А.С., Бабаева Ю.В., Романко Ю.С. Фотобиомодуляция орального мукозита при химиолучевой терапии рака головы и шеи. *Head and neck. Голова и шея. Российский журнал.* 2023;11(2):65–74

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

本文介绍了光生物调节 (PBM) 治疗头颈部癌症 (HNC) 放疗或化疗患者口腔黏膜炎 (OM) 的最重要研究结果。关于这个问题, 我们分析了Scopus、WoS和MedLine数据库, 发现了55个来源。在这篇综述中, 我们回顾了放射治疗 (RT) 或化疗 (CRT) HNC期间进行PBM预防和治疗OM的各种实验和临床方面, 推荐的PBM参数, 以及未来的研究方向。PBM参数的描述性概述和表示基于当前数据和专家意见。

在实验研究中, 发现PBM改善并加速组织修复, 这与细胞内钙代谢的改善和线粒体ATP合成的加速有关。评估了不同波长的激光对患有OM的肿瘤学患者体内氧化应激的影响, 以及对炎症口腔黏膜中大量存在的两种细胞 (中性粒细胞、多形核细胞、粒细胞和角质形成细胞) 体外氧化应激的影响。已经证实, PBM对多形核粒细胞和角质形成细胞的氧化还原状态有不同的影响, 这取决于所使用的波长, 这促使使用几种波长验证方案。研究了PBM治疗患者口腔黏膜角质形成细胞基因表达的差异, 并试图将分子机制与临床数据联系起来。研究发现, 在激光辐射组中, 在人类表皮角质形成细胞分化过程中诱导的基因上调, 而与细胞毒性和免疫反应相关的基因下调。数据表明, HLA和IRF基因是PBM在预防CRT后HNC患者OM中调节的主要基因。同时, 在PBM的帮助下调节免疫系统是预防OM的主要作用。已经确定唾液 $\alpha$ -1抗胰蛋白酶 (A1AT) 和巨噬细胞迁移抑制因子 (MIF) 可以作为严重癌症诱导OM的潜在预测生物标志物。临床PBM的最新进展提高了患者对癌症治疗的依从性, 改善了生活质量和治疗效果。PBM可能在治疗HNC患者的RT和CRT的广泛副作用方面具有潜在用途。PBM与其他医疗技术的结合使用也很有前景。几项临床研究评估了PBM与光动力疗法 (PDT) 联合治疗OM的效果。研究表明, 与单独使用PBM相比, PBM+PDT的复杂变体可显著缩短愈合时间。对OM PBM在HNC患者中的随机临床试验的分析, 以及对治疗成本效益的研究表明, 后者在临床上有效且成本效益高。同时, 将PBM引入接受RT HNC的患者的维持治疗中, 对患者和医疗系统都有好处, 降低了OM的发病率和相关成本。

结论: 建议的PBM暴露参数和剂量测定参数在OM中可能有效, 为未来的研究提供了指导。同时, 此类研究有必要阐明多溴联苯胺对HNC治疗结果的影响。由于对作用机制的更好理解和剂量测定的改进, PBM已经上升到了一个质的新发展水平。PBM的最新进展表明, 在未来, 这项医疗技术将有助于成功治疗HNC治疗中出现的越来越广泛的并发症。

关键词: 光生物调节、PBM、低水平激光治疗、LLLT、低水平光治疗、口腔黏膜炎、口腔面部并发症、头颈部癌症、化疗、放射治疗、预防、支持性护理、毒性、生活质量、成本效益、ATP、 $\alpha$ -1-抗胰蛋白酶、抑制巨噬细胞迁移的因素、唾液蛋白

利益冲突。作者没有利益冲突需要声明。

基金这项研究没有资金。

引用: **Kastyro I.V., Reshetov I.V., Korenev S.V., Fatyanova A.S., Babaeva Yu.V., Romanko Yu.S. Photobiomodulation of oral mucositis in chemoradiotherapy for head and neck cancer. Head and neck. Russian Journal. 2023;11(2):65–74**

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

## Введение

Стандартным терапевтическим подходом к местнораспространенному раку головы и шеи (РГШ) является оптимальное использование лучевой терапии (ЛТ) с сопутствующей химиотерапией или без нее [1]. Современные методы планирования ЛТ и использование поддерживающей терапии полости рта снизили частоту возникновения острой радиационно-индуцированной токсичности [2].

Тем не менее почти все пациенты с РГШ страдают орофациальными, орофарингеальными и шейными осложнениями в результате проведения ЛТ или химиолучевой терапии (ХЛТ). Тяжесть осложнений варьируется в зависимости от типа и локализации опухоли, режима и интенсивности применяемого лечения, а также индивидуальных характеристик пациента. У большинства больных осложнения связаны со значительными заболеваемостью и смертностью, что приводит к увеличению использования ресурсов здравоохранения и может поставить под угрозу соблюдение пациентом протоколов лечения рака, что приведет к неоптимальным результатам. У большинства пациентов развиваются множественные осложнения, которые приводят к значительному бремени болезни и отрицательно сказываются на качестве жизни больных [3].

Наиболее частыми осложнениями лечения рака ротовой полости и шеи являются оральный мукозит, дисфагия, дисгевзия, гипосаливация или ксеростомия, остеонекроз, лучевой дерматит, лимфедема головы и шеи и тризм [4].

## Оральный мукозит при химиолучевом лечении РГШ

Оральный мукозит (ОМ) является наиболее частым и изнурительным острым воспалительным осложнением, связанным с лечением РГШ, и может привести к незапланированным перерывам в лечении из-за сильной боли и дисфагии [5]. Наличие тяжелого ОМ особенно негативно влияет на качество жизни пациентов, проходящих лечение РГШ [6].

Современное понимание патогенеза химиолучевого ОМ в значительной степени основано на полученных в опытах на моделях животных результатах, которые документируют многофакторную природу этого воспалительного состояния и подразумевают каскад взаимосвязанных событий во многих тканевых компартментах, что отражено в пятифазной модели ОМ, основанной на определенной последовательности событий после цитотоксического лечения, а именно, инициации, развития реакции и генерации сигнальных посредников, усиления и передачи сигнала, изъязвления и воспаления, и, наконец заживления. Воспаление, вызванное образованием избыточных активных форм кислорода (АФК), и активация ядерного фактора-κВ (NF-κB), являются ключевыми факторами в его патобиологии. Последующие исследования в патогенезе муко-

зита выявили микроваскулярное повреждение, образование провоспалительных цитокинов, взаимодействия хозяина и микробиома и изменения внеклеточного матрикса. Кроме того, ингибиторы рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) и ингибиторы рецептора тирозинкиназы (TKI), вводимые в виде отдельных препаратов или в сочетании с ХЛТ, могут усиливать ОМ или вызывать появления дополнительных симптомов [3].

ОМ представляет собой ятрогенное состояние эритематозных воспалительных изменений, которое имеет тенденцию возникать на щечных и губных поверхностях, вентральной поверхности языка, дне рта и мягком небе у пациентов, получающих ЛТ и ХЛТ [7]. ОМ поражает практически всех пациентов, которым проводится ХЛТ по поводу РГШ [3]. Развитие ОМ приводит к сильной боли и отеку, с которыми может быть трудно справиться у уже ослабленных пациентов [8]. Возможности же эффективного лечения ОМ ограничены.

Потребность в эффективном вмешательстве и контроле мукозита еще больше возрастает, когда мы начинаем осознавать широту вторичных осложнений, связанных с разрушением слизистой оболочки полости рта и желудочно-кишечного тракта. Хотя уже давно признано, что острый мукозит на сегодняшний день является самым большим предиктором хронической дисфункции кишечника, связанной с лучевой терапией органов малого таза, все больше данных свидетельствуют о том, что мукозит также является предиктором инфекции, реакции «трансплантат против хозяина», недоедания/кахексии, боли, усталости, когнитивных нарушений и даже кардиотоксичности. Новым достижением в этой области знаний будет облегчение острой и хронической токсичности, и смягчение хронической заболеваемости за счет персонализированной профилактики острых повреждений. Лечение острой фазы тяжелого мукозита требует интенсивной стационарной поддерживающей терапии, такой как внутривенное введение жидкостей и электролитов, парентеральное питание и опиоидные анальгетики, что значительно влияет на качество жизни в течение многих недель или месяцев. Эта область требует неотложного внимания не только для уменьшения страданий пациентов, но и для смягчения огромных экономических затрат в этом секторе. Вот почему исследования в данной области будут продолжать оставаться движущей силой для достижения успеха в защите будущих пациентов от мукозита [9].

## Использование фотобиомодуляции при ОМ

Несмотря на то что были проведены многочисленные исследования, анализирующие профилактику и лечение радиационно-индуцированного мукозита полости рта, до недавнего времени было мало надежных данных, которыми можно было бы руководствоваться в повседневной клинической практике [10].

При этом поддерживающая терапия, направленная на устранение этих осложнений, должна продолжаться с момента

постановки первоначального диагноза РГШ, до и во время лечения, и последующей реабилитации. Однако многие вмешательства имеют ограничения и носят преимущественно паллиативный характер. Среди доступных мер поддерживающей терапии ОМ значительную перспективу показало использование фотобиомодуляции (ФБМ), такой как лазерная и другая световая терапия [11].

ФБМ определяется как форма светотерапии. Видимый, инфракрасный и ближний инфракрасный свет поглощается эндогенными хромофорами, запуская биологические реакции, которые не являются термическими или цитотоксическими, посредством фотохимических или фотофизических явлений, что приводит к физиологическим изменениям [12]. ФБМ улучшает и ускоряет репарацию тканей, что связано с улучшением внутриклеточного метаболизма кальция и ускорения синтеза АТФ в митохондриях [13]. ФБМ оказывает положительное влияние на лечение красного плоского лишая полости рта, рецидивирующего афтозного стоматита, гипосаливации, вульгарной пузырчатки, рецидивирующего простого герпеса, синдрома жжения во рту, остеонекроза челюсти, связанного с бисфосфонатами, невралгии тройничного нерва, паралича лицевого нерва, географического языка и хронического синусита. ФБМ может быть эффективной (в качестве альтернативного лечения или в сочетании с другими видами терапии) для облегчения симптомов или полного лечения заболеваний полости рта [14].

С каждым годом расширяются знания о современной клинической доказательной практике и эффективности ФБМ при лечении ОМ у онкологических пациентов с РГШ [15]. Многие исследования показали, что ФБМ во время ХЛТ или ЛТ эффективна для профилактики и лечения ОМ [16]. Мета-анализ R.J. Bensadoun в 2012 г. сообщает об 11 рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях с участием пациентов, получавших лечение РГШ, где относительный риск развития ОМ может быть значительно снижен благодаря использованию ФБМ, но используемая доза должна составлять от 1 до 6 Дж/см<sup>2</sup>. Еще одно важное преимущество ФБМ заключается в отсутствии сообщений о значительной токсичности *in vivo* [17]. Показана безопасность ФБМ при лечении опухолей и ее потенциал в качестве радиосенсибилизатора в сочетании с ЛТ [18].

В 2004 г. Исследовательская группа по изучению мукозита Многонациональной ассоциации поддерживающей терапии при раке и Международного общества онкологии полости рта (MASCC/ISOO) опубликовала первое клиническое руководство по лечению ОМ, основанное на фактических данных, полученных на тот момент. А в 2007 г. в журнале «Support» были опубликованы рекомендации по терапии мукозита [19]. Впоследствии другие организации также опубликовали рекомендации по терапии ОМ. Руководства, опубликованные Европейским обществом медицинской онкологии, являются прямым заимствованием руководства MASCC/ISOO, которое представляет собой ведущие клинические рекомендации, в которых предлагается ФБМ для профилактики ОМ у пациентов, получавших ЛТ по поводу РГШ. Доказательства были получены в результате высококачественных исследований с использованием конкретных параметров ФБМ. При этом авторы отметили необходимость проведения дальнейших исследований по определению оптимальных параметров ФБМ для каждого метода лечения рака [20]. В 2019 г. после расширенных многоцентровых клинических испытаний и многочисленных систематических обзоров, совместная рабочая группа MASCC/ISOO согласовала новые обновленные рекомендации [11]. Группа по изучению мукозита MASCC/ISOO перио-

дически обновляет рекомендации на основе самых последних данных, подтверждающих несколько вариантов лечения ОМ, вызванного ХТ и ХЛТ при терапии опухолей головы и шеи [21].

Вместе с тем плохое понимание механизмов, посредством которых свет взаимодействует с биологическими тканями, а также неоднородность источников света и протоколов, используемых различными исследователями, значительно ограничивает применение ФБМ. АФК массово генерируются на ранних стадиях ОМ и играют важную роль в патогенезе воспаления в целом. K. Rupel и соавт. сообщают о результатах клинического и экспериментального исследования, направленного на оценку влияния лазерного света с разными длинами волн на окислительный стресс *in vivo* у онкологических пациентов, страдающих ОМ, и *in vitro* у двух типов клеток (нейтрофильных полиморфноядерных гранулоцитов и кератиноцитов), которые в большом количестве присутствуют в воспаленной слизистой оболочке полости рта. В дополнение к стандартным методам обнаружения АФК авторы использовали генетически кодируемый сенсор roGFP2-Orp1, позволяющий проводить специфическую, количественную и динамическую визуализацию окислительно-восстановительных событий в живых клетках в ответ на окислительный стресс и ФБМ. В процессе исследования обнаружили, что разные длины волн по-разному модулируют продукцию АФК. В частности, лазерный свет с длиной волны 660 нм увеличивает выработку АФК при применении до или после окислительного стимула. Напротив, лазерный свет с длиной волны 970 нм проявляет умеренную антиоксидантную активность как в слюне пациентов с ОМ, так и в обоих типах клеток. Наиболее заметное снижение уровней АФК было обнаружено в клетках, подвергшихся воздействию либо лазерного света с длиной волны 800 нм, либо комбинации трех длин волн. Исследование продемонстрировало, что ФБМ по-разному влияет на окислительно-восстановительное состояние как полиморфноядерных гранулоцитов, так и кератиноцитов в зависимости от используемой длины волны, и в клинических условиях побуждает к проверке протокола с несколькими длинами волн [22].

H.S. Antunes и соавт. в своем исследовании оценили различия в экспрессии генов в кератиноцитах слизистой оболочки полости рта у пациентов, получавших ФБМ-терапию, и попытались связать молекулярные механизмы с клиническими данными. С июня 2009 по декабрь 2010 г. 27 пациентов были включены в рандомизированное двойное слепое пилотное исследование. Результаты исследования показали, что гены, которые, как известно, индуцируются во время дифференцировки эпидермальных кератиноцитов человека, были активированы, в то время как гены, связанные с цитотоксичностью и иммунным ответом, были подавлены в группе с использованием лазерного излучения. Результаты исследования свидетельствуют о том, что более низкая частота развития ОМ, связанная с ФБМ, может быть коррелирована с активацией генов, участвующих в дифференцировке кератиноцитов [23].

B. Arjmand и соавт. представили данные, свидетельствующие о том, что гены HLA и IRF являются основными генами, регулируемые ФБМ в профилактике ОМ у пациентов с РГШ после ХЛТ. С другой стороны, регуляция иммунной системы с помощью ФБМ является основным действием в профилактике ОМ [24].

N.R. Palmier и соавт. установили, что a-1-антитрипсин слюны (A1AT) и фактор, ингибирующий миграцию макрофагов (MIF) могут быть потенциальными прогностическими биомаркерами тяжелого ОМ, вызванного онкологическим лечением. Корреляция экспрессии MIF при тяжелом ОМ, по-видимому, сов-



местима с его физиологической провоспалительной ролью. Эти результаты открывают большие возможности для использования показателей MIF и A1AT в слюне в качестве прогностических маркеров для эффективных терапевтических вмешательств, таких как ФБМ [25].

Целью экспериментального проспективного двойного слепого рандомизированного контролируемого исследования F. Marín-Conde и соавт. явилась оценка эффективности лазерной ФБМ в качестве профилактической и терапевтической процедуры для лечения мукозита полости рта и ротоглотки, вызванного ХЛТ, у пациентов с диагнозом плоскоклеточный рак полости рта. В окончательную выборку вошли 26 пациентов: 11 (42,3%) – в исследуемой группе и 15 (57,7%) – в контрольной группе. Средний возраст пациентов составил  $60,89 \pm 9,99$  года. Статистически значимые различия между группами наблюдались с 5-й недели онкологического лечения: 72,7% пациентов, получавших ФБМ, показали нормальную слизистую оболочку (мукозит 0 степени), в то время как в контрольной группе 20,0% пациентов показали мукозит 0 степени и 40,0% – мукозит 2-й степени ( $p < 0,01$ ). Было убедительно показано, что лазерная ФБМ снижает частоту и тяжесть мукозита у пациентов, получавших ЛТ и ХЛТ [26].

Рандомизированное клиническое исследование J.V.L. Dantas и соавт. было направлено на оценку влияния лазерной ФБМ на профилактику ОМ, гипофункции слюны и отраженной боли у пациентов с РГШ. В проведенной работе пациенты были разделены на 2 группы: основную группу ( $n=30$ ) – с проведением ФБМ и контрольную группу ( $n=24$ ). Лазерное излучение в основной группе проводили при следующих параметрах: длина волны – 660 нм, плотность мощности –  $86,7$  мВт/см<sup>2</sup> и плотность дозы –  $2$  Дж/см<sup>2</sup>. В контрольной группе проводилась имитация ФБМ без проведения лазерного излучения. В обеих группах было отмечено значительное увеличение степени ОМ ( $p < 0,01$ ). Что касается ОМ, слюноотделения и боли в полости рта, то между группами не было значительных различий. Но хотя развитие ОМ существенно не отличалось в зависимости от использования лазерной ФБМ, тяжесть ОМ была ниже у пациентов, которые прошли лазерную терапию, по сравнению с пациентами из контрольной группы [27].

A.F.L. Martins и соавт. изучили про- и противовоспалительные цитокины и уровни нитритов в слюне у пациентов с РГШ, получающих ФБМ в сочетании с Программой профилактического ухода за полостью рта (РОСР), с целью разработки профилактики и контроля ОМ во время ФБМ, связанной или не связанной с протоколом химиотерапии. В представленном рандомизированном двойном слепом клиническом исследовании 48 пациентов были случайным образом разделены на 2 группы: основную группу ( $n=25$ ) с использованием ФБМ и контрольную группу ( $n=23$ ). В основной группе пациентам проводили ФБМ в сочетании с РОСР. В контрольной группе пациенты были представлены только в РОСР. Образцы слюны собирали на 1-м (исходном уровне), 7, 14, 21 и 30-м сеансах ФБМ, а также определяли уровни интерлейкина-6 (ИЛ-6), ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-12p70, ИЛ-1 $\beta$ , и фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ). Уровни нитритов измеряли колориметрическим методом. ОМ оценивали по шкалам ВОЗ и Национального института рака. У пациентов в группе с использованием ФБМ отмечали менее тяжелую форму ОМ. Было отмечено, что ФБМ имеет тенденцию стабилизировать уровни концентрации нитрита. Концентрация ИЛ-1 $\beta$  была связана с более выраженным ОМ. Исследование показало, что ФБМ способствовала увеличению концентрации ИЛ-12p70, ФНО- $\alpha$  и

ИЛ-10. Авторы убедительно продемонстрировали эффективность ФБМ в профилактике и контроле тяжелой формы ОМ [28].

В настоящее время продолжаются многочисленные исследования по разработке оптимальных протоколов ФБМ [29, 30]. Продемонстрирована результативность ФБМ при лечении ОМ у пациентов с запущенным плоскоклеточным раком полости рта [31]. Показано, что ФБМ эффективна не только в профилактике, но и в лечении тяжелого ОМ [32–35]. При этом выявлена умеренная приверженность больных РГШ протоколу ФБМ, а развитие более тяжелых степеней ОМ было связано с отсутствием посещения плановых сеансов ФБМ [36]. В рамках обновления Руководства по клинической практике 2015 г. по профилактике ОМ предложено применять ФБМ (620–750 нм) также и у детей с РГШ, которым проводится ЛТ [37]. ФБМ продемонстрировала среднее сокращение времени полного разрешения ОМ на 4,21 дня у пациентов в основной группе, по сравнению с контрольной, в которой не проводили лазерное облучение [38]. ФБМ эффективна для контроля боли, вызванной ОМ и радиодерматитом, и может снизить потребность больных в анальгетиках [39]. ФБМ при ОМ также снижала потерю массы тела и предотвращала снижение индекса массы тела у пациентов, перенесших ХЛТ по поводу РГШ [40]. При этом проведение ФБМ при лечении побочных эффектов противоопухолевой терапии способствовало улучшению качеству жизни больных РГШ [41].

Экспериментальное исследование, направленное на оценку влияния ФБМ на модель ксенотрансплантата, полученного от пациента с плоскоклеточным раком полости рта, показало, что ФБМ не влияла на поведение этой модели и продемонстрировала безопасность при использовании ФБМ у онкологических больных [42]. Кроме того, одно клиническое исследование, в котором в течение 8 лет наблюдали за больными РГШ, получавшими ФБМ-терапию, показало значительное преимущество в выживаемости этих пациентов по сравнению с контрольной группой [43].

Очень ценными представляются рекомендации международной междисциплинарной группы клиницистов и исследователей, обладающих опытом в области поддерживающей терапии при раке и/или клиническом применении и дозиметрии ФБМ. Миссия этой группы состояла в том, чтобы определить потенциальные показания для ФБМ при лечении побочных эффектов противоопухолевой терапии, разработать протоколы исследования ФБМ, определить подтвержденные показатели результатов и проверить эффективность и безопасность предлагаемых протоколов для лечения осложнений, связанных с терапией рака. По итогам работы данной группой исследователей была предложена следующая схема лечения ОМ: длина волны излучения 633–685 или 780–830 нм, выходная мощность излучения от 10 до 150 мВт, плотность энергии –  $2\text{--}3$  Дж/см<sup>2</sup> и не более  $6$  Дж/см<sup>2</sup> на обрабатываемой поверхности ткани. Проводится от 2–3 раз в неделю до ежедневного, использование последовательных внутриротовых аппликаций на отдельных участках слизистой оболочки, а не сканирование всей поверхности слизистой оболочки. Верхний предел безопасности был установлен в качестве меры предосторожности, поскольку в настоящее время нет клинических данных, определяющих безопасный верхний предел. Тип излучения непрерывный или импульсный (<100 Гц), т.к. низкочастотный импульсный свет может быть лучше, чем непрерывный волновой свет для заживления ран или предотвращения травм. Экстраорально проводимая ФБМ может быть эффективна для лечения ОМ слизистой оболочки щеки, преддверия и внутренней эпителиальной поверхности губ,



что может применяться в сочетании с внутривитальным устройством [3].

Однако существуют разногласия относительно побочных эффектов ФБМ на злокачественную опухоль и раковые стволовые клетки. А.М.С. Ibaгга и соавт. успешно разрешили эти разногласия и продемонстрировали скептикам, что ежедневная ФБМ с использованием лазерного излучения плотностью дозы 3 и 6 Дж/см<sup>2</sup> показала ингибирующий эффект на клеточную жизнеспособность и не способствовала самообновлению опухолевых и раковых стволовых клеток [44]. ФБМ не приводит к пролиферации опухолевых клеток и не мешает противоопухолевому эффекту ЛТ и ХЛТ, если опухоль находится в поле действия ФБМ [45]. Были показано, что ФБМ не усугубляет течения РГШ [46].

Schalch T.D. и соавт. прямо указывают, что ФБМ снижает жизнеспособность клеток плоскоклеточного рака полости рта. Основываясь на результатах своего исследования, авторы утверждают, что при параметрах, рекомендованных при лечении ОМ, облучение с длиной волны 780 нм (70 мВт, 4 Дж/см<sup>2</sup>) оказалось наиболее безопасным и приводило к снижению жизнеспособности клеток, индукции апоптоза и снижению миграционной способности опухолевых клеток [47].

Более того, в исследовании Т.В. Brandão и соавт. профилактическое использование ФБМ не влияло на результаты лечения первичного рака, появление рецидивов или новых первичных опухолей, и выживаемость у пациентов с запущенным местнораспространенным плоскоклеточным раком полости рта [48].

Перспективно применение ФБМ и в сочетании с другими медицинскими технологиями. В нескольких клинических исследованиях оценивали ФБМ в сочетании с ФДТ для лечения ОМ. Тридцать один пациент был разделен на 2 группы. I группа (n=17) получила только ФБМ, состоящую из облучения низкоинтенсивным лазером (длина волны 660 нм, непрерывный режим, плотность энергии 142 Дж/см<sup>2</sup>) один раз в неделю в течение 4 недель. II группа (n=14) получила комбинацию ФБМ и ФДТ с использованием куркумина в качестве фотосенсибилизатора. Пациентам было рекомендовано полоскать рот 20 мл раствора куркумина в течение 5 минут. Ротовую полость облучали синим светодиодом (мощность 1200 мВ, длина волны 468 нм) в течение 5 минут. Самостоятельная ФБМ и ФБМ в сочетании с ФДТ привели к значительному снижению степени ОМ (p<0,01). При этом комплексный вариант ФБМ+ФДТ приводил к значительно более короткому времени заживления по сравнению с применением только ФБМ (p=0,0321) [49].

Проведенный систематический обзор и мета-анализ рандомизированных клинических исследований ФБМ ОМ у пациентов, проходящих лечение РГШ, с последующим анализом экономической эффективности терапии, показал, что последняя была клинически эффективной и рентабельной [50].

Бразильские ученые провели исследование, направленное на оценку эффективности ФБМ в сочетании с Программой профилактического ухода за полостью рта (РОСР), по сравнению с проведением только РОСР при лечении ОМ полости рта, вызванного ЛТ. Результаты данной работы свидетельствуют о положительном влиянии РОСР на пациентов с РГШ, прошедших ЛТ. ФБМ, связанная со строгой РОСР, продемонстрировала удовлетворительный контроль побочных эффектов со стороны полости рта, снижение воздействия на качество жизни и прерывание режима ЛТ из-за тяжелого ОМ [51].

Была проведена оценка экономической эффективности ФБМ, с точки зрения поставщика медицинских услуг, которая про-

диглась в рамках рандомизированного двойного слепого клинического исследования. Участники были случайным образом распределены в 2 группы: основную группу (n=25) с использованием ФБМ и контрольную группу (n=23). Участники основной группы получили ФБМ вместе с РОСР. В контрольной группе пациенты проходили только РОСР. Результаты исследования показали, что проведение ФБМ в сочетании с РОСР более экономически эффективно, чем проведение только РОСР, особенно в предотвращении развития тяжелой ОМ. ФБМ показала себя как весьма многообещающая терапия, особенно во избежание вынужденных перерывов в онкологическом лечении [52].

Таким образом, внедрение ФБМ в поддерживающую терапию пациентов, перенесших ЛТ РГШ, приносит пользу и пациенту, и медицинской системе, снизив заболеваемость и затраты, связанные с ОМ [53].

ОМ является частым и инвалидизирующим побочным эффектом ЛТ. Следует приложить все усилия для снижения частоты и тяжести ОМ, чтобы улучшить качество жизни пациентов и оптимизировать поддерживающую терапию. ФБМ рутинно не используется, несмотря на доказанную эффективность и четкие рекомендации. Эта технология показала очень хорошую безопасность и переносимость, а также многообещающие результаты эффективности, которые потребуют подтверждения в крупных проспективных исследованиях, чтобы обеспечить более широкое использование в повседневной практике [54]. Несмотря на достигнутые успехи в лечении и профилактике ОМ, вызванного ЛТ и ХЛТ, имеется большая необходимость проведения широких рандомизированных исследований, посвященных изучению данной проблемы [55, 56].

## Заключение

В заключение следует отметить, что недавние достижения в области применения ФБМ вместе с лучшим пониманием патобиологии осложнений, вызванных лечением РГШ, могут привести к более широкому спектру показаний для ФБМ.

Важность проблемы в этой области состоит в том, чтобы определить потенциальные показания к применению ФБМ при лечении побочных эффектов противораковой терапии, разработать протоколы исследований ФБМ, определить подтвержденные критерии результатов и проверить эффективность и безопасность предлагаемых протоколов для лечения осложнений, связанных с терапией РГШ.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Genot-Klasterky M.T., Paesmans M., Amey L., et al. Retrospective evaluation of the safety of low-level laser therapy/photobiomodulation in patients with head/neck cancer. *Supp. Care Cancer*. 2020;28(7):3015–22. Doi: 10.1007/s00520-019-05041-3.
2. Bourbonne V., Otz J., Bensadoun R.J., et al. Radiotherapy mucositis in head and neck cancer: prevention by low-energy surface laser. *BMJ. Supp. Palliat. Care*. 2019;16:bmjcare-2019-001851. Doi: 10.1136/bmjcare-2019-001851.
3. Zecha J.A., Raber-Durlacher J.E., Nair R.G., et al. Low-level laser therapy/photobiomodulation in the management of side effects of chemoradiation therapy in head and neck cancer: part 2: proposed applications and treatment protocols. *Supp. Care Cancer*. 2016;24(6):2793–805. Doi: 10.1007/s00520-016-3153-y.
4. Mobadder M.E., Farhat F., Mobadder W.E., Nammour S. Photobiomodulation Therapy in the Treatment of Oral Mucositis, Dysgeusia and Oral Dryness as

- Side-Effects of Head and Neck Radiotherapy in a Cancer Patient: A Case Report. Dent. J. (Basel). 2018;6(4):64. Doi: 10.3390/dj6040064.*
5. de Lima V.H.S., de Oliveira-Neto O.B., da Hora Sales P.H., et al. Effectiveness of low-level laser therapy for oral mucositis prevention in patients undergoing chemoradiotherapy for the treatment of head and neck cancer: A systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol.* 2020;102:104524. Doi: 10.1016/j.oraloncology.2019.104524.
  6. Martins A.F.L., Nogueira T.E., Morais M.O., et al. Effect of photobiomodulation on the severity of oral mucositis and molecular changes in head and neck cancer patients undergoing radiotherapy: a study protocol for a cost-effectiveness randomized clinical trial. *Trials.* 2019;20(1):97. Doi: 10.1186/s13063-019-3196-8.
  7. Queiroz N.C.A., Jorge M.P., Sousa I.M.O., et al. *Arrabidaea chica* for oral mucositis in patients with head and neck cancer: a protocol of a randomised clinical trial. *BMJ. Open.* 2018;8(10):e019505. Doi: 10.1136/bmjopen-2017-019505.
  8. Cronshaw M., Parker S., Anagnostaki E., et al. Photobiomodulation and Oral Mucositis: A Systematic Review. *Dent. J. (Basel).* 2020;8(3):87. Doi: 10.3390/dj8030087.
  9. Bowen J., Wardill H. The science of mucositis. *Supp. Care Cancer.* 2022;30(4):2915–7. Doi: 10.1007/s00520-022-06840-x.
  10. Bockel S., Vallard A., Lévy A., et al. Pharmacological modulation of radiation-induced oral mucosal complications. *Cancer Radiother.* 2018;22(5):429–37. Doi: 10.1016/j.canrad.2017.11.006.
  11. Zadik Y., Arany P.R., Fregnani E.R., et al. Systematic review of photobiomodulation for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. *Supp. Care Cancer.* 2019;27(10):3969–83. Doi: 10.1007/s00520-019-04890-2.
  12. Mobadder M.E., Farhat F., Mobadder W.E., Nammour S. Photobiomodulation Therapy in the Treatment of Oral Mucositis, Dysgeusia and Oral Dryness as Side-Effects of Head and Neck Radiotherapy in a Cancer Patient: A Case Report. *Dent J (Basel).* 2018;6(4):64. Doi: 10.3390/dj6040064.
  13. Кастыро И.В., Романко Ю.С., Мурадов Г.М. и др. Фотобиомодуляция острого болевого синдрома после септопластики. *Biomed. Photon.* 2021;10(2):34–41. Doi: 10.24931/2413-9432-2021-10-2-34-41. [Kastyro I.V., Romanko Yu.S., Muradov G.M., et al. Photobiomodulation of acute pain syndrome after septoplasty. *Biomed. Photon.* 2021;10(2):34–41 (in Russ.)].
  14. Kalthori K.A.M., Vahdatinia F., Jamalpour M.R., et al. Photobiomodulation in Oral Medicine. *Photobiomodul. Photomed. Laser Surg.* 2019;37(12):837–61. Doi: 10.1089/photob.2019.4706.
  15. Hanna R., Dalvi S., Benedicenti S., et al. Photobiomodulation Therapy in Oral Mucositis and Potentially Malignant Oral Lesions: A Therapy Towards the Future. *Cancers (Basel).* 2020;12(7):1949. Doi: 10.3390/cancers12071949.
  16. Silveira F.M., Paglioni M.P., Marques M.M., et al. Examining tumor modulating effects of photobiomodulation therapy on head and neck squamous cell carcinomas. *Photochem. Photobiol. Sci.* 2019;18(7):1621–37. Doi: 10.1039/c9pp00120d.
  17. Legouté F., Bensadoun R.J., Seegers V., et al. Low-level laser therapy in treatment of chemoradiotherapy-induced mucositis in head and neck cancer: results of a randomised, triple blind, multicentre phase III trial. *Radiat. Oncol.* 2019;14(1):83. Doi: 10.1186/s13014-019-1292-2.
  18. de Faria C.M.G., Barrera-Patiño C.P., Santana J.P.P., et al. Tumor radiosensitization by photobiomodulation. *J. Photochem. Photobiol. B.* 2021;225:112349. Doi: 10.1016/j.jphotobiol.2021.112349.
  19. Keefe D.M., Schubert M.M., Elting L.S., et al. Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. *Cancer.* 2007;109(5):820–31. Doi: 10.1002/encr.22484.
  20. Lalla R.V., Bowen J., Barasch A., et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer.* 2014;120(10):1453–61. Doi: 10.1002/encr.28592.
  21. Walinski C.J., Mellusi S.M., Brodeur A.E., et al. Review of oral mucositis treatment guidelines with an emphasis on laser therapy. *Gen. Dent.* 2022;70(2):22–6.
  22. Rupel K., Zupin L., Colliva A., et al. Photobiomodulation at Multiple Wavelengths Differentially Modulates Oxidative Stress In Vitro and In Vivo. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2018;2018:6510159. Doi: 10.1155/2018/6510159.
  23. Antunes H.S., Wajnberg G., Pinho M.B., et al. cDNA microarray analysis of human keratinocytes cells of patients submitted to chemoradiotherapy and oral photobiomodulation therapy: pilot study. *Lasers Med. Sci.* 2018;33(1):11–8. Doi: 10.1007/s10103-017-2313-8.
  24. Arjmand B., Khodadoost M., Jahani Sherafat S., et al. The Principal Role of Several Members of HLA and IRF Genes in Prevention of Oral Mucositis After Chemoradiotherapy. *J. Lasers Med. Sci.* 2021;12:e65. Doi: 10.34172/jlms.2021.65.
  25. Palmier N.R., Leme A.F.P., De Rossi T., et al. Salivary alpha-1-antitrypsin and macrophage migration inhibitory factor may be potential prognostic biomarkers for oncologic treatment-induced severe oral mucositis. *Supp. Care Cancer.* 2021;29(6):2939–46. Doi: 10.1007/s00520-020-05805-2.
  26. Marín-Conde F., Castellanos-Cosano L., Pachón-Ibañez J., et al. Photobiomodulation with low-level laser therapy reduces oral mucositis caused by head and neck radio-chemotherapy: prospective randomized controlled trial. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2019;48(7):917–23. Doi: 10.1016/j.ijom.2018.12.006. [Epub 2018 Dec 24. PMID: 30591391].
  27. Dantas J.B.L., Martins G.B., Lima H.R., et al. Evaluation of preventive laser photobiomodulation in patients with head and neck cancer undergoing radiochemotherapy: Laser in patients with head and neck cancer. *Spec. Care Dentist.* 2020;40(4):364–73. Doi: 10.1111/scd.12486.
  28. Martins A.F.L., Morais M.O., Sousa-Neto S.S., et al. The Effect of Photobiomodulation on Nitrite and Inflammatory Activity in Radiotherapy-Induced Oral Mucositis: A Randomized Clinical Trial. *Lasers Surg. Med.* 2021;53(5):671–83. Doi: 10.1002/lsm.23328.
  29. Guedes C.D.C.F.V., de Freitas Filho S.A.J., de Faria P.R., et al. Variation of Energy in Photobiomodulation for the Control of Radiotherapy-Induced Oral Mucositis: A Clinical Study in Head and Neck Cancer Patients. *Int. J. Dent.* 2018;2018:4579279. Doi: 10.1155/2018/4579279.
  30. de Carvalho P.A.G., Lessa R.C., Carraro D.M., et al. Three photobiomodulation protocols in the prevention/treatment of radiotherapy-induced oral mucositis. *Photodiagn. Photodyn. Ther.* 2020;31:101906. Doi: 10.1016/j.pdpdt.2020.101906.
  31. de Pauli Paglioni M., Faria K.M., Palmier N.R., et al. Patterns of oral mucositis in advanced oral squamous cell carcinoma patients managed with prophylactic photobiomodulation therapy—insights for future protocol development. *Lasers Med. Sci.* 2021;36(2):429–36. Doi: 10.1007/s10103-020-03091-2.
  32. de Bataille C., Sibaud V., Prioul A., et al. Management of radiation-induced mucosal necrosis with photobiomodulation therapy. *Supp. Care Cancer.* 2018;26(8):2491–2. Doi: 10.1007/s00520-017-3899-x.
  33. Epstein J.B., Song P., Ho A., Larian B., et al. Management of radiation-induced mucosal necrosis with photobiomodulation therapy. *Supp. Care Cancer.* 2018;26(8):2493. Doi: 10.1007/s00520-018-4228-8.
  34. Martins A.F.L., Morais M.O., de Sousa-Neto S.S., et al. Photobiomodulation reduces the impact of radiotherapy on oral health-related quality of life due to mucositis-related symptoms in head and neck cancer patients. *Lasers Med. Sci.* 2021;36(4):903–12. Doi: 10.1007/s10103-020-03167-z.
  35. Faustino I.S.P., Georgaki M., Santos-Silva A.R., et al. Head and neck radiotherapy leading to extensive late oral soft-tissue necrosis. *Oral Oncol.* 2022;125:105710. Doi: 10.1016/j.oraloncology.2021.105710.
  36. da Costa J.D.R., de Lima Dantas J.B., Martins G.B., et al. Adherence of head and neck cancer patients to laser photobiomodulation in a public health service: Pilot study. *Complement Ther. Med.* 2021;58:102687. Doi: 10.1016/j.ctim.2021.102687.

37. Patel P., Robinson P.D., Baggott C., et al. Clinical practice guideline for the prevention of oral and oropharyngeal mucositis in pediatric cancer and hematopoietic stem cell transplant patients: 2021 update. *Eur J Cancer*. 2021; 154: 92–101. doi: 10.1016/j.ejca.2021.05.013.
38. Anschau F., Webster J., Capra M.E.Z., et al. Efficacy of low-level laser for treatment of cancer oral mucositis: a systematic review and meta-analysis. *Lasers Med. Sci.* 2019;34(6):1053–62. Doi: 10.1007/s10103-019-02722-7.
39. de Pauli Paglioni M., Alves C.G.B., Fontes E.K., et al. Is photobiomodulation therapy effective in reducing pain caused by toxicities related to head and neck cancer treatment? A systematic review. *Supp. Care Cancer*. 2019;27(11):4043–54. Doi: 10.1007/s00520-019-04939-2.
40. de Sousa Melo A., Andrade C.L., de Lima Dantas J.B., et al. Impact of photobiomodulation for oral mucositis on body weight and BMI of patients with head and neck cancer. *Supp. Care Cancer*. 2022;30(6):4897–904. Doi: 10.1007/s00520-022-06899-6.
41. Kauark-Fontes E., Migliorati C.A., Epstein J.B., et al. Extraoral photobiomodulation for prevention of oral and oropharyngeal mucositis in head and neck cancer patients: interim analysis of a randomized, double-blind, clinical trial. *Supp. Care Cancer*. 2022;30(3):2225–36. Doi: 10.1007/s00520-021-06625-8.
42. Silveira F.M., Schmidt T.R., Neumann B., et al. Impact of photobiomodulation in a patient-derived xenograft model of oral squamous cell carcinoma. *Oral Dis*. 2023;29(2):547–56. Doi: 10.1111/odi.13967.
43. Antunes H.S., Herchenhorn D., Small I.A., et al. Long-term survival of a randomized phase III trial of head and neck cancer patients receiving concurrent chemoradiation therapy with or without low-level laser therapy (LLLT) to prevent oral mucositis. *Oral Oncol*. 2017;71:11–5. Doi: 10.1016/j.oraloncology.2017.05.018.
44. Ibarra A.M.C., Garcia M.P., Ferreira M., et al. Effects of photobiomodulation on cellular viability and cancer stem cell phenotype in oral squamous cell carcinoma. *Lasers Med. Sci.* 2021;36(3):681–90. Doi: 10.1007/s10103-020-03131-x.
45. Fischlechner R., Kofler B., Scharfetter V.H., et al. Does low-level laser therapy affect the survival of patients with head and neck cancer? *Lasers Med. Sci.* 2021;36(3):599–604. Doi: 10.1007/s10103-020-03073-4.
46. Martins M.D., Silveira F.M., Webber L.P., et al. The impact of photobiomodulation therapy on the biology and behavior of head and neck squamous cell carcinomas cell lines. *J. Photochem. Photobiol. B*. 2020;209:111924. Doi: 10.1016/j.jphotobiol.2020.111924.
47. Schalch T.D., Fernandes M.H., Destro Rodrigues M.F.S., et al. Photobiomodulation is associated with a decrease in cell viability and migration in oral squamous cell carcinoma. *Lasers Med. Sci.* 2019;34(3):629–36. Doi: 10.1007/s10103-018-2640-4.
48. Brandão T.B., Morais-Faria K., Ribeiro A.C.P., et al. Locally advanced oral squamous cell carcinoma patients treated with photobiomodulation for prevention of oral mucositis: retrospective outcomes and safety analyses. *Supp. Care Cancer*. 2018;26(7):2417–23. Doi: 10.1007/s00520-018-4046-z.
49. Pinheiro S.L., Bonadiman A.C., Borges Lemos A.L.D.A., et al. Photobiomodulation Therapy in Cancer Patients with Mucositis: A Clinical Evaluation. *Photobiomodul. Photomed. Laser Surg.* 2019;37(3):142–50. Doi: 10.1089/photob.2018.4526.
50. Campos T.M., do Prado Tavares Silva C.A., Sobral A.P.T., et al. Photobiomodulation in oral mucositis in patients with head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis followed by a cost-effectiveness analysis. *Supp. Care Cancer*. 2020;28(12):5649–59. Doi: 10.1007/s00520-020-05613-8.
51. Morais M.O., Martins A.F.L., de Jesus A.P.G., et al. A prospective study on oral adverse effects in head and neck cancer patients submitted to a preventive oral care protocol. *Supp. Care Cancer*. 2020;28(9):4263–73. Doi: 10.1007/s00520-019-05283-1.
52. Lopes Martins A.F., Nogueira T.E., Morais M.O., et al. Cost-effectiveness randomized clinical trial on the effect of photobiomodulation therapy for prevention of radiotherapy-induced severe oral mucositis in a Brazilian cancer hospital setting. *Supp. Care Cancer*. 2021;29(3):1245–56. Doi: 10.1007/s00520-020-05607-6.
53. González-Arriagada W.A., Ramos L.M.A., Andrade M.A.C., Lopes M.A. Efficacy of low-level laser therapy as an auxiliary tool for management of acute side effects of head and neck radiotherapy. *J. Cosmet. Laser Ther.* 2018;20(2):117–22. Doi: 10.1080/14764172.2017.1376097.
54. Bensadoun R.J., Bollet M.A., Liem X., et al. New photobiomodulation device for prevention and cure of radiotherapy-induced oral mucositis and dermatitis: results of the prospective Safe PBM study. *Supp. Care Cancer*. 2022;30(2):1569–77. Doi: 10.1007/s00520-021-06574-2.
55. Peralta-Mamani M., da Silva B.M., da Silva Pinto A.C., et al. Low-level laser therapy dosimetry most used for oral mucositis due to radiotherapy for head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2019;138:14–23. Doi: 10.1016/j.critrevonc.2019.03.009.
56. Kastyro I.V., Popadyuk V.I., Muradov G.M., Reshetov I.V. Low-Intensity Laser Therapy As a Method to Reduce Stress Responses after Septoplasty. *Dokl. Biochem. Biophys.* 2021;500:300–3. Doi: 10.1134/S1607672921050112.

Поступила 30.05.2022

Получены положительные рецензии 20.08.22

Принята в печать 25.09.22

Received 30.05.2022

Positive reviews received 20.08.22

Accepted 25.09.22

**Вклад авторов:** И.В. Решетов, Ю.С. Романко – концепция и дизайн исследования. И.В. Кастыро, С.В. Корнев, А.С. Фатьянова, Ю.В. Бабаева, Ю.С. Романко – сбор и обработка материала. Ю.С. Романко – написание текста. И.В. Решетов – редактирование.

**Contribution of the authors:** I.V. Reshetov, Yu.S. Romanko – concept and design of the study. I.V. Kastyro, S.V. Korenev, A.S. Fatyanova, Yu.V. Babaeva, Yu.S. Romanko – collection and processing of the material. Yu.S. Romanko – writing the text. I.V. Reshetov – editing.

#### Информация об авторах:

Кастыро Игорь Владимирович – д.м.н., профессор кафедры пластической хирургии Российского Университета дружбы народов. Адрес: Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8. e-mail: ikastyro@gmail.com. Orcid: 0000-0001-6134-3080.

Решетов Игорь Владимирович – д.м.н., профессор, академик РАН, заведующий кафедрой онкологии, радиотерапии и пластической хирургии Института кластерной онкологии им. Л.Л. Левшина, ПМГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). Адрес: 119991 Москва, ул. Трубецкая, д. 8; заведующий кафедрой онкологии и пластической хирургии ФГБУ ФНКЦ, Академия постдипломного образования ФМБА России. Адрес: 125371 Москва, Волоколамское ш., 91; ЧОУВО «МУ им. С.Ю. Витте». Адрес: 115432 Москва, 2-й Кожуховский проезд, 12/1; e-mail: ivreshetov@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0909-6278.

Корнев Сергей Владимирович – д.м.н., профессор, директор института, ФГАОУ ВО Балтийский федеральный университет им. И. Канта. Адрес: 236016 Калининград, ул. А. Невского, 14; e-mail: korenevsv@mail.ru. ORCID 0000-0003-2310-0576.

Фатьянова Анастасия Сергеевна – к.м.н., доцент кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии Института кластерной онкологии им. Л.Л. Левшина ПМГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). Адрес: 119991 Москва, ул. Трубецкая, д. 8; доцент кафедры онкологии и пластической хирургии ФГБУ ФНКЦ Академия постдипломного образования ФМБА России. Адрес: Волоколамское ш., д. 91. Адрес: 125371 Москва; e-mail: fatyanova@mail.ru. ORCID: 0000-0002-5004-8307.

Бабаева Юлия Викторовна — к.м.н., доцент кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии Института кластерной онкологии им. Л.Л. Левшина ПМГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). Адрес: 119991 Москва, ул. Трубецкая, д. 8; e-mail: juliybelova@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-2170-7286.

Романко Юрий Сергеевич — д.м.н., профессор кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии Института кластерной онкологии им. Л.Л. Левшина ПМГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). Адрес: 119991 Москва, ул. Трубецкая, д. 8; профессор кафедры онкологии и пластической хирургии ФГБУ ФНКЦ Академия постдипломного образования ФМБА России. Адрес: 125371 Москва, Волоколамское ш., д. 91; e-mail: ad\_astrum2000@mail.ru. ORCID: 0000-0001-8797-5932.

#### Information about the authors:

Kastyro Igor Vladimirovich — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Plastic Surgery, Peoples' Friendship University of Russia. Address: 8 Miklukho-Maklaya St., Moscow, Russia. E-mail: ikastyro@gmail.com. Orcid: 0000-0001-6134-3080.

Reshetov Igor Vladimirovich — Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Oncology, Radiotherapy and Plastic Surgery, Institute of Cluster Oncology named after L.L. Levshin, FMSMU n.a. I.M. Sechenov (Sechenov University). Address: 119991 Moscow, 8 Trubetskaya street; Head of the Department of Oncology and Plastic Surgery, Federal State Budgetary Institution FSCC, Academy of Postgraduate Education, FMBA of Russia. Address: 125371 Moscow, 91 Volokolamskoe highway; Scientific director of the faculty, Moscow Witte University. Address: 115432 Moscow,

12/1 2nd Kozhukhovskiy driveway; e-mail: ivreshetov@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0909-6278.

Korenev Sergey Vladimirovich — Doctor of Medical Sciences, Professor, Director of the Institute, "Baltic Federal University named after I. Kant". Address: 236016 Kaliningrad, 14 A. Nevskogo st.; e-mail: korenevsv@mail.ru. ORCID 0000-0003-2310-0576.

Fatyanova Anastasia Sergeevna — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Oncology, Radiotherapy and Plastic Surgery, Institute of Cluster Oncology named after L.L. Levshin, FMSMU n.a. I.M. Sechenov (Sechenov University). Address: 119991 Moscow, 8 Trubetskaya str.; Associate Professor of the Department of Oncology and Plastic Surgery, Federal State Budgetary Institution FSCC, Academy of Postgraduate Education, FMBA of Russia. Address: 125371 Moscow, 91 Volokolamskoe highway; e-mail: fatyanova@mail.ru. ORCID: 0000-0002-5004-8307.

Babaeva Yulia Viktorovna — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Oncology, Radiotherapy and Plastic Surgery, Institute of Cluster Oncology named after L.L. Levshin, FMSMU n.a. I.M. Sechenov (Sechenov University). Address: 119991 Moscow, 8 Trubetskaya; e-mail: juliybelova@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-2170-7286.

Romanko Yuri Sergeevich — D.Sc. in Medicine, Professor of the Department of Oncology, Radiotherapy and Plastic Surgery, Institute of Cluster Oncology named after L.L. Levshin, FMSMU n.a. I.M. Sechenov (Sechenov University). Address: 119991 Moscow, 8 Trubetskaya str.; Professor of the Department of Oncology and Plastic Surgery, Federal State Budgetary Institution FSCC, Academy of Postgraduate Education, FMBA of Russia. Address: 125371, Moscow, 91 Volokolamskoe highway; e-mail: ad\_astrum2000@mail.ru. ORCID: 0000-0001-8797-5932.



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

## The Utility of Radiation Imaging during the Treatment of Head and Neck Tumors with Neoadjuvant Chemotherapy

V.D. Volodina <sup>1</sup>, I.V. Reshetov <sup>1,2</sup>, N.S. Serova <sup>1</sup>, Yu.S. Romanko <sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

<sup>2</sup>Academy of Postgraduate Education under Federal Research and Clinical Center of Specialized Medical Care and Medical Technologies of the FMBA of Russia, Moscow, Russia

Contacts: Volodina Viktoria Dmitrievna – e-mail: dr.volodinavd.rg@gmail.com

### Оценка информативности лучевых методов исследования при лечении опухолей головы и шеи с использованием неoadъювантной химиотерапии

В.Д. Володина <sup>1</sup>, И.В. Решетов <sup>1,2</sup>, Н.С. Серова <sup>1</sup>, Ю.С. Романко <sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава РФ, Москва, Россия

<sup>2</sup>Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, Москва, Россия

Контакты: Володина Виктория Дмитриевна – e-mail: dr.volodinavd.rg@gmail.com

### 放射成像在头颈部肿瘤新辅助化疗中的应用

V.D. Volodina <sup>1</sup>, I.V. Reshetov <sup>1,2</sup>, N.S. Serova <sup>1</sup>, Yu.S. Romanko <sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

<sup>2</sup>Academy of Postgraduate Education under Federal Research and Clinical Center of Specialized Medical Care and Medical Technologies of the FMBA of Russia, Moscow, Russia

通讯作者: Volodina Viktoria Dmitrievna – e-mail: dr.volodinavd.rg@gmail.com

**Doi: 10.25792/HN.2023.11.2.75–80**

Head and neck cancer ranks 6th–7th in incidence among all cancers worldwide. In 90–95% of cases, head and neck cancer is presented by squamous cell carcinoma of various degrees of differentiation. The mean age at the time of diagnosis is approximately 60 years. Nowadays, chemotherapy plays a key role in the treatment of malignant tumors of oral cavity and pharynx and can be used both as part of chemoradiotherapy (neoadjuvant chemotherapy followed by radiotherapy or concomitant chemoradiotherapy) and as an independent treatment option for recurrent, unresectable disease and regional metastasis. Neoadjuvant chemotherapy is a form of medical treatment applied before surgery or radiotherapy and is one of the most promising treatment options for oral and oropharyngeal cancer. Currently, the criteria for neoadjuvant chemotherapy response assessment with radiation imaging are not well-defined. The article analyzes the current data on the use of radiation diagnostic methods in assessing the effectiveness of neoadjuvant chemotherapy.

**Key words:** head and neck tumors, squamous cell carcinoma, neoadjuvant chemotherapy, radiation diagnostics, computed tomography, magnetic resonance imaging, ultrasound, diagnostics

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

**Funding.** There was no funding for this study

**For citation:** Volodina V.D., Reshetov I.V., Serova N.S., Romanko Yu.S. The Utility of Radiation Imaging during the Treatment of Head and Neck Tumors with Neoadjuvant Chemotherapy. *Head and neck. Russian Journal.* 2023;11(2):75–80

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

Рак органов головы и шеи занимает 6–7-е место по распространенности среди всех злокачественных новообразований в мире. В 90–95% случаев выявляется плоскоклеточный рак различной степени дифференцировки. При этом больные, как правило, трудоспособны, средний возраст составляет около 60 лет. На сегодняшний день одну из ключевых ролей в лечении злокачественных опухолей полости рта и ротоглотки играет химиотерапия, которая может применяться как в качестве комбинированного химиолучевого лечения (неoadъювантная химиотерапия с последующей лучевой терапией и одновременная химиолучевая терапия), так и в качестве самостоятельного метода лечения рецидивных, нерезектабельных форм рака и регионарных метастазов. Неoadъювантная химиотерапия представляет собой

проведение химиотерапевтического этапа лечения до основного лечения (хирургического или лучевого) и является одним из основных и наиболее перспективных направлений химиотерапевтического лечения злокачественных новообразований полости рта и ротоглотки, при этом вопрос оценки эффективности неoadъювантной химиотерапии является мало изученным. В статье проведен анализ существующих на сегодняшний день публикаций по использованию лучевых методов диагностики в оценке эффективности неoadъювантной химиотерапии.

**Ключевые слова:** опухоли головы и шеи, плоскоклеточный рак, неoadъювантная химиотерапия, лучевая диагностика, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, ультразвуковое исследование, радиоизотопная диагностика

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** Володина В.Д., Решетов И.В., Серова Н.С., Романко Ю.С. Оценка информативности лучевых методов исследования при лечении опухолей головы и шеи с использованием неoadъювантной химиотерапии. *Head and neck. Голова и шея. Российский журнал.* 2023;11(2):75–80

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

头颈部癌症的发病率在全球所有癌症中排名第六至第七。在90–95%的病例中，头颈部癌症表现为不同分化程度的鳞状细胞癌。诊断时的平均年龄约为60岁。如今，化疗在口腔和咽部恶性肿瘤的治疗中发挥着关键作用，既可以作为放化疗的一部分（新辅助化疗后放疗或联合放化疗），也可以作为复发性、不可切除性疾病和区域转移的独立治疗选择。新辅助化疗是一种在手术或放疗前应用的药物治疗形式，是口腔和口咽癌最有希望的治疗选择之一。目前，用放射成像评估新辅助化疗反应的标准尚不明确。本文分析了目前使用放射诊断方法评估新辅助化疗有效性的数据。

关键词：头颈部肿瘤、鳞状细胞癌、新辅助化疗、放射诊断、计算机断层扫描、磁共振成像、超声、诊断

利益冲突：作者没有利益冲突需要声明。

基金：这项研究没有资金。

引用 Volodina V.D., Reshetov I.V., Serova N.S., Romanko Yu.S. The Utility of Radiation Imaging during the Treatment of Head and Neck Tumors with Neoadjuvant Chemotherapy. *Head and neck. Russian Journal.* 2023;11(2):75–80

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

Рак органов головы и шеи занимает 6–7-е место по распространенности среди всех злокачественных новообразований в мире. В 90–95% случаев выявляется плоскоклеточный рак различной степени дифференцировки [1–4]. При этом больные, как правило, трудоспособны – средний возраст составляет около 60 лет [1, 5].

На сегодняшний день одну из ключевых ролей в лечении злокачественных опухолей полости рта и ротоглотки играет химиотерапия (ХТ), которая может применяться как в качестве комбинированного химиолучевого лечения (неoadъювантная ХТ с последующей лучевой терапией и одновременная химиолучевая терапия), так и в качестве самостоятельного метода лечения рецидивных, нерезектабельных форм рака и регионарных метастазов [6–9].

Неoadъювантная ХТ представляет собой проведение химиотерапевтического этапа лечения до основного лечения (хирургического или лучевого) и является одним из основных и наиболее перспективных направлений химиотерапевтического лечения злокачественных новообразований полости рта и ротоглотки, при этом вопрос оценки эффективности неoadъювантной ХТ является мало изученным [10, 11].

Важнейшим аспектом в лечении злокачественных опухолей головы и шеи является оценка эффективности лечения, в т.ч. и химиотерапевтического, которая осуществляется по следующим критериям: ответ опухоли, токсичность и наличие побочных эффектов на лечение и выживаемость пациентов. Ответ на лечение может проявляться в виде полной или частичной регрессии, продолженного роста и стабилизации [12].

Несмотря на общепринятые критерии оценки опухолевого ответа, наиболее сложным аспектом является интерпретация данных диагностических методов с целью определения дальнейшей тактики лечения. Ориентиром для оценки эффекта лечения могут служить международные критерии оценки ответа солидных опухолей на терапию RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) последняя версия 1.1. 2016 г., разработанные изначально для клинических исследований и основанные на определении размера опухоли методами лучевой диагностики, таких как: мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) и магнитно-резонансную томографию (МРТ), а также критерии ВОЗ [13]. Критерии RECIST 1.1, разработанные Национальным институтом рака и EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer), определяют частичный ответ как умень-

шение наибольшего диаметра опухоли на 30%. Для округлых опухолей этот показатель эквивалентен уменьшению на 50% [14]. На практике для оценки эффективности лечения допустимо применение методов ультразвуковой диагностики, рентгенографии, эндоскопии и объективного физикального обследования. Для получения достоверных данных о динамике процесса необходимо использовать один и тот же диагностический метод, выбранный до начала терапии и позволяющий качественно визуализировать опухолевые очаги, с подробным описанием выявленных изменений в процессе лечения [12].

Исторически, эффективность результата лечения солидных опухолей оценивалась исключительно по уменьшению размера опухоли. В дальнейшем учитывалось уменьшение размера опухоли более чем на 25% от исходной величины, позже было введено понятие полной (полное исчезновение опухоли) и частичной (уменьшение размера опухоли на 50% и более) регрессии. С течением времени стали учитывать не только факт получения эффекта, но и его длительность.

### **Возможности применения МСКТ и МРТ в оценке эффективности ХТ лечения опухолей головы и шеи**

В современной практике МСКТ и МРТ являются основными методами визуализации для оценки опухолевого ответа на [15–17]. Для оценки эффективности лечения оба этих метода используют морфометрические параметры (изменение размеров опухоли), а такие методы диагностики, как диффузионно-взвешенная МРТ (ДВ-МРТ), перфузионная компьютерная томография (ПКТ) и МРТ-перфузия позволяют оценить не только динамику размеров опухоли, но и функциональный ответ на лечение, который проявляется в виде изменения кровотока и метаболических процессов в опухоли, тем самым позволяя оценить эффективность лечения еще до уменьшения размеров опухоли [18]. Это не только может служить прогностическим фактором эффективности, но также может позволить адаптировать окончательный план лечения в то время, когда это еще возможно [19].

Важнейшим параметром оценки первичного состояния опухоли и ее динамики в результате лечения является степень инвазии в окружающие здоровые ткани [20, 21]. МСКТ позволяет выявить инвазию опухоли в костные структуры эффективнее, чем МРТ, МРТ же в свою очередь лучше подходит для диагностики прорастания опухоли в мягкотканые структуры, однако может быть полезна и при оценке вовлеченности в патологический процесс костной ткани (так, МРТ лучше, чем МСКТ позволяет оценить инвазию в костный мозг) [20, 22]. Определение степени инвазии в костные структуры является особенно важным при лечении злокачественных опухолей полости носа, околоносовых синусов и полости рта, где имеется тесная связь слизистой оболочки с подлежащей костной тканью, а инвазия в костные структуры не только определяет стадийность опухолевого процесса, но и влияет на прогноз заболевания, выбор тактики и эффективность лечения.

### **Возможности применения ДВ-МРТ в оценке эффективности лечения опухолей головы и шеи**

ДВ-МРТ является методом выявления ранних изменений в опухоли после лечения [27–29]. ДВ-МРТ не позволяет оце-

нить перфузию и истинный эффект, связанный с диффузией [30]. Визуализация интравоксельного некогерентного движения (IVIM) характеризуется тремя параметрами: чистым коэффициентом диффузии, объемной долей микрососудов и связанной с перфузией некогерентной микроциркуляцией. Параметры, полученные на основе IVIM, могут более точно охарактеризовать фактический статус диффузии в опухолях, чем ДВ-МРТ, поскольку они обеспечивают измерения как перфузии, так и истинной диффузии. В недавнем исследовании W. Guo и соавт. измерения IVIM были выполнены до и после 2 циклов индукционной ХТ паклитакселом и цисплатином у 28 пациентов с далеко зашедшей стадией рака глотки. Ответ классифицировали в соответствии с RECIST через 3 недели после второго цикла индукционной ХТ с помощью стандартной МРТ. Измеряемый коэффициент диффузии (ИКД карты) после лечения и коэффициент чистой диффузии были значительно выше у пациентов, отвечающих на терапию, в то время как связанная с перфузией некогерентная микроциркуляция была у них значительно ниже, а объемная доля микрососудов существенно не различалась. Изменения (между предварительным лечением и 3 неделями после индукционной ХТ) на ИКД картах чистого коэффициента диффузии и связанной с перфузией некогерентной микроциркуляции были значительно выше у пациентов, ответивших на лечение, а доля объема микрососудов – нет [31]. ДВ-МРТ рассматривается перспективной последовательностью с целью оценки опухолевого ответа на лечение, но для возможного внедрения в клиническую практику необходимы дальнейшие исследования с использованием стандартизированного протокола [29].

### **Применение КТ-перфузии и МРТ-перфузии при объемных образованиях**

Перфузионная КТ – метод визуализации, который может оценивать такие параметры в опухоли, как средняя скорость кровотока, объем кровотока, среднее время прохождения и произведение площади поверхности проницаемости капилляров. Для измерения перфузии с помощью КТ можно использовать несколько алгоритмов [32]. D. Gandhi и соавт. исследовали, коррелируют ли эти параметры перфузии КТ с ответом на индукционную ХТ, и сравнивали эти данные с результатами эндоскопии. У 9 пациентов с распространенным раком головы и шеи уменьшение объема крови более 20% при КТ-перфузии через 3 недели после 1 цикла индукционной ХТ (цисплатин и 5-фторурацил) показало существенную корреляцию с клиническим ответом (уменьшение объема опухоли на 50% и более), что подтверждалось данными эндоскопии. Корреляция между снижением ( $\geq 20\%$ ) кровотока, снижением ( $\geq 20\%$ ) проницаемости капилляров и увеличением ( $\geq 20\%$ ) среднего времени прохождения и клинического ответа была удовлетворительной. Основываясь на этих результатах, авторы предположили, что параметры перфузии КТ могут потенциально заменить инвазивные диагностические процедуры в качестве предиктора ответа опухоли [33].

G. Petralia и соавт. обнаружили корреляцию между снижением кровотока и объема крови на перфузионной КТ и уменьшением объема опухоли у 20 пациентов с запущенной стадией рака головы и шеи после 2 курсов цисплатина и 5-фторурацила в качестве индукционной ХТ [34].

При применении перфузионной МРТ используются следующие параметры: константа переноса, объем внесосудистого внеклеточного пространства на единицу объема ткани, началь-

ная площадь под кривой гадолиния (IAUGC60) и усиливающая фракция. С. Powell и соавт. сообщили о значительном падении константы переноса константы переноса и IAUGC60 после ХТ [35]. Имеющиеся данные свидетельствуют о перспективности данных методов, однако имеющихся данных недостаточно для более подробного анализа [32].

## Возможности применения позитронно-эмиссионной томографии в оценке эффективности ХТ лечения опухолей головы и шеи

Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ), преимущественно является методом количественной оценки опухолевого ответа на лечение и зависит от количества живых опухолевых клеток и накопления 18F-фтордезоксиглюкозы (18F-ФДГ). Несмотря на это данный метод имеет множество различных показателей, таких как standardized uptake value (SUV), отношение удельной радиоактивности в измеряемой области интереса (ROI) к общей введенной удельной радиоактивности, позволяющих оценить ранний ответ на лечение. Тем не менее данный метод является лишь дополнением к традиционной МСКТ, результаты которой являются основополагающими по критериям RECIST 1.1. Полный ответ с помощью ПЭТ-КТ определяется тогда, когда отмечается полное отсутствие накопления 18F-ФДГ. Функциональная визуализация с использованием 18F-ФДГ-ПЭТ является многообещающей, но внедрение в рутинную клиническую практику ограничено из-за вариабельности результатов исследования и отсутствия единых протоколов исследования [23–26].

В работах Р.В. Зельчана и соавт., посвященных однофотонной эмиссионной томографии (ОФЭКТ), были продемонстрированы возможности данного метода в оценке эффективности неoadьювантной ХТ. При этом наиболее информативным количественным показателем определения результатов лечения является динамика индекса опухоль/подчелюстная слюнная железа (о/п) [36].

Ультразвуковая диагностика злокачественных опухолей головы и шеи имеет определенные преимущества ввиду своей неинвазивности и безопасности. По данным ряда авторов, вышеуказанный метод обладает высокой чувствительностью в диагностике опухолей языка, локализованных преимущественно в его передних отделах. Что же касается оценки эффективности лечения, то ультразвуковое исследование позволяет оценить динамику размера опухоли, и оценить состояние регионарных лимфоузлов [37].

Таким образом, несмотря на обилие неинвазивных методов, имеющихся данных недостаточно для создания единого протокола диагностики с целью оценки эффективности ХТ. Традиционные МСКТ и МРТ позволяют оценить лишь уменьшение объема опухолевой ткани, в то время как перфузионные КТ и МРТ и ДВ-МРТ позволяют оценить метаболические, перфузионные и биологические изменения в опухоли, тем самым повысить эффективность и оптимизировать алгоритм химиотерапевтического лечения, однако для этого требуется выработка единых протоколов диагностики.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Siegal R., Miller K.D., Jemal A. *Cancer statistics, 2012*. *Ca Cancer J Clin.* 2014;64(1):9–29.

2. Cohen N, Fedewa S, Chen AY. *Epidemiology and demographics of the head and neck cancer population*. *Oral Maxillofac. Surg. Clin.* 2018;30(4):381–95.
3. Гаврилюк Д.В., Авдеенко М.В., Зуков Р.А., Чижевская С.Ю. Сложный клинический случай диагностики рака гортани. *Сибирский онкологический журнал.* 2016;15(5):99–103. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2016-15-5-15-22>. [Gavrilyuk D.V., Avdeenko M.V., Zukov R.A., Chizhevskaya S.Yu. A case report of difficult diagnosis in the patient with laryngeal cancer. *Sibirsky Onkologicheskyy Zhurnal.* 2016;15(5):99–103 (In Russ.)].
4. Стукань А.И., Порханов В.А., Бодня В.Н. Клиническая значимость P16-позитивного статуса и высокой пролиферативной активности у пациентов с орофарингеальной плоскоклеточной карциномой. *Сибирский онкологический журнал.* 2020;19(2):41–8. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2020-19-2-41-48>. [Stukan A.I., Porkhanov V.A., Bodnya V.N. Clinical significance of P16-positive status and high index of proliferative activity in patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Sibirsky Onkologicheskyy Zhurnal.* 2020;19(2):41–8. (In Russ.)].
5. Huang S.H., O'Sullivan B. Overview of the 8th edition TNM classification for head and neck cancer. *Curr. Treatment Option. Oncol.* 2017;18(7):1–3.
6. Болотина Л.В., Владимирова Л.Ю., Денгина Н.В. и др. Практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей головы и шеи. *Злокачественные опухоли.* 2021;10(3s2–1):93–108. [Bolotina L.V., Vladimirova L.Y., Dengina N.V., et al. Practical recommendations for treatment of malignant tumors of head and neck. *Zlokač. opuholi.* 2021;10(3c2–1):93–108 (In Russ.)].
7. Gau M., Karabadjian A., Reverdy T., et al. Induction chemotherapy in head and neck cancers: results and controversies. *Oral Oncol.* 2019;95:164–9.
8. Guidi A., Codecà C., Ferrari D. Chemotherapy and immunotherapy for recurrent and metastatic head and neck cancer: a systematic review. *Med. Oncol.* 2018;35(3):1–2.
9. Guigay J., Le Caer H., Ortholan C., et al. Treatment of inoperable elderly head and neck cancer patients. *Curr. Opin. Oncol.* 2019;31(3):152–9.
10. Li C., Zhao Z., Zhou J., et al. Relationship between the TERT, TNIP1 and OBFC1 genetic polymorphisms and susceptibility to colorectal cancer in Chinese Han population. *Oncotarget.* 2017;8(34): 18707–14.
11. Kim D., Li R. Contemporary treatment of locally advanced oral cancer. *Curr. Treatment Options Oncol.* 2019;20(4):1–9.
12. Тракин А.А., Бесова Н.С., Волков Н.М. и др. Практические рекомендации по общим принципам проведения противоопухолевой лекарственной терапии. *Злокачественные опухоли.* 2021;10(3s2–1):26–39. [Tryakin A.A., Besova N.S., Volkov N.M., et al. Practical recommendations on general principles of antitumor drug therapy. *Zlokač. opuholi.* 2021;10(3c2–1):26–39 (In Russ.)].
13. Schwartz L.H., Litière S., De Vries E., et al. RECIST 1.1 – Update and clarification: From the RECIST committee. *Eur. J. Cancer.* 2016;62:132–7.
14. Rompe J.D., Kirkpatrick C.J., Küllmer K., et al. Dose-related effects of shock waves on rabbit tendo Achillis: a sonographic and histological study. *J. Bone Joint Surg. British volume.* 1998;80(3):546–52.
15. Seeburg D.P., Baer A.H., Aygun N. Imaging of Patients with Head and Neck Cancer. *Oral Maxillofac. Surg. Clin. North Am.* 2018;30(4):421–33.
16. Gödény M., Remenár É., Takácsi-Nagy Z., et al. Role of MRI and CT in the evaluation of postirradiation status and complications in head and neck cancer. *Magy. Onkol.* 2018;62(3):159–73.
17. Kim J.H., Choi K.Y., Lee S.H., et al. The value of CT, MRI, and PET-CT in detecting retropharyngeal lymph node metastasis of head and neck squamous cell carcinoma. *BMC. Med. Imaging.* 2020;20(1):1–8.
18. Vollenbrock S.E., Voncken F.E.M., Lambregts D.M.J., et al. Clinical response assessment on DW-MRI compared with FDG-PET/CT after neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with oesophageal cancer. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2021;48(1):176–85.



19. de Bree R., Wolf G.T., de Keizer B., et al. Response assessment after induction chemotherapy for head and neck squamous cell carcinoma: From physical examination to modern imaging techniques and beyond. *Head Neck*. 2017;39(11):2329–49.
20. Rumboldt Z., Day T.A., Michel M. Imaging of oral cavity cancer. *Oral Oncol*. 2006;42(9):854–65.
21. Badger D., Aygun N. Imaging of Perineural Spread in Head and Neck Cancer. *Radiol. Clin. North Am.* 2017;55(1):139–49.
22. Curtin H.D. Detection of perineural spread: fat suppression versus no fat suppression. *AJNR. Am. J. Neuroradiol.* 2004;25(1):1–3.
23. Boellaard R. Need for standardization of 18F-FDG PET/CT for treatment response assessments. *J. Nucl. Med.* 2011;52(Suppl. 2): S 93–100.
24. Dejaco D., Uprimny C., Widmann G., et al. Response evaluation of cervical lymph nodes after chemoradiation in patients with head and neck cancer – does additional [18F]FDG-PET-CT help? *Cancer Imaging*. 2020;20(1):69.
25. Mehanna H., McConkey C.C., Rahman J.K., et al. PET-NECK: a multicentre randomised Phase III non-inferiority trial comparing a positron emission tomography-computerised tomography-guided watch-and-wait policy with planned neck dissection in the management of locally advanced (N2/N3) nodal metastases in. *Health Technol. Assess. (Rockv.)*. 2017;21(17):1–122.
26. Fatehi K.S., Thiagarajan S., Dhar H., et al. Utility of response assessment PET-CT to predict residual disease in neck nodes: A comparison with the Histopathology. *Auris Nasus Larynx*. 2019;46(4):599–604.
27. Freihat O., Pinter T., Kedves A., et al. Diffusion-Weighted Imaging (DWI) derived from PET/MRI for lymph node assessment in patients with Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC). *Cancer Imaging*. 2020;20(1):56.
28. Martens R.M., Koopman T., Lavini C., et al. Multiparametric functional MRI and 18F-FDG-PET for survival prediction in patients with head and neck squamous cell carcinoma treated with (chemo)radiation. *Eur. Radiol*. 2021;31(2):616–28.
29. Connolly M., Srinivasan A. Diffusion-Weighted Imaging in Head and Neck Cancer. *Magn. Reson. Imaging Clin. N. Am.* 2018;26(1):121–33.
30. Berrak S., Chawla S., Kim S., et al. Diffusion Weighted Imaging in Predicting Progression Free Survival in Patients with Squamous Cell Carcinomas of the Head and Neck Treated with Induction Chemotherapy. *Acad. Radiol*. 2011;18(10):1225–32.
31. Guo W., Luo D., Lin M., et al. Pretreatment Intra-Voxel Incoherent Motion Diffusion-Weighted Imaging (IVIM-DWI) in Predicting Induction Chemotherapy Response in Locally Advanced Hypopharyngeal Carcinoma. *Med. (Baltimore)*. 2016;95(10):e3039.
32. Ursino S., Faggioni L., Fiorica F., et al. Role of perfusion CT in the evaluation of metastatic nodal tumor response after radiochemotherapy in head and neck cancer: preliminary findings. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci*. 2017;21(21):4882–90.
33. Gandhi D., Chepeha D.B., Miller T., et al. Correlation between initial and early follow-up CT perfusion parameters with endoscopic tumor response in patients with advanced squamous cell carcinomas of the oropharynx treated with organ-preservation therapy. *AJNR. Am. J. Neuroradiol*. 2006;27(1):101–6.
34. Petralia G., Preda L., Giugliano G., et al. Perfusion Computed Tomography for Monitoring Induction Chemotherapy in Patients With Squamous Cell Carcinoma of the Upper Aerodigestive Tract. *J. Comput. Assist. Tomogr*. 2009;33(4):552–9.
35. Powell C., Schmidt M., Borri M., et al. Changes in functional imaging parameters following induction chemotherapy have important implications for individualised patient-based treatment regimens for advanced head and neck cancer. *Radiother. Oncol*. 2013;106(1):112–7.
36. Зельчан Р.В., Чернов В.И., Медведева А.А. и др. Использование однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с 99m Tc-МИБИ и 199 Tl-хлоридом в диагностике и оценке эффективности химиотерапии первичных и рецидивных опухолей гортани и гортаноглотки. *Евразийский онкологический журнал*. 2016;4(1):9–16. [Zelchan R.V., Chernov V.I., Medvedeva A.A., et al. The use of single-photon emission computed tomography with 99m Tc-MIBI and 199 Tl-chloride in diagnosis and assessment of the effectiveness of chemotherapy for primary and recurrent tumors of larynx and laryngopharynx. *Euras. Oncol. J.* 2016;4(1):9–16 (In Russ.)].
37. Соловьев В.А., Решетов И.В., Митина Л.А. и др. Возможности ультразвуковой диагностики опухолей языка и дна полости рта. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2015;4(4):18–21. [Soloviev V.A., Reshetov I.V., Mitina L.A. et al. Possibilities of ultrasound diagnostics of tumors of the tongue and floor of the oral cavity. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2015;4(4):18–21 (In Russ.)].

Поступила 16.12.2021

Получены положительные отзывы 20.08.22

Принята в печать 20.09.22

Received 16.12.2021

Positive reviews received 20.08.22

Accepted 20.09.22

**Вклад авторов:** В.Д. Володина, И.В. Решетов, Н.С. Серова, Ю.С. Романко – концепция и дизайн исследования. В.Д. Володина – сбор и обработка материала. В.Д. Володина, Ю.С. Романко – написание текста. И.В. Решетов, Н.С. Серова, Ю.С. Романко – редактирование.

**Contribution of the authors:** V.D. Volodina, I.V. Reshetov, N.S. Serova, Yu.S. Romanko – concept and design of the study. V.D. Volodina – collection and processing of the material. V.D. Volodina, Yu.S. Romanko – writing of the text. I.V. Reshetov, N.S. Serova, Yu.S. Romanko – editing.

#### Информация об авторах:

Володина Виктория Дмитриевна – врач-рентгенолог, аспирант кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава РФ. Адрес: 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; e-mail: dr.volodinavd@gmail.com.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1302-4557>.

Решетов Игорь Владимирович – д.м.н., академик РАН, профессор кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава РФ, директор института кластерной онкологии им. Л.Л. Левшина ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава РФ, заведующий кафедрой онкологии и пластической хирургии Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, научный руководитель медицинского факультета ЧОУВО «МУ им. С. Ю. Витте». Адрес: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; e-mail: reshetoviv@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0909-6278>.

Серова Наталья Сергеевна – д.м.н., член-корр. РАН, профессор кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава РФ. Адрес: 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; e-mail: serova\_n\_s@staff.sechenov.ru.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6697-7824>.

Романко Юрий Сергеевич – д.м.н., профессор кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава РФ, профессор кафедры онкологии и пластической хирургии Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России. Адрес: 125371 Москва, Волоколамское шоссе, 91; e-mail: romanko\_yu\_s@staff.sechenov.ru.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5853-9127>.

**Information about the authors:**

*Viktoriya Dmitrievna Volodina – Roentgenologist, Postgraduate Student, Department of the Radiation Diagnostics and Treatment, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University). Address: 119991 Moscow, Trubetskaya street 8,2; e-mail: dr.volodinavd@gmail.com.*

*ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1302-4557>.*

*Igor Vladimirovich Reshetov – Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director of the L.L. Levshin Institute of Cluster Oncology, Head of the Department of Oncology, Radiotherapy, and Plastic Surgery, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia, Academy of Postgraduate Education under FSBI FRCC of FMBA of Russia. Address: 119991 Moscow, Trubetskaya street 8,2; e-mail: reshetoviv@mail.ru.*

*ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0909-6278>.*

*Natalia Sergeevna Serova – Doctor of Medical Sciences, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor, Department of the Radiation Diagnostics and Treatment, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University). Address: 119991 Moscow, Trubetskaya street 8,2; e-mail: serova\_n\_s@staff.sechenov.ru.*

*ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6697-7824>.*

*Yuri Sergeevich Romanko – Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Oncology, Radiotherapy, and Plastic Surgery, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow; Academy of Postgraduate Education under FSBI FRCC of the FMBA of Russia. Address: 125371 Moscow, Volokolamskoye highway, 91.*

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

## Fundamental and applied research of the Institute of Cluster Oncology named after L.L. Levshin on the development of methods for the treatment of diseases of the head and neck

I.V. Reshetov<sup>1,2,3</sup>, Yu.S. Romanko<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenovskiy University), Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Academy of postgraduate education under FSBU FSCC of FMBA of Russia, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Moscow Witte University, Moscow, Russia;

Contact: Romanko Yuri Sergeevich – e-mail: ad\_astrum2000@mail.ru

## Фундаментальные и прикладные исследования Института кластерной онкологии имени Л.Л. Левшина по разработке методов лечения заболеваний головы и шеи

И.В. Решетов<sup>1,2,3</sup>, Ю.С. Романко<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава РФ, Москва, Россия

<sup>2</sup>Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА РФ, Москва, Россия

<sup>3</sup>ЧОУВО «МУ им. С.Ю. Витте», Москва, Россия

Контакты: Романко Юрий Сергеевич – e-mail: ad\_astrum2000@mail.ru.

## 以L.L.Levshin命名的集群肿瘤研究所关于开发头颈部疾病治疗方法的基础和应用研究

I.V. Reshetov<sup>1,2,3</sup>, Yu.S. Romanko<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenovskiy University), Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Academy of postgraduate education under FSBU FSCC of FMBA of Russia, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Moscow Witte University, Moscow, Russia

通讯作者: Romanko Yuri Sergeevich – e-mail: ad\_astrum2000@mail.ru

**Doi: 10.25792/HN.2023.11.2.81-91**

Institute of Cluster Oncology named after L.L. Levshin of the First Moscow State Medical University (Institute) is the assignee of the first oncological Institute in Europe – Institute named after Morozov for the Treatment of Tumors of the Imperial Moscow University. Currently, the Institute is a university experimental - clinical cluster, which conducts multilateral research in the field of biology and medicine.

The publication is an overview of the main results of the Institute as part of the implementation of work on the state assignment in 2020–2021. In the field of experimental and clinical development of new methods for the treatment of various diseases of the head and neck.

So, within the state task, a study was conducted that demonstrated the high efficiency of replacing jaw defects using 3D printing and the feasibility of further clinical research in this direction.

A study was made of cancer biomarkers derived from the tumor tissue microenvironment (TME), with particular attention to the extracellular matrix (ECM) and its products of activity and degradation. ECM-associated extracellular vesicles, ECM biomechanical characteristics, and ECM-derived biomarkers predictive of response to immunotherapy were studied. ECM has been shown to be a critical factor in malignant tumors. It is recommended that ECM-derived biomarkers be included in diagnostic and prognostic marker panels in the clinic.

It is shown that the use of modern systems of THz spectroscopy and visualization opens up new possibilities in the label-free diagnosis of tumors, the treatment of cancer and inflammatory diseases. Models have been developed to fully describe the interaction of a THz wave with human brain tissues within the framework of classical electrodynamics, which is important for future research in the field of THz tumor neurodiagnosis. The need for a systematic study of various modes of THz irradiation of tissues and cells, including continuous and pulsed radiation, different powers, number and duration of exposure cycles, is emphasized.

Liposomes containing MAN $\alpha$ 1-2MAN-PEG-DOPE were first tested as a nanocarrier DNA vaccine in cattle as a prophylactic against bovine herpes-1 (BoHV-1) infection. The proposed method increases immunogenicity and leads to long-term immunity.

A dendritic cell (DC) targeting strategy has been proposed that uses a specific receptor known as DC-SIGN with its ability to bind  $\alpha$ 1,2-mannobiase, which is present at the ends of oligosaccharides in some viruses, bacteria and other pathogens.

The Digital Display Precision Predictor (DDPP) algorithm is presented, aimed at identifying transcriptomic predictors of treatment outcome. Transcriptomic analysis, based on comparisons between tumor and normal tissue, compared with genomic analysis alone increased the number of patients eligible for targeted therapy by about a third.

Work has been carried out to study the activation of neutrophils as an important therapeutic target in the treatment of cancer, and the use of neutrophils or neutrophil membrane vesicles as drug delivery and targeting vehicles.

It has been shown that lipid-based nanocarriers can open up many opportunities to overcome the limitations of cell therapy and be used to deliver appropriate growth factors to the site of tissue damage and create conditions conducive to cell regeneration.

Delivery of therapeutic agents to brain tissue is one of the most important problems in medicine. The use of transferrin, a protein, is promising for activating the surface of nanoparticles in order to direct them to the brain.

An analysis was made of the use of polymer micelles in the targeted delivery of anticancer drugs, gene therapy, and diagnostic agents.

The advantages of dendrimers, a unique drug delivery system, are analyzed: efficient loading of therapeutic and imaging materials, desired delivery, universal choice of the route of administration, monodisperse system, improved pharmacokinetic and pharmacodynamic profiling.

Lipid nanoparticles, dynamic polyconjugates, GalNAc-siRNA conjugates, exosomes, and erythrocyte systems have been reviewed, demonstrating efficient siRNA delivery to cancer cells.

The combination of salinomycin and paclitaxel delivered by a liposomal preparation modified with mAb 2C5 has been demonstrated to have high antitumor efficacy.

The effectiveness of cell-penetrating peptides (CPPs) in delivering drugs and genes (siRNA, pDNA) to tumor sites to combat drug resistance was analyzed.

An experimental study was made of the effectiveness of direct electrical stimulation of the posterior cricoarytenoid muscle for controlled opening of the glottis. Neurostimulation has a great potential for stimulating the human larynx.

The efficiency of transplantation of parietal cells obtained from the olfactory lining of the nose of rats and humans on changing the size of post-traumatic spinal cord cysts has been established.

The pathways and profiles of DNA expression in uveal melanoma have been determined, which will contribute to the creation of prognostic models that can lead to an improvement in the prognosis for patients with this disease.

The effectiveness of cell-penetrating peptides (CPPs) in delivering drugs and genes (siRNA, pDNA) to tumor sites to combat drug resistance was analyzed.

An experimental study was made of the effectiveness of direct electrical stimulation of the posterior cricoarytenoid muscle for controlled opening of the glottis. Neurostimulation has a great potential for stimulating the human larynx.

The transplantation of ensheathing cells obtained from the olfactory lining of the nose of rats and humans was found to be effective in changing the size of post-traumatic spinal cord cysts.

The pathways and profiles of DNA expression in uveal melanoma have been determined, which will contribute to the creation of prognostic models that can lead to an improvement in the prognosis for patients with this disease.

The accumulation of methylene blue both in various tissues and in immune cells has been established, which indicates a potential correction of the immune response in patients with COVID-19 and a change in the macrophage phenotype, which can be achieved by deactivating inflammatory macrophages in tissues using red laser radiation.

When modeling septoplasty, a change in heart rate variability, an increase in the concentration of corticosterone in the blood plasma in rats was established. As a result of a comparative analysis of the effect of septoplasty and modeling of sinus lift in rats on changes in the frequency domain of heart rate variability were established an increase in the activity of the sympathetic nervous system and a shift in metabolism under the influence of postoperative inflammation.

Based on the studies, it was found that photobiomodulation therapy after septoplasty shows better results compared to the standard rehabilitation of patients after septoplasty: it helps to reduce the severity of pain and inflammatory response to surgical stress and leads to less pronounced changes in the autonomic nervous system in response to surgical stress.

A separate staging system for oropharyngeal cancer associated with human papillomavirus is considered.

The advantages of three-dimensional (3D) surface scanning over ultrasound during preoperative planning are shown, especially in "difficult" areas of the face.

Data were obtained on the three-dimensional course of the angular artery within the nasolabial sulcus depending on age, sex and body mass index. With age, the depth and lateral distance between the arteries and sulci decreases significantly, and therefore there is no guaranteed safe place in the midface for minimally invasive procedures. The results of the study will help improve safety in minimally invasive treatments.

Provided objective evidence of antagonistic skin movement between the medial and lateral midface. The functional border, identified by the 3D image, corresponds to the anatomical location of the ligament line.

When studying the relationship of forehead fascial anatomy with the effectiveness of treatment with neuromodulators, it was found that the deep injection technique leads to a better result.



The effectiveness of laser-induced fluorescent diagnostics and photodynamic therapy with sublingual administration of 5-ALA to patients in the treatment of precancerous lesions of the oral cavity and larynx has been demonstrated.

**Key words:** 3D printing of a jaw implant, cancer biomarkers, THz irradiation of tissues and cells, vaccine, DC-SIGN, neutrophil activation, cell therapy, lipid-based nanocarriers, liposomes, transferrin, polymer micelles, nanopreparations, peptides, neurostimulation, parietal cell transplantation, DNA expression pathways and profiles, uveal melanoma, methylene blue, COVID-19, laser radiation, heart rate variability, photobiomodulation therapy, septoplasty, thyroidectomy, oropharyngeal cancer, HPV, 3D surface scanning, facial artery, fluorescent diagnostics, photodynamic therapy, 5-ALA

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

**Funding.** There was no funding for this study

**For citation:** Reshetov I.V., Romanko Yu.S. Fundamental and applied research of the Institute of Cluster Oncology named after L.L. Levshin on the development of methods for the treatment of diseases of the head and neck. *Head and neck. Russian Journal.* 2023;11(2):81–91

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

Публикация представляет собой обзор основных результатов Института в рамках выполнения работ по государственному заданию в 2020–2021 гг. в области экспериментальной и клинической разработки новых методов лечения различных заболеваний головы и шеи. Так, в рамках государственного задания было проведено исследование, которое продемонстрировало высокую эффективность замещения дефектов челюстей с использованием 3D-печати. Проведено исследование биомаркеров рака, полученных из микроокружения опухолевой ткани (ТМЕ), с особым вниманием к внеклеточному матриксу (ЕСМ) и продуктам его деятельности и деградации. Изучены внеклеточные везикулы, ассоциированные с ЕСМ, биомеханические характеристики ЕСМ и полученные из ЕСМ биомаркеры, прогнозирующие ответ на иммунотерапию. Показано, что использование современных систем ТГц-спектроскопии и визуализации открывает новые возможности в безметочной диагностике опухолей, терапии рака и воспалительных заболеваний. Липосомы, содержащие MAN $\alpha$ 1-2MAN-PEG-DOPE, были впервые протестированы в качестве наноносителя ДНК-вакцины на крупном рогатом скоте в качестве профилактического средства против инфекции бычьего герпеса-1. Предложена стратегия нацеливания на дендритные клетки, которая использует преимущества специфического рецептора, известного как DC-SIGN, с его способностью связывать  $\alpha$ 1,2-маннобиозу, которая присутствует на концах олигосахаридов в некоторых вирусах, бактериях и других патогенах. Представлен алгоритм Digital Display Precision Predictor (DDPP), направленный на выявление транскриптомных предикторов исхода лечения. Проведена работа по изучению активации нейтрофилов как важной мишени терапии при лечении рака, и использованию нейтрофилов или везикул нейтрофильных мембран в качестве средств доставки и нацеливания лекарственных препаратов. Показано, что наноносители на основе липидов могут открыть множество возможностей для преодоления ограничений клеточной терапии, и быть использованы для доставки соответствующих факторов роста к месту повреждения тканей и создания условий, способствующих регенерации клеток.

Доставка терапевтических средств в ткани головного мозга является одной из важнейших проблем в медицине. Отмечается перспективность использования трансферрина – белка для активации поверхности наночастиц с целью направления их в головной мозг. Проведен анализ использования полимерных мицелл для адресной доставки противоопухолевых препаратов, генной терапии и диагностических агентов. Проанализированы преимущества дендримеров – уникальной системы доставки лекарств с эффективной загрузкой терапевтических и визуализирующих материалов. Были рассмотрены липидные наночастицы, динамические поликонъюгаты, конъюгаты GalNAc-siRNA, экзосомы и системы эритроцитов, продемонстрировавшие эффективную доставку мРНК в раковые клетки. Продемонстрировали высокую противоопухолевую эффективность комбинации салиномицина и паклитаксела, доставляемой липосомальным препаратом, модифицированным mAb 2C5. Проанализирована эффективность проникающих в клетку пептидов (CPP) по доставке лекарств и генов (siRNA, pDNA) к участкам опухоли для борьбы с лекарственной устойчивостью. Проведено экспериментальное изучение эффективности прямой электрической стимуляции задней перстнечерпаловидной мышцы на контролируемое открытие голосовой щели. Отмечен большой потенциал нейростимуляции для активизации гортани человека.

Установлена эффективность трансплантации обкладочных клеток, полученных из обонятельной выстилки носа крыс и человека, на изменение размеров посттравматических кист спинного мозга.

Определены пути и профили экспрессии ДНК при увеальной меланоме, что будет способствовать созданию прогностических моделей, которые могут привести к улучшению прогноза для пациентов с данным заболеванием.

Установлено накопление метиленового синего как в различных тканях, так и в иммунных клетках, что указывает на потенциальную коррекцию иммунного ответа у больных COVID-19 и изменение в фенотипе макрофагов, которое может быть достигнуто путем дезактивации воспалительных макрофагов в тканях с использованием лазерного излучения красного спектрального диапазона.

При проведении моделирования септопластики установлено изменение variability сердечного ритма (ВСР), повышение концентрации кортикостерона в плазме крови у крыс. В результате сравнительного анализа влияния септопластики и моделирования синус-лифтинга у крыс на изменения в частотной области ВСР установлено повышение активности симпатической нервной системы и сдвиг обмена веществ под влиянием послеоперационного воспаления.

На основании проведенных исследований установлено, что фотобиомодуляционная терапия после септопластики показывает лучшие результаты по сравнению со стандартной реабилитацией пациентов после септопластики.

Рассмотрена отдельная система стадирования рака ротоглотки, связанного с вирусом папилломы человека. Показаны преимущества трехмерного (3D) поверхностного сканирования перед ультразвуковым исследованием во время предоперационного планирования, особенно в «сложных» областях лица.

Получены данные о трехмерном ходе угловой артерии в пределах носогубной борозды в зависимости от возраста, пола и индекса массы тела. Предоставлены объективные доказательства антагонистического движения кожи между медиальной и латеральной средней частью лица. Функциональная граница, идентифицированная с помощью 3D-изображения, соответствует анатомическому расположению линии связок. При изучении связи фасциальной анатомии лба с эффективностью лечения нейромодуляторами установили, что техника глубокой инъекции приводит к лучшему результату.

Продемонстрирована эффективность лазерно-индуцированной флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии с сублингвальным введением 5-АЛК больным при лечении предраковых поражений полости рта и гортани.

**Ключевые слова:** рак ротоглотки, увеальная меланома, биомаркеры рака, клеточная терапия, нейростимуляция, фотобиомодуляционная терапия, септопластика, тиреоидэктомия, флуоресцентная диагностика, фотодинамическая терапия

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** Решетов И.В., Романко Ю.С. **Фундаментальные и прикладные исследования Института кластерной онкологии имени Л.Л. Левшина по разработке методов лечения заболеваний головы и шеи. Head and neck. Голова и шея. Российский журнал. 2023;11(2):81–91**

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

---

以莫斯科国立第一医科大学的L.L.Levshin命名的集群肿瘤研究所是欧洲第一个肿瘤研究所的受让人，该研究所以前以莫斯科帝国大学的Morozov命名，用于治疗肿瘤。目前，该研究所是一个大学实验-临床集群，在生物学和医学领域进行多边研究。

该出版物概述了该研究所的主要成果，作为2020–2021年国家任务实施工作的一部分。在实验和临床领域开发治疗各种头颈部疾病的新方法。

因此，在国家任务范围内，进行了一项研究，证明了使用3D打印替换颌骨缺陷的高效性，以及在这一方向上进行进一步临床研究的可行性。

对来自肿瘤组织微环境（TME）的癌症生物标志物进行了研究，特别关注细胞外基质（ECM）及其活性和降解产物。研究了ECM相关的细胞外小泡、ECM生物力学特征和ECM衍生的生物标志物对免疫疗法反应的预测。ECM已被证明是恶性肿瘤的关键因素。建议将ECM衍生的生物标志物纳入临床诊断和预后标志物小组。

研究表明，现代太赫兹光谱和可视化系统的使用为肿瘤的无标签诊断、癌症和炎症疾病的治疗开辟了新的可能性。在经典电动力学的框架内，已经开发了模型来充分描述太赫兹波与人脑组织的相互作用，这对太赫兹肿瘤神经诊断领域的未来研究很重要。强调了对组织和细胞的各种太赫兹辐射模式进行系统研究的必要性，包括连续和脉冲辐射、不同的功率、暴露周期的数量和持续时间。

首次在牛身上测试了含有MAN $\alpha$ 1–2MAN–PEG–DOPE的脂质体作为纳米载体DNA疫苗，以预防牛疱疹病毒–1（BoHV–1）感染。所提出的方法增加了免疫原性并导致长期免疫。

已经提出了一种树突状细胞（DC）靶向策略，该策略使用一种称为DC–SIGN的特异性受体，该受体能够结合 $\alpha$ 1,2–甘露酶，该酶存在于一些病毒、细菌和其他病原体的寡糖末端。

提出了数字显示精确预测（DDPP）算法，旨在识别治疗结果的转录组预测因子。基于肿瘤和正常组织之间比较的

转录组分析，与单独的基因组分析相比，符合靶向治疗条件的患者数量增加了约三分之一。

已开展工作，研究中性粒细胞活化作为治疗癌症的重要治疗靶点，以及中性粒细胞或中性粒细胞膜泡作为药物递送和靶向载体的使用。

研究表明，基于脂质的纳米载体可以提供许多机会来克服细胞治疗的局限性，并用于将适当的生长因子输送到组织损伤部位，并创造有利于细胞再生的条件。

将治疗剂输送到脑组织是医学中最重要的问题之一。转铁蛋白（一种蛋白质）的使用有望激活纳米颗粒的表面，将其引导到大脑中。

分析了聚合物胶束在抗癌药物、基因治疗和诊断剂的靶向递送中的应用。

分析了树枝状大分子这一独特的药物递送系统的优势：有效装载治疗和成像材料，所需的递送，给药途径的普遍选择，单分散系统，改进的药代动力学和药效学分析。

综述了脂质纳米粒、动态多结合物、GalNAc-siRNA结合物、外泌体和红细胞系统，证明了siRNA对癌症细胞的有效传递。

通过用mAb 2C5修饰的脂质体制剂递送的盐霉素和紫杉醇的组合已被证明具有高的抗肿瘤功效。

分析了细胞穿透肽（CPPs）向肿瘤部位递送药物和基因（siRNA、pDNA）以对抗耐药性的有效性。

对直接电刺激环杓后肌控制声门开放的有效性进行了实验研究。神经刺激在刺激人类喉部方面具有巨大的潜力。

已经确定了从大鼠和人类鼻子嗅觉衬里获得的顶叶细胞移植对改变创伤后脊髓囊肿大小的有效性。

葡萄膜黑色素瘤中DNA表达的途径和特征已经确定，这将有助于建立预后模型，从而改善该疾病患者的预后。

分析了细胞穿透肽（CPPs）向肿瘤部位递送药物和基因（siRNA、pDNA）以对抗耐药性的有效性。

对直接电刺激环杓后肌控制声门开放的有效性进行了实验研究。神经刺激在刺激人类喉部方面具有巨大的潜力。

从大鼠和人类鼻子的嗅鞘中获得的鞘细胞移植被发现可以有效地改变创伤后脊髓囊肿的大小。

葡萄膜黑色素瘤中DNA表达的途径和特征已经确定，这将有助于建立预后模型，从而改善该疾病患者的预后。

亚甲基蓝在各种组织和免疫细胞中的积累已经确定，这表明新冠肺炎患者的免疫反应可能得到纠正，巨噬细胞表型发生改变，这可以通过使用红色激光辐射使组织中的炎性巨噬细胞失活来实现。

在建立隔膜成形术模型时，建立了大鼠心率变异性的变化，即血浆中皮质酮浓度的增加。通过比较分析大鼠鼻中隔成形术和鼻窦抬高模型对心率变异性频域变化的影响，确定了术后炎症影响下交感神经系统活动的增加和代谢的变化。

基于这些研究，研究发现，与患者在鼻中隔成形术后的标准康复相比，鼻中隔成形后的光生物调节疗法显示出更好的效果：它有助于降低对手术压力的疼痛和炎症反应的严重程度，并导致自主神经系统对手术压力反应的变化不那么明显。

考虑建立与人乳头瘤病毒相关的口咽癌症的单独分期系统。

在术前计划中，三维（3D）表面扫描比超声波扫描的优势得到了展示，尤其是在面部的“困难”区域。

根据年龄、性别和体重指数，获得了鼻唇沟内角动脉的三维路线数据。随着年龄的增长，动脉和脑沟之间的深度和横向距离显著减小，因此微创手术无法保证面中部的安全位置。这项研究的结果将有助于提高微创治疗的安全性。

提供了中间面内侧和外侧之间对抗性皮肤运动的客观证据。由3D图像识别的功能边界对应于韧带线的解剖位置。

在研究前额筋膜解剖结构与神经调节剂治疗效果的关系时，发现深度注射技术可以获得更好的效果。

已证明激光诱导荧光诊断和光动力治疗对患者舌下给予5-ALA治疗口腔和喉部癌前病变的有效性。

关键词：颌骨植入物的3D打印、癌症生物标记物、组织和细胞的THz照射、疫苗、DC-SIGN、中性粒细胞激活、细胞治疗、脂质体纳米载体、脂质体、转铁蛋白、聚合物胶束、纳米制剂、肽、神经刺激、壁细胞移植、DNA表达途径和剖面、葡萄膜黑色素瘤、亚甲基蓝、新冠肺炎、激光辐射、，心率变异性、光生物调节疗法、隔膜成形术、甲状腺切除术、口咽癌症、HPV、3D表面扫描、面部动脉、荧光诊断、光动力疗法、5-ALA

利益冲突：作者没有利益冲突需要声明。

基金：这项研究没有资金

引用：**Reshetov I.V., Romanko Yu.S. Fundamental and applied research of the Institute of Cluster Oncology named after L.L. Levshin on the development of methods for the treatment of diseases of the head and neck. Head and neck. Russian Journal. 2023;11(2):81-91**

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

Институт кластерной онкологии им. Л.Л. Левшина Первого Московского государственного медицинского университета (Институт) является правопреемником первого онкологического института Европы – Института им. Морозовых для лечения опухолей Императорского Московского университета. В настоящее время Институт представляет собой университетский экспериментально-клинический кластер, в котором проводятся многосторонние исследования в различных областях биологии и медицины.

Публикация представляет собой обзор основных результатов Института в рамках выполнения работ по государственному заданию в 2020–2021 гг. в области экспериментальной и клинической разработки новых методов лечения различных заболеваний головы и шеи.

### Исследования в биоинженерии

Проведено изучение последовательного замещения дефектов челюстей с помощью 3D-печати. По предварительно изготовленным шаблонам с помощью 3D-дизайна и прототипирования пьезохирургическим методом создали дефекты в латеральной области нижней челюсти баранов. Полученные способом послойного наплавления (FDM – fusingdeposition modeling) пластиковые имплантаты фиксировали титановыми винтами к телу челюсти для замещения дефекта челюсти. Через временной интервал пластиковые имплантаты заменили титановыми имплантатами, которые получили способом селективного лазерного спекания (SLS – selective laser sintering) с использованием 3D-принтера. Морфологические исследования тканей периимплантационной зоны выявили признаки остео- и фиброостеоинтеграции. Данная работа показывает целесообразность проведения дальнейших клинических исследований по замещению дефектов челюстей с использованием 3D-печати [1].

### Исследования в экспериментальной медицине

Опухолевые биомаркеры уже доказали клиническую ценность и стали неотъемлемой частью лечения рака. В патогенезе рака участвует микроокружение опухолевой ткани (TME – the tumor tissue microenvironment), которое включает внеклеточный матрикс (ECM – extracellular matrix), сигнальные молекулы, иммунные и стромальные клетки, а также прилежащие неопухолевые ткани. Биомаркеры, полученные из TME, имеют множество клинических применений. Проведено исследование биомаркеров рака, полученных из TME, с особым вниманием к ECM и продуктам его деятельности и деградаци, изучены внеклеточные везикулы (extracellular vesicles), ассоциированные с ECM, биомеханические характеристики ECM и полученные из ECM биомаркеры, прогнозирующие ответ на иммунотерапию. Указывается на клиническую полезность для персонализированной терапии трехмерных моделей клеточных культур *in vitro* и *ex vivo*, включающих TME. Исследование показало, что ECM является критическим фактором злокачественных новообразований и биомаркеры, полученные из ECM, должны быть включены в клинической практике в диагностические и прогностические панели маркеров [2].

С быстрым развитием терагерцовых (ТГц) технологий появляются достаточно портативные и эргономичные системы ТГц-спектроскопии и визуализации, что подталкивает исследовательские и инженерные усилия к применению ТГц-технологий

в биологии и медицине. Высокая чувствительность ТГц-волн к содержанию и состоянию тканевой воды открывает новые возможности в таких областях, как безметочная диагностика злокачественных и доброкачественных новообразований различной нозологии и локализации и даже терапия рака и воспалительных заболеваний. Отражены достижения в терагерцовой технологии и инновационные ТГц приборы и методы их применения в биологии и медицине [3].

Так, ТГц-технология предлагает новые возможности интраоперационной нейродиагностики. Недавно был достигнут значительный прогресс в изучении глиом головного мозга и интактных тканей, что подчеркивает потенциал ТГц-технологии в интраоперационном определении границ опухоли. Однако отсутствие физических моделей, описывающих ТГц диэлектрическую проницаемость здоровых и патологических тканей головного мозга, сдерживает дальнейшее продвижение в этой области. В настоящей работе был проанализирован *ex vivo* ТГц диэлектрический отклик тканей мозга человека с использованием релаксационных моделей комплексной диэлектрической проницаемости. Диэлектрический отклик тканей был параметризован парой дебаевских релаксаторов и парой передемпфированных осцилляторов (с использованием двойной модели Дебая – DD и двойной модели передемпфированного осциллятора Лоренца – DO). Обе модели точно воспроизводят экспериментальные кривые для интактных тканей и глиом. Полученные результаты хорошо согласуются с ранее опубликованными данными, подтверждая, что вода является основной эндогенной меткой опухолей головного мозга в терагерцовом диапазоне. Разработанные модели могут быть использованы для полного описания взаимодействия ТГц-волны с тканями головного мозга человека в рамках классической электродинамики, что весьма важно для дальнейших исследований и разработок в области ТГц-нейродиагностики опухолей [4].

Но, несмотря на привлекательность ТГц-технологии для медицинской диагностики и терапии, знания о безопасных пределах воздействия ТГц-излучения все еще весьма ограничены. Необходимо систематически изучать различные режимы ТГц-облучения тканей и клеток, в т.ч. непрерывное и импульсное излучение, различные мощности, число и продолжительность циклов воздействия. В работе в области воздействия на клетки ТГц-излучения обобщены современные знания, которые открывают путь к разработке стандартов безопасности ТГц-излучения и его терапевтического применения [5].

Липосомы, содержащие MAN $\alpha$ 1-2MAN-PEG-DOPE, были впервые протестированы в качестве наноносителя ДНК-вакцины на крупном рогатом скоте в качестве профилактического средства против инфекции бычьего герпеса-1 (BoHV-1). Результаты исследования демонстрируют, что нацеливание на дендритные клетки с использованием липосом, декорированных MAN $\alpha$ 1-2MAN, может повышать иммуногенность, что приводит к длительному иммунитету. Эти результаты открывают новые перспективы для разработки вакцин для борьбы с ринотрахеитом крупного рогатого скота [6].

Охарактеризовано производное  $\alpha$ 1',2-маннобиозы, являющееся ключевым в платформе нановакцин. Предложенная стратегия нацеливания на дендритные клетки (DC) использует преимущества специфического рецептора DC-SIGN, с его способностью связывать  $\alpha$ 1,2-маннобиозу, которая присутствует на концах олигосахаридов в некоторых вирусах, бактериях и других патогенах. Показано особенное нацеливание специфического рецептора, известного как DC-SIGN, декорированных



мицелл, инкубированных с клеточной линией Raji/DC-SIGN, и поглощение целевых липосом, которое имело место в DC человека, крупного рогатого скота, мышей и костистых рыб *in vitro*. Результаты работы открывают возможность использования этой наноплатформы для разработки новых вакцин для человека [7].

Расширяющееся применение таргетной терапии требует разработки комбинаторных биомаркеров для стратификации пациентов и выбора метода лечения. Это требует одновременного исследования нескольких генов, чтобы учесть сложность механизмов, которые управляют чувствительностью к лекарствам и предсказывают клинические исходы. Представленный в исследовании алгоритм DDPP (Digital Display Precision Predictor) направлен на выявление транскриптомных предикторов исхода лечения. Продемонстрировано соответствие между наблюдаемой и прогнозируемой DDPP и выживаемостью без прогрессирования ( $r=0,9$ ;  $p=0,015$ ) для пациентов, получавших эверолимус. DDPP предлагает возможность изменить выбор лечения пациентов с помощью независимого от опухоли и лечения предиктора исхода терапии (длительность выживаемости без прогрессирования). Исследование показало, что транскриптомный анализ, основанный на сравнении опухоли и нормальной ткани, осуществим и по сравнению с одним геномным анализом увеличил примерно на треть число пациентов, которым можно подобрать таргетную терапию [8].

Активация нейтрофилов необходима для защиты от микробной инфекции. Это свойство может быть использовано в качестве режима терапии для лечения рака. Нейтрофилы имеют противоречивые двойные функции при раке как промотора или ингибитора опухоли. Доставка лекарств на основе нейтрофилов привлекла повышенное внимание в доклинических моделях. В исследовании указывается на различные компоненты нейтрофилов, противоречивую функцию нейтрофилов и активацию нейтрофилов как важной мишени терапии для лечения рака, а также использование нейтрофилов или везикул нейтрофильных мембран в качестве средств доставки и нацеливания лекарственных препаратов [9].

В настоящее время регенеративная медицина основана в основном на тканевой инженерии и терапии стволовыми клетками. Хотя стволовые клетки можно получить, но использовать их в лечебных целях путем пересадки подготовленных клеток невозможно. Клетки и другие клеточные методы лечения не являются полностью эффективными, если не может быть создана среда, способствующая их пролиферации и дифференцировке. Остается потребность в разработке стратегий, которые могут обеспечить контроль окружающей среды, таких как системы доставки. Разработка этих стратегий должна внести существенный вклад в развитие регенеративных технологий. Использование стволовых клеток и растворимых факторов, доставляемых специфическими носителями, может в будущем расширить клиническое применение регенеративной медицины. Наноносители на основе липидов могут открыть множество возможностей для преодоления ограничений клеточной терапии. Они могут предоставить более доступные и масштабируемые технологии в области регенеративной медицины. Системы наноносителей могут быть использованы для доставки соответствующих факторов роста к месту повреждения и создания условий, способствующих регенерации клеток. У регенеративной медицины есть потенциал для того, чтобы превратиться из реактивной деятельности в профилактическую и восстановительную. После оценки плюсов и минусов систем доставки на основе липидов

и клеточной терапии комбинированный подход может лучше способствовать регенерации в месте повреждения [10].

Доставка терапевтических средств в ткани головного мозга является одной из основных проблем в невропатологии. За последние 2 десятилетия были разработаны различные системы доставки лекарственных средств для нацеливания на компоненты гематоэнцефалического барьера, включая рецептор трансферрина, трансмембранный гликопротеин, высоко экспрессируемый в эндотелии головного мозга. Перспективно использование трансферрина – белка для активации поверхности наночастиц с целью направления их поглощения в головной мозг. Молекула связана амидным линкером с пегилированным липидом, обычно используемым при получении липидных наночастиц, мицелл и липосом [11].

Полимерные мицеллы как система доставки лекарственных и диагностических агентов предлагает значительные преимущества, такие как биосовместимость, высокая эффективность загрузки, растворимость в воде, хорошая стабильность в биологических жидкостях, и это – лишь некоторые из них. Многофункциональная полимерная мицеллярная структура предлагает дополнительную возможность адаптировать свою поверхность в соответствии с клиническими потребностями. В работе представлены материалы, в которых полимерные мицеллы используются при адресной доставке противоопухолевых препаратов, генной терапии и диагностических агентов [12].

Основным недостатком, присущим большинству противоопухолевых препаратов, является отсутствие у них противоопухолевой селективности. Нанопрепараты для лечения рака, вводимые внутривенно, не выводятся почками, не могут проникать через плотные эндотелиальные соединения нормальных кровеносных сосудов и остаются на высоком уровне в плазме. Со временем концентрация нанопрепаратов в опухолях нарастает за счет эффекта ЭПР (эффект повышенной проницаемости и удерживания), достигая содержания в несколько раз выше, чем в плазме из-за отсутствия лимфодренажа. Рассмотрены успехи и перспективы нацеливания на опухоль с помощью эффекта ЭПР для лечения рака [13].

Дендримеры составляют особую группу макромолекул, которые сочетают в себе структурные свойства как одиночных молекул, так и длинных расширенных полимеров. Трехмерная форма дендримеров и широкие возможности использования дополнительных субстратов для их построения создают поливалентный потенциал и широкие возможности для медицинских целей. В исследовании акцентируются преимущества этой уникальной системы доставки лекарств, а именно: эффективная загрузка терапевтических и визуализирующих материалов, заданная желаемая доставка, универсальный выбор пути введения, монодисперсная система, улучшенное фармакокинетическое и фармакодинамическое профилирование [14].

РНК-интерференция (РНКи) представляет собой многообещающий терапевтический метод, использующий молекулы малых интерферирующих РНК (миРНК) для лечения рака. Хотя метод РНКи все чаще используется для клинических испытаний, системная доставка миРНК в клетки-мишени еще остается сложной задачей. Барьеры, препятствующие доставке терапевтических средств на основе миРНК и влияющие на результат лечения, должны быть преодолены в направлении уменьшения системной токсичности. Липидные наночастицы, динамические поликонъюгаты, конъюгаты GalNAc-siRNA, экзосомы и системы эритроцитов продемонстрировали потенциал для эффективной доставки миРНК в раковые клетки [15].

Проведено исследование по разработке иммунолипосомы, модифицированной моноклональным канцер-специфическим антителом (mAb) 2C5 и загруженной комбинацией двух химиотерапевтических препаратов для одновременного нацеливания на объемные раковые клетки с использованием паклитаксела и раковые стволовые клетки (CSCs) с использованием салиномицина с целью предотвращения прогрессирования рака и метастазирования. Клетки рака молочной железы (MDA-MB-231 и/или SK-BR-3) были выбраны в качестве моделей для всех испытаний *in vitro*. Были приготовлены и физически охарактеризованы липосомы, состоящие из природных фосфолипидов, совместно загруженные с салиномицином и паклитакселом. Результаты исследования продемонстрировали при лечении рака повышенную терапевтическую эффективность комбинации салиномицина и паклитаксела, доставляемой липосомальным препаратом, модифицированным mAb 2C5 [16].

Биологические барьеры препятствуют эффективной доставке лекарств и генов в целевые участки. Проникающий в клетку пептид (CPP) обладает способностью быстро интернализироваться через биологические мембраны. CPP оказался эффективным для доставки различных химиотерапевтических агентов, используемых при лечении рака. CPP может усиливать доставку лекарств к целевому участку в сочетании с пептидами, нацеленными на опухоль. CPP может быть связан с различными грузами, такими как наночастицы, мицеллы и липосомы, для доставки лекарств и генов в раковую клетку. В исследовании отмечается важность дальнейших исследований по опосредованной CPP доставке лекарств и генов (siRNA, pDNA) к участкам опухоли для борьбы с лекарственной устойчивостью [17].

В последнее время электрическая стимуляция парализованной мышцы как потенциальная терапия для восстановления функции денервированной мышечной системы обсуждалась как инновационный метод лечения пациентов с параличом гортани. Проведено экспериментальное изучение эффективности прямой электрической стимуляции задней перстнечерпаловидной мышцы на контролируемое открытие голосовой щели. Разработана новая система инструментов для контролируемой стимуляции гортанного нерва. В результате электростимуляции с приложенным током в диапазоне 0,1–3 мА и длительностью импульса 1 и 10 мс наблюдали управляемое открытие щелей голосовой щели обеих задних перстнечерпаловидных мышц, а затем сокращение обеих мышц. Проведенные исследования указывают на большой потенциал нового нейростимулятора для стимуляции гортани человека [18].

Исследовано влияние трансплантации обкладочных клеток, полученных из обонятельной выстилки носа крыс и человека, на изменение размеров посттравматических кист спинного мозга. С помощью магнитно-резонансной томографии было показано, что трансплантация этих клеток в экспериментальные посттравматические кисты приводит к достоверному уменьшению их размеров, а также полному исчезновению у подопытных крыс. Полученные данные могут свидетельствовать о регенеративных процессах в результате трансплантации обкладочных клеток. Перспектива дальнейших исследований в этой области заключается в изучении этих механизмов регенерации спинного мозга [19].

Уvealная меланома (УМ) является наиболее распространенной внутриглазной опухолью у взрослых и вызывается множественными молекулярными аномалиями. Наиболее частые мутации в GNAQ и GNA11 считаются основными движущими факторами УМ. Из-за участия GPCR во множественных моле-

кулярных сигнальных путях в работе исследованы различные последующие эффекты, которые могут вызывать такие мутации. Описаны потенциальные эффекты хромосомных аномалий и то, как потеря или увеличение определенных участков может улучшить или ухудшить прогноз. Точно определены потенциальные терапевтические мишени, которые можно было бы использовать для успешного лечения пациентов с УМ. Основываясь на понимании вышеупомянутых путей и профилей экспрессии ДНК при УМ, можно создать прогностические модели, которые могут привести к улучшению прогноза для пациентов с УМ [20].

Новые исследования с метиленовым синим (МС) показывают, что он может быть эффективным противовирусным препаратом как часть лечения COVID-19. Согласно результатам исследований, МС имеет потенциал как прямой противовирусный препарат для профилактики и лечения COVID-19 на первых этапах заболевания. Но накопление МС в различных тканях, а также иммунных клетках, не было ранее изучено. В ходе исследований были получены спектральные данные о распределении интерстициального распределения введенного препарата в эндотелиальных тканях примата. Данные о распределении МС, полученные путем спектроскопического измерения при макро- и микроуровне во время перорального введения гамадрилу, демонстрируют, что МС накапливается в слизистых оболочках желудочно-кишечного тракта и тканях дыхательной, сердечно-сосудистой, иммунной и нервной систем. Обнаружено, что МС присутствовал в значительных концентрациях в легочных и мозговых миелоидных клетках, что делает его потенциально полезным для защиты от аутоиммунного ответа (цитокинового шторма) и в качестве инструмента для коррекции функционального состояния иммунокомпетентных клеток во время лазерного облучения. Поскольку цитокиновый шторм начинается с моноцитарных клеток во время клеточных повреждений SARS-COV-2, и, поскольку, связанные с опухолью макрофаги могут значительно изменять метаболизм опухоли, накопление МС в этих клетках указывает на то, что коррекция иммунного ответа у больных COVID-19 и изменение в фенотипе макрофагов может быть достигнуто путем дезактивации воспалительных макрофагов в тканях с МС с использованием лазерного излучения красного спектрального диапазона [21].

Изучали изменения ВСП на фоне изменения концентрации кортикостерона в плазме крови у крыс линии Вистар после хирургической травматизации перегородки носа. Исследование показало, что при проведении моделирования септопластики происходит изменение ВСП, повышение концентрации кортикостерона в плазме крови у крыс с максимумом во время хирургического вмешательства и через 1 сутки. «Плато» же формируется в период 2–4 послеоперационных дней, что совпадает с изменениями ВСП [22].

Изучали и проводили сравнительный анализ влияния септопластики и моделирования синус-лифтинга у крыс на изменения в частотной области ВСП. В раннем послеоперационном периоде низкочастотный компонент увеличивается, а высокочастотный снижается. Также увеличивается низкочастотный диапазон. Это свидетельствует о повышении активности симпатической нервной системы и сдвиге обмена веществ под влиянием послеоперационного воспаления [23].

## Исследования в области клинической медицины

Результаты представленных экспериментальных исследований послужили основой для продолжения работ в данном

направлении в клинической медицине. Так, было проведено изучение эффективности фотобиомодуляционной терапии для минимизации острого болевого синдрома в раннем послеоперационном периоде у пациентов после проведения септопластики. В исследование были включены 2 группы по 31 пациенту: в 1-й группе была проведена септопластика со стандартным ведением послеоперационного периода, во 2-й группе к стандартным мероприятиям послеоперационного периода добавляли фотобиомодуляционную терапию. В обеих группах оценивали ВСР и болевой синдром после септопластики. Исследование показало, что при проведении фотобиомодуляционной терапии после септопластики отмечены лучшие результаты по сравнению со стандартной реабилитацией пациентов после септопластики. Полученные данные диктуют необходимость дальнейшей разработки протоколов реабилитации пациентов после септопластики [24]. Применение фотобиомодуляционной терапии после септопластики на фоне тампонады носа способствует уменьшению выраженности болевого синдрома и воспалительной реакции на хирургический стресс и, как следствие, приводит к менее выраженным изменениям вегетативной нервной системы в ответ на хирургический стресс [25].

С учетом данных литературы, касающихся показаний к выбору тактики лечения карцином щитовидной железы низкого риска, провели изучение критериев включения и исключения, используемых для выбора пациентов с карциномами низкого риска, при выборе тех или иных подходов к лечению. Критериями включения, о которых сообщается чаще всего, были диаметр узла и гистопатологическое подтверждение типа опухоли. Наиболее частыми исключениями были метастазы в лимфатических узлах и экстратиреоидное распространение опухоли. Критерии включения и исключения существенно различались в зависимости от анализируемого терапевтического подхода. Хотя с осторожностью можно рассматривать и альтернативные терапевтические подходы при лечении карцином низкого риска, тем не менее в настоящее время открытая тиреоидэктомия остается стандартным методом лечения, с которым необходимо сравнивать все другие подходы [26].

За последние 2 десятилетия было обнаружено, что все большее число случаев рака ротоглотки связано с вирусом папилломы человека (ВПЧ). Эти опухоли представляют собой биологически обособленное образование с лучшим прогнозом и отличным ответом на терапию. В связи с этим для опухолей ротоглотки, связанных с ВПЧ, рассматривается отдельная система стадирования [27].

Хирургия лицевого лоскута в значительной степени зависит от тщательного предоперационного планирования и точного хирургического выполнения. Большие возможности для повышения размерной точности перенесенных лицевых лоскутов открывают методы ультразвукового исследования и трехмерного (3D) сканирования поверхности. Провели исследование, направленное на сравнение различных методов измерения расстояний в области лица и на то, где их можно надежно использовать. Измерения расстояний с помощью 3D-сканирования поверхности показали более точные расстояния, чем ультразвуковые измерения. Трехмерное поверхностное сканирование показало явные преимущества особенно в «сложных» областях лица (в области глабеллы и губно-подбородочной борозде) [28].

Из-за артериальной сосудистой сети носогубная борозда является одной из наиболее сложных областей лица при попытке уменьшить признаки старения лица. В проведенном исследовании были получены данные о трехмерном ходе угловой

артерии в пределах носогубной борозды в зависимости от возраста, пола и индекса массы тела для повышения безопасности при минимально инвазивных методах лечения. Двусторонние многоплоскостные измерения были основаны на компьютерной томографии (КТ) черепа с контрастным усилением. Анализ полученных результатов показал, что в отличие от современных представлений угловая артерия располагается не строго подкожно по отношению к носогубной борозде, а на различной глубине и в 100% исследованных случаев – латеральнее носогубной борозды. С возрастом глубина и латеральное расстояние между артериями и бороздами значительно уменьшаются, что подчеркивает необходимость особой осторожности при осуществлении инъекций в этом месте [29].

Проведенные к настоящему времени анатомические исследования предоставили ценную информацию о двухмерном ходе углового сегмента лицевой артерии в средней части лица и его артериальных соединениях. Третье измерение (т.е. глубина артерии) охарактеризовано не столь хорошо. В проведенном исследовании описали трехмерный путь углового сегмента лицевой артерии и его связи с мимическими мышцами лица. Двустороннее расположение и глубина срединно-лицевого сегмента лицевой артерии были измерены с использованием многоплоскостного анализа КТ-изображений, полученных при КТ черепа с контрастным веществом. Представленные результаты показали высокую вариабельность течения углового сегмента лицевой артерии. Были идентифицированы различные артериальные пути, что свидетельствует о том, что в средней части лица нет гарантированно безопасного места для минимально инвазивных процедур [30].

Наше понимание функциональной анатомии лица постоянно улучшается. Но на сегодняшний день неясно, имеет ли анатомическое расположение линии связок какое-либо функциональное значение во время нормальных движений лица, таких как улыбка. В исследовании стремились определить различия в движениях лица между медиальной и латеральной частями средней части лица с помощью анализа смещения вектора кожи, полученного на основе трехмерной (3D) визуализации, а также выяснить, имеет ли линия связок как структурное, так и функциональное значение в этих движениях. Были сделаны 3D-изображения лиц добровольцев в покое и во время улыбки (тип Дюшенна). На основе полученных трехмерных изображений был проведен анализ смещения вектора кожи. Результаты исследования предоставляют объективные доказательства антагонистического движения кожи между медиальной и латеральной средней частью лица. Функциональная граница, идентифицированная с помощью 3D-изображения, соответствует анатомическому расположению линии связок [31].

К настоящему моменту описаны различия в эффективности лечения нейромодуляторами горизонтальных морщин на лбу в зависимости от глубины введения продукта. Однако знания в отношении фасциальной анатомии лба все еще остаются неполными. В исследовании изучали связь фасциальной анатомии лба с эффективностью лечения нейромодуляторами. При проведении клинического проспективного интервенционного исследования оценивали эффективность инъекций при лечении горизонтальных морщин лба. При этом инъекции выполняли неодинаково на разных сторонах лица: в одну сторону лба вводили поверхностно, помещая продукт в поверхностный жировой слой, тогда как в контралатеральную сторону вводили глубоко, ориентируясь на наднадкостничную плоскость (случайный выбор). Установлено, что техника глубокой инъекции приводит к



лучшему результату. Исследование показывает, что углубленные анатомические знания могут улучшить результаты эстетических вмешательств, в данном случае лечения горизонтальных морщин лба с помощью нейромодуляторов [32].

Разработана и апробирована методика сублингвального введения 5-аминолевулиновой кислоты (5-АЛК) больным, а также проведена оценка ее эффективности при проведении флуоресцентной диагностики (ФД) и фотодинамической терапии (ФДТ) новообразований полости рта и гортани. Флуоресцентная диагностика показала высокое накопление протопорфирина IX, вызванное сублингвальным введением 5-АЛК больным до ФДТ, и фотообесцвечивание протопорфирина IX (PpIX) в патологически измененных тканях после ФДТ. Глюкоза, вводимая подъязычно, поддерживает активный транспорт 5-АЛК в клетки. Она увеличивает накопление PpIX в клетках, тем самым повышая эффективность ФД и ФДТ. Проведенное исследование и полученные результаты продемонстрировали возможность и эффективность лазерно-индуцированной ФД и ФДТ с сублингвальным введением 5-АЛК больным при лечении предраковых поражений полости рта и гортани. Это позволяет устранить угрозу малигнизации этих заболеваний и предотвратить необходимость оперативного лечения [33].

## Заключение

Таким образом, приведенные результаты исследований при выполнении государственного задания в 2020–2021 гг. и составляющие основную часть научной деятельности Института кластерной онкологии им. Л.Л. Левшина Первого Московского государственного медицинского университета продемонстрировали высокий методический и организационный уровень проведения биомедицинских исследований, использование которых позволяет решать широкий спектр задач в области экспериментальной и клинической разработки новых методов лечения различных заболеваний головы и шеи.

Представленные результаты свидетельствуют о высокой актуальности выбранных направлений исследований, имеющих не только научную новизну, но главное, практическую значимость. Они свидетельствуют об эффективности использования синтеза фундаментальных и прикладных исследований для разработки новых медицинских технологий и внедрения их в медицинскую практику. Продолжение научных исследований Института кластерной онкологии им. Л.Л. Левшина в области биомедицинских исследований, без сомнения, будет способствовать укреплению национальной безопасности в сфере отечественного здравоохранения и здоровья граждан Российской Федерации.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Dolgalev A.A., Svyatoslavov D.S., Pout V.A., et al. Effectiveness of the Sequential Use of Plastic and Titanium Implants for Experimental Replacement of the Mandibular Defect in Animals Using Preliminary Digital Design. *Dokl. Biochem. Biophys.* 2021;496(1):36–9. Doi: 10.1134/S160767292101004X.
- Petersen E.V., Chudakova D.A., Skorova E.Y., et al. The Extracellular Matrix-Derived Biomarkers for Diagnosis, Prognosis, and Personalized Therapy of Malignant Tumors. *Front. Oncol.* 2020;10:575569. Doi: 10.3389/fonc.2020.575569.
- Zaytsev K.I., Kurlov V.N., Skorobogatiy M., et al. Special Section Guest Editorial: Advances in Terahertz Biomedical Science and Applications. *J. Biomed. Opt.* 2021;26(4):043001. Doi: 10.1117/1.JBO.26.4.043001.
- Gavdush A.A., Chernomyrdin N.V., Komandin G.A., et al. Terahertz dielectric spectroscopy of human brain gliomas and intact tissues ex vivo: double-Debye and double-overdamped-oscillator models of dielectric response. *Biomed. Opt. Express.* 2020;12(1):69–83. Doi: 10.1364/BOE.411025.
- Cherkasova O.P., Serdyukov D.S., Nemova E.F., et al. Cellular effects of terahertz waves. *J. Biomed. Opt.* 2021;26(9):090902. Doi: 10.1117/1.JBO.26.9.090902.
- Kornuta C.A., Bidart J.E., Soria I., et al. MAN $\alpha$ 1-2MAN decorated liposomes enhance the immunogenicity induced by a DNA vaccine against BoHV-1. *Transbound. Emerg. Dis.* 2021;68(2):587–97. Doi: 10.1111/tbed.13718.
- Pappalardo J.S., Salmaso S., Levchenko T.S., et al. Characterization of a Nanovaccine Platform Based on an  $\alpha$ 1,2-Mannobiose Derivative Shows Species-non-specific Targeting to Human, Bovine, Mouse, and Teleost Fish Dendritic Cells. *Mol. Pharm.* 2021;18(7):2540–55. Doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.1c00048.
- Lazar V., Magidi S., Girard N., et al. Digital Display Precision Predictor: the prototype of a global biomarker model to guide treatments with targeted therapy and predict progression-free survival. *NPJ. Precis. Oncol.* 2021;5(1):33. Doi: 10.1038/s41698-021-00171-6.
- Subhan M.A., Torchilin V.P. Neutrophils as an emerging therapeutic target and tool for cancer therapy. *Life Sci.* 2021;285:119952. Doi: 10.1016/j.lfs.2021.119952.
- Filipcak N., Yalamarty S.S.K., Li X., et al. Lipid-Based Drug Delivery Systems in Regenerative Medicine. *Materials (Basel).* 2021;14(18):5371. Doi: 10.3390/ma14185371.
- Attia S.A., Li X., Filipczak N., et al. Modification of Nanoparticles with Transferrin for Targeting Brain Tissues. *Methods Mol. Biol.* 2021;2355:49–56. Doi: 10.1007/978-1-0716-1617-8\_5.
- Raval N., Maheshwari R., Shukla H., et al. Multifunctional polymeric micellar nanomedicine in the diagnosis and treatment of cancer. *Mater. Sci. Eng. C Mater. Biol. Appl.* 2021;126:112186. Doi: 10.1016/j.msec.2021.112186.
- Subhan M.A., Yalamarty S.S.K., Filipczak N., et al. Recent Advances in Tumor Targeting via EPR Effect for Cancer Treatment. *J. Pers. Med.* 2021;11(6):571. Doi: 10.3390/jpm11060571.
- Filipcak N., Yalamarty S.S.K., Li X., et al. Developments in Treatment Methodologies Using Dendrimers for Infectious Diseases. *Molecules.* 2021;26(11):3304. Doi: 10.3390/molecules26113304.
- Subhan M.A., Attia S.A., Torchilin V.P. Advances in siRNA delivery strategies for the treatment of MDR cancer. *Life Sci.* 2021;274:119337. Doi: 10.1016/j.lfs.2021.119337.
- Narayanaswamy R., Torchilin V.P. Targeted Delivery of Combination Therapeutics Using Monoclonal Antibody 2C5-Modified Immunoliposomes for Cancer Therapy. *Pharm. Res.* 2021;38(3):429–50. Doi: 10.1007/s11095-021-02986-1.
- Khan M.M., Filipczak N., Torchilin V.P. Cell penetrating peptides: A versatile vector for co-delivery of drug and genes in cancer. *J. Control. Release.* 2021;330:1220–8. Doi: 10.1016/j.jconrel.2020.11.028.
- Telyshev D., Nesterenko I., Bochkov A., et al. Functional Evaluation of Larynx Nerve Stimulator With EMG Acquisition Capability and Wireless Connectivity. *IEEE Trans. Biomed. Circuits Syst.* 2021;15(3):629–41. Doi: 10.1109/TBCAS.2021.3094890.
- Voronova A.D., Stepanova O.V., Chadin A.V., et al. The Effect of Transplantation of Olfactory Ensheathing Cells on the Size of Posttraumatic Spinal Cord Cysts. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2021;171(1):122–6. Doi: 10.1007/s10517-021-05183-7.
- Katopodis P., Khalifa M.S., Anikin V. Molecular characteristics of uveal melanoma and intraocular tumors. *Oncol. Lett.* 2021;21(1):9. Doi: 10.3892/ol.2020.12270.
- Kozlikina E.I., Pominova D.V., Ryabova A.V., et al. Spectroscopic Measurement of Methylene Blue Distribution in Organs and Tissues of



- Hamadryas Baboons during Oral Administration. Photonics. 2021;8:294. <https://doi.org/10.3390/photonics8080294>.*
22. Kastyro I.V., Popadyuk V.I., Reshetov I.V., et al. Changes in the Time-Domain of Heart Rate Variability and Corticosterone after Surgical Trauma to the Nasal Septum in Rats. *Dokl. Biochem. Biophys.* 2021;499(1):247–50. Doi: 10.1134/S1607672921040098.
  23. Dragunova S.G., Reshetov I.V., Kosyreva T.F., et al. Comparison of the Effects of Septoplasty and Sinus Lifting Simulation in Rats on Changes in Heart Rate Variability. *Dokl. Biochem. Biophys.* 2021;498(1):165–9. Doi: 10.1134/S1607672921030029.
  24. Кастыро И.В., Романко Ю.С., Мурадов Г.М. и др. Фотобиомодуляция острого болевого синдрома после септопластики. *Biomed. Photonics.* 2021;10(2):34–41. doi: 10.24931/2413–9432–2021–10–2–34–41. [Kastyro I.V., Romanko Yu.S., Muradov G.M., et al. Photobiomodulation of acute pain syndrome after septoplasty. *Biomed. Photonics.* 2021;10(2):34–41 (in Russ.).]
  25. Kastyro I.V., Popadyuk V.I., Muradov G.M., Reshetov I.V. Low-Intensity Laser Therapy As a Method to Reduce Stress Responses after Septoplasty. *Dokl. Biochem. Biophys.* 2021;500(1):300–3. Doi: 10.1134/S1607672921050112.
  26. Sanabria A., Pinillos P., Lira R.B., et al. Current therapeutic options for low-risk papillary thyroid carcinoma: Scoping evidence review. *Head Neck.* 2022;44(1):226–37. Doi: 10.1002/hed.26883.
  27. Valero C., Shah J.P. Staging of human papilloma virus related cancers of the oropharynx. *J. Surg. Oncol.* 2021;124(6):931–4. Doi: 10.1002/jso.26584.
  28. Alfertshofer M., Frank K., Melnikov D.V., et al. Performing Distance Measurements in Curved Facial Regions: A Comparison between Three-Dimensional Surface Scanning and Ultrasound Imaging. *Facial. Plast. Surg.* 2021;37(3):395–9. Doi: 10.1055/s-0041-1725166.
  29. Gelezhe P., Gombolevskiy V., Morozov S., et al. Three-Dimensional Description of the Angular Artery in the Nasolabial Fold. *Aesthet. Surg. J.* 2021;41(6):697–704. Doi: 10.1093/asj/sjaa152.
  30. Gombolevskiy V., Gelezhe P., Morozov S., et al. The Course of the Angular Artery in the Midface: Implications for Surgical and Minimally Invasive Procedures. *Aesthet. Surg. J.* 2021;41(7):805–13. Doi: 10.1093/asj/sjaa176.
  31. Freytag D.L., Alfertshofer M.G., Frank K., et al. The Difference in Facial Movement Between the Medial and the Lateral Midface: A 3-Dimensional Skin Surface Vector Analysis. *Aesthet. Surg. J.* 2022;42(1):1–9. Doi: 10.1093/asj/sjab152.
  32. Davidovic K., Melnikov D.V., Frank K., et al. To click or not to click – The importance of understanding the layers of the forehead when injecting neuromodulators – A clinical, prospective, interventional, split-face study. *J. Cosmet. Dermatol.* 2021;20(5):1385–92. Doi: 10.1111/jocd.13875.
  33. Alekseeva P.M., Efendiev K.T., Shiryayev A.A., et al. Sublingual administration of 5-aminolevulinic acid for laser-induced photodiagnosis and photodynamic therapy of oral cavity and larynx cancers. *Photodiagn. Photodyn. Ther.* 2021;34:102289. Doi: 10.1016/j.pdpdt.2021.102289.

Поступила 21.03.22

Получены положительные рецензии 06.08.22

Принята в печать 15.12.22

Received 21.03.22

Positive reviews received 06.08.22

Accepted 15.12.22

**Вклад авторов:** И.В. Решетов, Ю.С. Романко – концепция и дизайн исследования. Ю.С. Романко – сбор и обработка материала, написание текста. И.В. Решетов – редактирование.

**Contribution of the authors:** I.V. Reshetov, Yu.S. Romanko – concept and design of the study. Yu.S. Romanko – collection and processing of the material, writing the text. I.V. Reshetov – editing.

#### Информация об авторах:

Решетов Игорь Владимирович – д.м.н., профессор, академик РАН, заведующий кафедрой онкологии, радиотерапии и пластической хирургии Института кластерной онкологии им. Л.Л. Левшина, ПМГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). Адрес: 119991 Москва, ул. Трубецкая, д. 8; заведующий кафедрой онкологии и пластической хирургии ФГБУ ФНКЦ, Академия постдипломного образования ФМБА России. Адрес: 125371 Москва, Волоколамское ш., 91; ЧОУВО «МУ им. С.Ю. Витте». Адрес: 115432 Москва, 2-й Кожуховский проезд, 12/1; e-mail: ivreshetov@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0909-6278.

Романко Юрий Сергеевич – д.м.н., профессор кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии Института кластерной онкологии им. Л.Л. Левшина ПМГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). Адрес: 119991 Москва, ул. Трубецкая, д. 8; профессор кафедры онкологии и пластической хирургии ФГБУ ФНКЦ Академия постдипломного образования ФМБА России. Адрес: 125371 Москва, Волоколамское ш., 91; e-mail: ad\_astrum2000@mail.ru. ORCID: 0000-0001-8797-5932.

#### Information about the authors:

Reshetov Igor Vladimirovich – D.Sc. in Medicine, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Oncology, Radiotherapy and Plastic Surgery, Institute of Cluster Oncology named after L.L. Levshin, FMSMU n.a. I.M. Sechenov (Sechenov University). Address: 119991, Moscow, 8 Trubetskaya str.; Head of the Department of Oncology and Plastic Surgery, Federal State Budgetary Institution FSCC, Academy of Postgraduate Education, FMBA of Russia. Address: 125371 Moscow, 91 Volokolamskoe highway; Scientific director of the faculty, Moscow Witte University. Address: 115432 Moscow, 12/1 2nd Kozhukhovskiy driveway; e-mail: ivreshetov@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0909-6278.

Romanko Yuri Sergeevich – D.Sc. in Medicine, Professor of the Department of Oncology, Radiotherapy and Plastic Surgery, Institute of Cluster Oncology named after L.L. Levshin, FMSMU n.a. I.M. Sechenov (Sechenov University). Address: 119991 Moscow, 8 Trubetskaya street; Professor of the Department of Oncology and Plastic Surgery, Federal State Budgetary Institution FSCC, Academy of Postgraduate Education, FMBA of Russia. Address: 125371 Moscow, 91 Volokolamskoe highway; e-mail: ad\_astrum2000@mail.ru. ORCID: 0000-0001-8797-5932.

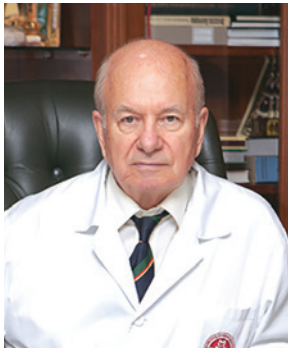
## К 85-летию Черноусова Александра Федоровича

П.Д. Пряников<sup>1</sup>, А.А. Сериков<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

<sup>2</sup>Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Doi: 10.25792/HN.2023.11.2.92



Александр Федорович Черноусов родился 23 мая 1938 г. в г. Конаково Калининской области (ныне Тверская). В 1961 г. с отличием окончил лечебный факультет Горьковского медицинского института, после чего в течение 1 года работал врачом-хирургом в больнице г. Павлово на Оке. Затем в 1962 г. поступил в клиническую ординатуру госпитальной хирургической клиники Первого

московского медицинского института им. И.М. Сеченова, которую окончил в 1963 г. и поступил на работу во Всесоюзный НИИ экспериментальной и клинической хирургии, в котором в 1965 г. успешно защитил кандидатскую диссертацию на тему «Короткий пищевод». В 1973 г. А.Ф. Черноусов защитил докторскую диссертацию на тему «Стенозирующий рефлюкс-эзофагит». С 1976 года – профессор.

До 2003 г. А.Ф. Черноусов работал в Российском научном центре хирургии РАМН, где прошел путь от врача-ординатора до руководителя отдела торакоабдоминальной хирургии. Кафедра факультетской хирургии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, заведующим которой в 2003 г. стал А.Ф. Черноусов, является старейшей хирургической школой России и свою историю кафедра отсчитывает с 1846 г. Его приход стал вехой в истории клиники факультетской хирургии: были намечены новые направления научного поиска, пути внедрения инновационных технологий в лечебную работу и педагогический процесс на кафедре.

В 1995 г. А.Ф. Черноусов избран членом-корреспондентом РАМН, а в 2005 г. – академиком РАМН. В 2013 г. А.Ф. Черноусов стал академиком РАН (в рамках присоединения РАМН и РАСХН к РАН).

А.Ф. Черноусов – основатель необычного междисциплинарного направления, хирург-гастроэнтеролог, специалист в области лечения острых и хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта, предложил и внедрил оригинальные методики хирургического лечения злокачественных и доброкачественных заболеваний пищевода, рака и язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, болезней оперированного желудка и пищевода, искусственного пищевода, рефлюкс-эзофагита, нейромышечных заболеваний пищевода. Под его руководством отделение хирургии пищевода и желудка накопило уникальный опыт лечения больных заболеваниями пищевода и желудка, признанный во всем мире. Намечены новые направления научного поиска по рациональному использованию достижений молекулярной биологии и регенераторной медицины в хирургической практике, внедрения в хирургию новейших достижений иммуномодуляции репаративных процессов, началось активное применение лапароскопических технологий в торакоабдоминальной хирургии и онкологии. Накоплен наибольший в мире опыт хирургических вмешательств повторных реконструктивных пластик пищевода. Благодаря ему появились и заняли свое место в общей практике новейшие способы лечения рефлюкс-эзофагита,

постоперативных осложнений, рака желудка и других заболеваний как доброкачественных, так и злокачественных.

А.Ф. Черноусов – создатель большой хирургической научной школы, его ученики работают в крупнейших научных, лечебных и учебных медицинских учреждениях России и стран СНГ. Под его руководством защищены 27 докторских и более 80 кандидатских диссертаций. Он является автором более 350 научных работ, в т.ч. 17 монографий [2–10], одна из написанных им книг «Хирургия рака желудка» отмечена премией РАМН как лучшая работа 2006 г., А.Ф. Черноусов – автор 24 патентов и авторских свидетельств на изобретения.

А.Ф. Черноусов активно занимается научной журналистикой, он главный редактор журнала «Вестник хирургической гастроэнтерологии», член редколлегии журналов «Хирургия», «Грудная и сердечно-сосудистая хирургия», «Анналы хирургии», «Клиническая медицина». Кроме этого он замечен в научной общественной жизни, являясь сопредседателем Всероссийского общества хирургов-гастроэнтерологов, действительным членом Российской секции Международного колледжа хирургов, почетным членом хирургического общества Германии.

Его труды по достоинству оценены государством и людьми, он имеет награды: Орден «За заслуги перед Отечеством» IV степени (2003), Орден «За заслуги перед Отечеством» III степени (2018), Орден Почета (1998), является Заслуженным деятелем науки Российской Федерации (1993).

А.Ф. Черноусов, являясь ярким представителем плеяды ученых клиницистов, развивающих междисциплинарный подход, много сделал для развития хирургии в области шеи и средостения. Его методика хирургического удаления пищевода шейно-диафрагмальным доступом является ярким примером его таланта. В настоящее время эта методика в эпоху видео-эндоскопической хирургии приобрела новые возможности помощи одной из самых сложных категорий больных раком верхней трети пищевода.

Редколлегия и редакция журнала «Голова и шея» от души поздравляют юбиляра и желают ему дальнейших долгих плодотворных лет жизни

### ЛИТЕРАТУРА

1. *Ru.wikipedia.org. Генетика в практике хирургического лечения рака желудка. Черноусов А.Ф. Консервативное лечение несформированных свищей пищеварительного тракта. Практическая медицина, 2017. Черноусов А.Ф. Осложнения гастрэктомии. Практическая медицина, 2016.*
5. *Черноусов А.Ф. Рефлюкс-эзофагит. Практическая медицина, 2017.*
6. *Черноусов А.Ф. Стимуляция регенерации печени у больных циррозом. Практическая медицина, 2017.*
7. *Черноусов А.Ф. Хирургические болезни. Руководство по обследованию больного. Учебное пособие. Минздрав РФ. Практическая медицина, 2016.*
8. *Черноусов А.Ф. Хирургические болезни. Учебник. Практическая медицина, 2017.*
9. *Черноусов А.Ф. Хирургическое лечение первичного гиперпаратиреоза. Практическая медицина, 2017.*
10. *Черноусов А.Ф. Хирургическое лечение рака кардии. Практическая медицина, 2016.*



