



*Первая российская золедроновая кислота

РЕЗОРБА

В терапии костных метастазов солидных опухолей, множественной миеломы и гиперкальциемии



Найти и обезвредить

- Снижает риск возникновения костных событий¹
- Быстро купирует болевой синдром²
- Оказывает прямое противоопухолевое действие³



4 мг 1 раз в 3-4 недели

1. «Многоцентровое открытое клиническое исследование эффективности и безопасности применения препарата Резорба для лечения костных осложнений при метастатическом раке предстательной железы». ФГУ НИИ Урологии Росмедтехнологий, Москва 2009 г.
2. И.Э. Кулиева, Н.С. Бесова «Опыт применения золедроновой кислоты (препарат Резорба) для лечения больных с костными метастазами». Журнал «Эффективная фармакотерапия» №4 2012 г.
3. Croucher P. The anti-tumore potential of zoledronic acid//Symposium at EBCC, Barcelona, 2002 (По материалам симпозиума).
Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Резорба, 2012



ЗАО ФАРМ-СИНТЕЗ
115419 Москва, 2-ой Рощинский проезд, 8
Тел(495) 796-94-33, факс (495) 796-94-34
E-mail: info@pharm-sintez.ru
www.pharm-sintez.ru

RU_LSC-007724-191211
Реклама

СЕНТЯБРЬ 2013

HEAD & NECK

RUSSIAN JOURNAL



ГОЛОВА И ШЕЯ

7

ДИАГНОСТИКА МЕТАСТАЗОВ В ХОРИОИДЕУ

CHOROID METASTASES DIAGNOSTICS

12

СОМАТОСТАТИН В ЛЕЧЕНИИ МЕДУЛЛЯРНОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

SOMATOSTATIN IN THE TREATMENT OF MEDULLARY THYROID CANCER

20

БИСФОСФОНАТНЫЕ ОСТЕОНЕКРОЗЫ ЧЕЛЮСТЕЙ

BISPHOSPHONATE MANDIBULAR OSTEONECROSIS

24

НЕХОДЖКИНСКИЕ ЛИМФОМЫ ОРБИТЫ

NON HODGKIN ORBIT LYMPHOMAS

/ ETC.

Саркомы
Конкурс молодых ученых
Онкоморфология
Юридические аспекты
ESGO
Сестринская сессия
Симпозиумы по различным локализациям
Онкогематология
Рак прямой кишки
ASCO
Хирургическая сессия
Фармакоэкономика
Отечественные исследования
ESMO
Лекции
Радикальная метастазэктомия
Лучевая терапия
Спорные вопросы лечения злокачественных новообразований
Инфекции в онкологии

XVII РОССИЙСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ КОНГРЕСС

Мастер-классы
Выставка



12-14
ноября
2013

Москва,
Конгресс-
центр ЦМТ

Регистрация открыта
до 14 сентября 2013

www.rosoncweb.ru

16+ реклама

HEAD & NECK RUSSIAN JOURNAL ГОЛОВА И ШЕЯ

ЖУРНАЛ ФЕДЕРАЦИИ СПЕЦИАЛИСТОВ
ПО ЛЕЧЕНИЮ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГОЛОВЫ И ШЕИ

Уважаемые читатели!

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

СТОИМОСТЬ ПОДПИСКИ НА 2014 ГОД:

**Первое полугодие (2 выпуска)
525 руб.80 коп.**

**Годовая подписка (4 выпуска)
968 руб.00 коп.**

Для оформления подписки обратитесь по телефону
8 (495) 332-02-63
Или по e-mail subscription@bionika-media.ru

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

**Оформить подписку вы также можете
в любом почтовом отделении:**

**В каталоге Российской прессы
«Почта России»
83692 подписка на полгода (2 выпуска)**

**И в альтернативных подписных
агентствах:**

ООО «Урал Пресс»
<http://www.ural-press.ru>

ООО «Информнаука»
<http://informnauka.com>

ООО «СЗА ПРЕССИНФОРМ»
<http://pinform.spb.ru>

16+

реклама

bionika media

HEAD & NECK

ГОЛОВА И ШЕЯ

RUSSIAN JOURNAL

СЕНТЯБРЬ 2013

2

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

Тематика журнала:

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

Journal subject:

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

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

Заведующая редакцией:

Е.В. Полякова

Editorial staff manager:

E.V. Polyakova

Литературный редактор:

М.А. Баширова

Literary editor:

M.A. Bashirova

Переводчик:

Н.В. Деньгина

Translation:

N.V. Denga

Арт-директор:

М.А. Лындина

Art-manager:

M.A. Lyndina

Креативный директор:

А.И. Ларин

Creative director:

A.I. Larin

Художник-дизайнер:

Д.В. Гейко

Art-designer:

D.V. Geiko



Общероссийская общественная организация

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

Учредитель:

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

Founder:

Russian Federation of treatment specialists in
Head&Neck pathology

bionika media

Издатель:

ООО «Бионика Медиа»
Генеральный директор:
И.Г. Красивская

Publisher:

LLC "Bionika Media"
General manager:
I.G. Krasivskaya

Адрес редакции:

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

Тел. (факс): (495) 334-43-88

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

Editor office address:

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

Russian Federation

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

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

Размещение рекламы:

ООО «Бионика Медиа»

Тел. (495) 786-25-57

Директор по рекламе: Д.П. Корепанова

Департамент по рекламе в медицинской прессе:

О.Н. Крекшина, Н.В. Семенова, И.П. Кочеткова,

О.В. Вахромеева, А.В. Титова, Н.И. Дивлекеева,

О.И. Федорович, О.В. Колоколова, А.В. Донских

Advertising:

LLC "Bionika Media"

Tel. (495) 786-25-57

Advertisement manager: D.P. Korepanova

Advertising department in medical press –

O.N. Krekshina, N.V. Semyonova, I.L. Kochetkova,

O.V. Vakhromeeva, A.V. Titova, N.I. Divlekeeva,

O.I. Fedorovitch, O.V. Kolokolova, A.V. Donskih

Подписка и распространение:

Тел.: (495) 332-02-63; 332-02-68

E-mail: subscription@bionika-media.ru

Subscription and distribution:

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

E-mail: subscription@bionika-media.ru

Дата выхода – 06.09.13

Date of issue – 06.09.13

Свободная цена

Free price

Журнал зарегистрирован Федеральной службой
по надзору в сфере связи, информационных техно-
логий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)
ПИ № ФС77-54135 от 17.05.13

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

Формат 60x90 1/8. Усл. печ. л. 8.

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

Тираж 3000 экз.

Print run 3000 ex.

Отпечатано в ООО «Веда социум»

398055, г. Липецк, ул. Московская, д. 83

Printed in LLC "Veda socium"

Moskovskaya St., 83, 398055 Lipetz

Russian Federation

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

РЕДКОЛЛЕГИЯ ЖУРНАЛА «ГОЛОВА И ШЕЯ»

Журнал Федерации специалистов по лечению заболеваний головы и шеи

EDITORIAL BOARD OF "HEAD&NECK" JOURNAL

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

Решетов И.В. – главный редактор, член-корреспондент РАМН, профессор

Reshetov I.V. – editor in chief, professor, Russian Academy of Medical Science corresponding member

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

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

Трахтенберг А.Х. – научный редактор, профессор

Trakhtenberg A.Kh. – scientific editor, professor

Решетов Д.Н. – научный редактор, доктор медицинских наук

Reshetov D.N. – scientific editor, professor

РЕДКОЛЛЕГИЯ / EDITORIAL BOARD

Андреев В.Г., профессор / *Andreev V.G., professor*

Бровкина А.Ф., академик РАМН, профессор / *Brovkina A.F. RAMS academician, professor*

Дайхес Н.А., профессор / *Daihes N.A., professor*

Кубанова А.А., академик РАМН, профессор / *Kubanova A.A., RAMS academician, professor*

Кропотов М.А., профессор / *Kropotov M.A., professor*

Крюков А.И., профессор / *Kryukov A.I., professor*

Кулаков А.А., профессор / *Kulakov A.A., professor*

Лопатин А.С., профессор / *Lopatin A.S., professor*

Мальгинов Н.Н., профессор / *Malginov N.N., professor*

Мантурова Н.Е., профессор / *Manturova N.E., professor*

Мамонтов А.С., профессор – ответственный секретарь / *Mamontov A.C., professor, executive secretary*

Матякин Е.Г., профессор / *Matyakin E.G., professor*

Медведев Ю.А., профессор / *Medvedev Y.A., professor*

Мельниченко Г.А., академик РАМН, профессор / *Melnichenko G.A., RAMS academician, professor*

Миланов Н.О., академик РАМН, профессор / *Milanov N.O., RAMS academician, professor*

Неробеев А.И., профессор / *Nerobeev A.I., professor*

Поляков А.П., к.м.н., доцент – ответственный секретарь / *Polyakov A.P., assistant professor, executive secretary*

Потекаев Н.Н., профессор / *Potekaev N.N., professor*

Романчишен А.Ф., профессор / *Romanchishen A.F., professor*

Саакян С.В., профессор / *Saakyan S.V., professor*

Садовский В.В., профессор / *Sadovskij V.V., professor*

Усачев Д.В., профессор / *Usachev D.V., professor*

Черехаев В.А., профессор / *Cherekaev V.A., professor*

Чойнзонов Е.Л., академик РАМН, профессор / *Choinzonov E.L., RAMS academician, professor*

Янов Ю.К., чл.-корр. РАМН, профессор / *Janov Y.K. RAMS corresponding member, professor*

Янушевич О.О., профессор / *Yanushevich O.O., professor*

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ / EDITORIAL COMMITTEE

Васильев Ю.В., чл.-корр. РАМН, профессор / *Vasil'ev Y.V., RAMS corresponding member, professor*

Вельшер Л.З., профессор / *Velsher L.Z., professor*

Вербо Е.В., профессор / *Verbo E.V., professor*

Галимова В.У., профессор / *Galimova V.U., professor*

Гарбузов П.И., д.м.н. / *Garbuzov P.I., professor*

Давыдов Д.В., профессор / *Davydov D.V., professor*

Еричев В.П., профессор / *Erichev V.P., professor*

Крылов В.В., академик РАМН, профессор / *Krylov V.V., RAMS academician, professor*

Накатис Я.М., профессор / *Nakatis Y.M., professor*

Панова И.Е., профессор / *Panova I.E., professor*

Поляков В.Г., академик РАМН, профессор / *Polyakov V.G., RAMS academician, professor*

Потапов А.А., академик РАН, академик РАМН / *Potapov A.A. RAN academician, RAMS academician*

Рабинович И.М., профессор / *Rabinovitch I.M., professor*

Румянцев П.О., профессор / *Rumyantsev P.O., professor*

Трофимов Е.И., д.м.н. / *Trofimov E.I., professor*

Хмелевский Е.В., профессор / *Khmelevsky E.V., professor*

ИНОСТРАННЫЕ ЧЛЕНЫ РЕДКОЛЛЕГИИ / FOREIGN EDITORIAL BOARD MEMBERS

Belotzerkovsky I. Belarus

Dobke M., prof. USA

Fliss D., prof. Israel

Golusinsky W., prof. Poland

Holodny A., prof. USA

Kim K., prof. South Korea

Klozar J., prof. Czech Republic

Lefebvre J.L., prof. France

Lisitra L., prof. Italy

Margolin G., prof. Sweden

Rapidis A., prof. Greece

Shah J., prof. USA

Spriano G., prof. Italy

Zabolotny N., prof. Ukraine

ЭКСПЕРТНАЯ ГРУППА / EXPERT GROUP:

Бойко А.В., профессор / *Boiko A.V., professor*

Бяхов М.Ю., профессор / *Byakhov M.Y., professor*

Зайцев А.М., к.м.н. / *Zaitzev A.M., assistant professor*

Ольшанский В.О., профессор / *Olshanskij V.O., professor*

Осипенко Е.В., к.м.н. / *Osipenko E.V., assistant professor*

Поляков П.Ю., профессор / *Polyakov P.Y., professor*

Приходько А.Г., профессор / *Prihodko A.G., professor*

Кравцов С.А., д.м.н. / *Kravtsov S.A., professor*

Кузнецов Н.С. профессор / *Kuznetsov N.S., professor*

Новожилова Е.Н., д.м.н. / *Novozhilova E.N., professor*

Светицкий П.В., профессор / *Svetitzkij P.V., professor*

Сдвижков А.М. профессор / *Sdvizhkov A.M., professor*

Стоюхина А.С., к.м.н. / *Stoyukhina A.S., assistant professor*

Субраманян С., к.м.н. / *Subramanian S., assistant professor*

Трофимов Е.И., д.м.н. / *Trofimov E.I., professor*

Шевченко С.П., д.м.н. / *Shevchenko S.P., professor*

ОБРАЩЕНИЕ К ЧИТАТЕЛЯМ

Уважаемые читатели, мы рады представить вам второй номер нового научно-практического журнала «Голова и шея». Это уникальный проект, отражающий современный системный подход в медицинской науке. В связи с этим на страницах номера журнала вы найдете публикации различных направлений в патологии органов головы и шеи.

Накопленное большое количество знаний и технологий является объединяющим фактором для различных специалистов. Единство анатомии, этиологии и патогенеза воспалительных, опухолевых и других патологий органов головы и шеи – это основание платформы для взаимодействия специалистов по диагностике, лечению, реабилитации и многим другим вопросам. Основной идеей является развитие междисциплинарного подхода к лечению патологии головы и шеи.

Новый российский проект идет параллельным курсом с международными аналогичными проектами. Интеграция российской науки в международные исследования является одной из задач нашего проекта.

Взаимодействия онкологов, нейрохирургов, оториноларингологов, челюстно-лицевых хирургов, пластических хирургов, эндокринологов, стоматологов, дерматологов и других специалистов определяющим образом влияют на судьбу пациентов.

От наших совместных усилий с вами – читателями, авторами публикаций, участниками конгрессов зависит возможность создания проекта высокого уровня, достойно представляющего российскую науку и практическую медицину. Обращаем внимание на правила публикации, они содержат ряд особенностей, в частности, расширенный тезис и другие. Для обеспечения высокого уровня рецензирования редакционная коллегия представлена командой зарубежных коллег.

Приглашаем к сотрудничеству в проекте!
До новых встреч,
Редколлегия журнала

EDITOR-IN-CHIEF'S ADDRESS TO READERS

Dear readers, we are happy to present to you the second issue of the new scientific and practical journal "Head&Neck"! This is an exceptional project which reflects systematic approach to the modern medical science, that's why here you can find many publications concerning different head and neck pathologies.

Nowadays rather large amount of knowledge and various technologies accumulated within decades assumes different convergent qualities and consolidates the efforts of many treatment specialists. The unity of anatomy, embryo-and phylogenesis, etiology and pathogenesis of inflammatory, tumorous and other pathologies of this area comes as a platform for interaction of numerous specialists relating to diagnostics, treatment, rehabilitation and many other fields. The main idea of this journal implies further development of interdisciplinary approach to head and neck diseases treatment.

This new Russian project goes in parallel with analogous international ones. Integration of Russian science into international trials is one of the main goals of our project.

Cooperation between oncologists, neurosurgeons, otorhinolaryngologists, maxillofacial and plastic surgeons, endocrinologists, dentists, dermatologists and other specialists works upon patients' being significantly. The possibility to create the high level project worthily representing Russian science and practical medicine depends on our collective efforts, and firstly – yours, dear readers, publication authors, and participants of congresses. Please note that the publication rules contain some specifics, particularly, an extended abstract, etc., and editorial board is widely represented by our foreign colleagues to ensure a high level of reviewing.

*Welcome to cooperate in the project!
Until we meet again,
Editorial board*

СОДЕРЖАНИЕ CONTENTS

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ / ORIGINAL RESEARCH ARTICLES

- Комплексная диагностика метастазов в хориоидею у больных без предшествующего онкологического анамнеза – Я.В. Пармон, С.В. Саакян
Complex diagnostics of choroid metastases in patients without previous oncologic anamnesis – Y.V. Parmon, S.V. Saakyan 7–11
- Аналоги соматостатина в лечении медуллярного рака щитовидной железы – И.В. Решетов, А.К. Голубцов, О.П. Крехно, Ф.Е. Севрюков, А.А. Абрамов
Somatostatin analogues in thyroid cancer treatment – I.V. Reshetov, A.K. Golubtzov, O.P. Krekhno, F.Y. Sevryukov, A.A. Abramov 12–19
- Бисфосфонатные остеонекрозы челюстей: аспекты патогенеза и клинические проявления – К.А. Поляков, Ю.А. Медведев, А.С. Омельченко
Mandibular osteonecrosis due to bisphosphonates: aspects of pathogenesis and clinical manifestation – K.A. Polyakov, Y.A. Medvedev, A.S. Omelchenko 20–23
- Результаты лечения больных с неходжкинскими лимфомами орбиты – С.В. Саакян, Е.Б. Мякошина
The results of non-hodgkin's lymphomas of orbit treatment – S.V. Saakyan, E.B. Myakoshina 24–26
- Предоперационная нутритивная терапия пациентов с опухолями головы и шеи – И.В. Решетов, Г.Н. Егоров
Preoperative nutritional therapy of head and neck cancer patients – I.V. Reshetov, G.N. Yegorov 27–34

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ / LITERATURE REVIEWS

- Реабилитация больных с ксеростомией в онкологической практике. Обзор литературы – А.П. Поляков, И.В. Решетов
Rehabilitation of patients with xerostomia in oncological practice. Literature review – A.P. Polyakov, I.V. Reshetov 35–39
- Посттравматические дефекты и деформации глазницы. Особенности диагностики и принципы лечения (обзор литературы) – В.М. Михайлюков, Д.В. Давыдов, О.В. Левченко
Posttraumatic defects and orbit deformations. specifics of diagnostics and treatment principles – V.M. Mikhailyukov, D.V. Davydov, O.V. Levchenko 40–48

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ / CLINICAL EXPERIENCE

- Реконструкция лицевого скелета микрохирургическими костными ауто трансплантатами у онкологических больных – И.В. Решетов, А.Ю. Дробышев, А.П. Поляков, Е.Н. Торопов, В.Я. Седлецкий
Facial skull reconstruction with the use of microsurgical autotransplantates in oncological patients – I.V. Reshetov, A.Y. Drobyshev, A.P. Polyakov, E.N. Toropov, V.Y. Sedletzki 49–56
- Актуальные вопросы диагностики и прогностические факторы рака щитовидной железы – А.К. Голубцов, И.В. Решетов, Ю.А. Мохова
Actual questions of diagnostics and prognostic factors for thyroid cancer – A.K. Golubtzov, I.V. Reshetov, Y.A. Mikhova 57–65

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ / CLINICAL CASE

- Клиническое наблюдение длительной общей выживаемости пациента с единичными метастазами рака легкого в головной мозг – А.М. Зайцев, М.И. Куржупов, О.Н. Кирсанова
Clinical case of prolonged overall survival of lung cancer patient with a few metastases to the brain – A.M. Zaitzev, M.I. Kurzhupov, O.N. Kirsanova 66–69

Bayer HealthCare



150 Years
Science For
A Better Life*

ТЕЗИС № 4 БЕРЛИН, 21 ИЮНЯ 2013 ГОДА

Результаты опорного исследования III фазы дифференцированного рака щитовидной железы:

В положительном исследовании III фазы препарат Нексавар® (сорафениб) продемонстрировал достоверное улучшение выживаемости без прогрессирования у пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы, рефрактерным к радиоактивному йоду

- В настоящее время не существует одобренных методов лечения дифференцированного рака щитовидной железы, рефрактерного к радиоактивному йоду.
- Сорафениб значительно увеличивал выживаемость без прогрессирования; медиана выживаемости без прогрессирования составила 10,8 месяца в сравнении с 5,8 месяца при применении плацебо.
- Результаты опорного исследования III фазы DECISION были представлены на пленарном заседании ежегодной конференции Американского общества клинической онкологии.

Компании Bayer HealthCare Pharmaceuticals и Onyx Pharmaceuticals сегодня сообщили о положительных результатах исследования III фазы DECISION по изучению применения препарата Нексавар® (сорафениб) в таблетках у пациентов с местнораспространенным или метастатическим дифференцированным раком щитовидной железы, рефрактерным к радиоактивному йоду. Сорафениб достоверно увеличивал выживаемость без прогрессирования (ВБП) в сравнении с плацебо (OR = 0,587 [95% ДИ, 0,454–0,758]; $p < 0,0001$): наблюдалось сокращение риска прогрессирования или смерти у пациентов, получавших сорафениб, на 41% в сравнении с пациентами, получавшими плацебо. Медиана ВБП составила 10,8 месяца в группе пациентов, получавших сорафениб, в сравнении с 5,8 месяца в группе пациентов, получавших плацебо. Первичной конечной точкой данного исследования являлась ВБП в соответствии с критериями оценки ответа солидных опухолей на терапию (RECIST 1.0). Эти данные были представлены 2 июня 2013 года на пленарном заседании 49-й ежегодной конференции Американского общества клинической онкологии (ASCO) в Чикаго, штат Иллинойс (США) (Тезис № 4).

“В то время как большинство пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы излечиваются, существует значительная доля паци-

ентов, которые уже не отвечают на стандартные методы лечения, прогрессируют и в конечном итоге умирают,— сообщила Марсия Броуз, доктор медицины, доктор философии, главный исследователь DECISION и доцент Онкологического центра Абрамсона и Медицинской школы Перельмана при Университете Пенсильвании.— Результаты исследования DECISION впервые продемонстрировали, что пациенты, получающие лечение сорафенибом, могут рассчитывать на лечение, которое может увеличить продолжительность выживаемости без прогрессирования”.

“Будучи стандартом лечения гепатоцеллюлярной карциномы и важным методом лечения почечно-клеточного рака, сорафениб может также применяться в лечении дифференцированного рака щитовидной железы в свете положительных результатов данного исследования,— сообщил Кемаль Малик, доктор медицины, член исполнительного комитета компании Bayer HealthCare и руководитель отдела глобальных разработок.— Данное исследование отражает наше стремление к глубокому пониманию оптимального применения сорафениба в лечении различных видов опухолей, в особенности плохо поддающихся лечению опухолей с ограниченными возможностями терапии”.

Разница в общей выживаемости между группами пациентов не была статистически значимой, что было ожидаемо с учетом перекрестного дизайна исследования. После прогрессирования пациенты, получавшие плацебо, имели возможность перейти на прием сорафениба по усмотрению исследователя; 71% пациентов, получавших плацебо, в конечном итоге перешли на прием сорафениба в ходе исследования. Медиана общей выживаемости еще не достигнута ни в одной из групп.

В целом безопасность и переносимость сорафениба в исследовании соответствовали его профилю. Наиболее частыми нежелательными явлениями, связанными с проводимым лечением, в группе сорафениба были ладонно-подошвенный синдром, диарея, выпадение волос, сыпь/шелушение, общая слабость, потеря веса и гипертония.

Компания Bayer планирует представить данные исследования III фазы DECISION в качестве основания для подачи заявки на регистрацию сорафениба для лечения дифференцированного рака щитовидной железы, рефрактерного к радиоактивному йоду.

* 150 лет. Наука для лучшей жизни

Дизайн исследования DECISION

DECISION (stuDy of sorafEnib in loCally advanced or metastatic patientS with radioactive Iodine refractory thyrOid caNcer) — исследование применения сорафениба у пациентов с местно-распространенным или метастатическим дифференцированным раком щитовидной железы, рефрактерным к радиоактивному йоду) представляет собой международное многоцентровое плацебо-контролируемое исследование. В общей сложности было рандомизировано 417 пациентов с местнораспространенным или метастатическим дифференцированным раком щитовидной железы, рефрактерным к радиоактивному йоду (папиллярным, фолликулярным, гюртлеклеточным и слабо дифференцированным), ранее не получавших химиотерапию, ингибиторы тирозинкиназ, моноклональные антитела, воздействующие на ФРЭС или рецепторы ФРЭС, и другие таргетные препараты для лечения рака щитовидной железы. Пациенты получали препарат Нексавар® в дозе 400 мг перорально два раза в день (207 пациентов) или соответствующее плацебо (210 пациентов). 96% рандомизированных пациентов имели метастазы.

О раке щитовидной железы

За последние годы рак щитовидной железы стал наиболее быстро растущим видом злокачественных опухолей в мире и находится на шестом месте по частоте возникновения у женщин. Ежегодно выявляется более 213 000 новых случаев заболевания раком щитовидной железы, во всем мире ежегодно умирает около 35 000 человек.

Папиллярный, фолликулярный и гюртлеклеточный типы рака щитовидной железы классифицируются как дифференцированный рак щитовидной железы и составляют приблизительно 94% всех случаев этого рака. В большинстве случаев дифференцированный рак щитовидной железы поддается лечению, но местнораспространенный или метастатический рак, рефрактерный к радиоактивному йоду, лечится сложнее и характеризуется более низкими показателями выживаемости пациентов.

О препарате Нексавар® (сорафениб)

Нексавар®, пероральный противоопухолевый препарат для лечения рака печени и почки на поздних стадиях, в настоящее время одобрен более чем в 100 странах мира. В Европе Нексавар® одобрен для лечения гепатоцеллюлярной карциномы и для применения у пациентов с распространенным почечно-клеточным раком, у которых предшествующая терапия интерфероном- α или интерлейкином-2 оказалась неэффективной или которые считаются неподходящим для такой терапии.

Доклинические исследования показали, что Нексавар® ингибирует множество киназ, предположительно участвующих в пролиферации (росте) клеток и ангиогенезе (кровообращении) — двух важных процессах, обеспечивающих рост злока-

чественной опухоли. К этим киназам относятся Raf-киназа, VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR- β , KIT, FLT-3 и RET.

Кроме того, Нексавар® оценивается компаниями Bayer и Опух, международными исследовательскими группами, правительственными учреждениями и частными исследователями как препарат для лечения некоторых других видов рака.

Об онкологии в компании Bayer

Компания Bayer придерживается принципа “Наука для лучшей жизни” и предлагает портфолио инновационных препаратов. Франшиза Bayer в области онкологии теперь включает три противоопухолевых препарата и несколько других лекарственных средств, находящихся на различных стадиях клинической разработки. Данные продукты отражают подход компании к научным исследованиям, в котором приоритетными являются молекулярные мишени и сигнальные пути с потенциальной возможностью оказать влияние на стратегии лечения онкологических заболеваний.

Информация о компании Bayer

Bayer — международный концерн со специализацией в области здравоохранения, сельского хозяйства и высокотехнологичных материалов. Как инновационная компания, Bayer задает тенденции развития наукоемких областей. Продукты и услуги компании направлены на благо людей и улучшение качества жизни. Коммерческая деятельность группы построена на основе внедрения инноваций, экономического роста и высокой доходности. Bayer придерживается принципов устойчивого развития и выступает в качестве социально и этически ответственной компании. Компания объединяет глобальную деятельность подразделений Pharmaceuticals (фармацевтические препараты), Consumer Care (препараты безрецептурного отпуска), Medical Care (лечение и экспресс-диагностика сахарного диабета, а также инъекционные системы) и Animal Health (здоровье животных). Цель Bayer HealthCare — создание и производство препаратов, улучшающих здоровье людей и животных во всем мире. В 2012 финансовом году численность сотрудников концерна составила 110 500 человек, объем продаж — 39,8 млрд евро. Капитальные затраты составили 2 млрд евро, расходы на исследования и разработки — 3 млрд евро.

Более подробная информация доступна по адресу
www.bayerhealthcare.ru.

Следите за нами на Facebook:
<http://www.facebook.com/healthcare.bayer>

Примечание:

Пресс-релиз содержит информацию о рецептурных препаратах. Использование данной информации для подготовки публикаций должно производиться в соответствии с Законодательством Российской Федерации.

КОМПЛЕКСНАЯ ДИАГНОСТИКА МЕТАСТАЗОВ В ХОРИОИДЕЮ У БОЛЬНЫХ БЕЗ ПРЕДШЕСТВУЮЩЕГО ОНКОЛОГИЧЕСКОГО АНАМНЕЗА

COMPLEX DIAGNOSTICS OF CHOROID METASTASES IN PATIENTS WITHOUT PREVIOUS ONCOLOGIC ANAMNESIS

Я. В. Пармон, С. В. Саакян

Отдел офтальмоонкологии и радиологии ФГБУ МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца Минздрава России, Москва
Контакты: Пармон Янина Валентиновна — e-mail: yanina.parmon@gmail.com

Y. V. Parmon, S. V. Saakyan

Moscow Helmholtz scientific research center of orbit diseases, ophthalmic oncology and radiology department
Contacts: Parmon Yanina Valentinovna — e-mail: yanina.parmon@gmail.com

Метастазы в хориоидею (МХ) — самая частая злокачественная внутриглазная опухоль у взрослых. Одной из самых сложных задач офтальмоонкологии является диагностика МХ у больных без предшествующего онкологического анамнеза. В работе использована комплексная диагностика МХ у 20 больных без предшествующего онкологического анамнеза, включающая полное офтальмологическое обследование, ультразвуковое исследование, флюоресцентную ангиографию (ФАГ) и цитоморфологическую диагностику. Основные ультразвуковые признаки МХ: низкий уровень проминенции опухоли при большом диаметре основания, преимущественно стелющаяся форма очага с неровной поверхностью. При ФАГ МХ выявлены следующие основные признаки: гипо- или изофлюоресценция в ранних фазах ангиограммы, нарастающая в поздние фазы неравномерная слабоконтрастная гиперфлюоресценция, отсутствие контрастирования собственных сосудов опухоли (ССО), сохранение гиперфлюоресценции в поздней фазе через 40 минут, а также наличие зон мелкофокусной флюоресценции МХ по периферии и/или на поверхности очага. У 9 из 20 больных была проведена цитоморфологическая диагностика. В работе показана ограниченная возможность применения тонкоигольной аспирационной биопсии для диагностики внутриглазных опухолей. Подтверждено, что при подозрении на МХ без предшествующего онкологического анамнеза в первую очередь необходимо исключить опухоль легких. Показана необходимость динамического наблюдения пациентов с МХ офтальмологами, с обязательным исследованием обоих глаз, а также необходимость более тщательного обследования больных с диагностированным МХ без предшествующего онкологического анамнеза общими онкологами.

Ключевые слова: метастаз в хориоидею, ультразвуковое исследование, флюоресцентная ангиография, тонкоигольная аспирационная биопсия.

Choroid metastases are the most frequently met malignant intraocular tumors in adults. Their diagnostics in patients without previously established oncologic anamnesis is one of the biggest problems in ophthalmic oncology. The results of complex diagnostics including full ophthalmologic examination, ultrasound, fluorescent angiography and cytology used on 20 patients with choroid metastases are presented in this article. The main ultrasound features of such pathology were: low tumor prominence with relatively large basis diameter and mostly prostrate type of tumor growth with its irregular surface. Fluorescent angiography showed: hypo- or iso-fluorescence in earlier phases of angiography, irregular low contrast hyperfluorescence rising within the later angiography phases, no vascular opacification inside the tumor, hyperfluorescence persistence after 40 minutes (late phase), and existence of small foci of fluorescence on a surface of metastatic site. Cytological examination was held in 9 patients. Authors made a conclusion that capabilities of fine needle aspiration biopsy were rather limited for intraocular tumors diagnostics. When choroid metastasis is suspected without previously established diagnosis one should firstly exclude lung cancer. These patients should be examined thoroughly by oncologists and regularly followed up by ophthalmologists, with obligatory examination of both eyes.

Key words: choroid metastasis, ultrasound, fluorescent angiography, fine needle aspiration biopsy.

Метастазы в хориоидею (МХ) являются самой частой злокачественной внутриглазной опухолью у взрослых [1–4], хотя клинически чаще обнаруживается первичная увеальная меланома (УМ). Тем не менее, в офтальмологической практике метастатические опухоли органа зрения встречаются относительно редко. По данным разных авторов, частота прижизненного выявления внутриглазных метастазов у всех больных со злокачественными внутриглазными опухолями варьирует в широком диапазоне — от 1,2 до 14,5% [5, 6].

Это связано с различиями в контингенте больных в узкопрофилированных офтальмологических учреждениях и в общеоонкологических центрах. Сопоставление данных свидетельствует о том, что значительная часть больных с метастатическим поражением органа зрения, находясь в стадии генерализации злокачественного процесса и имея в большинстве случаев дистантные метастазы, фактически не обследуются офтальмологами, находясь под наблюдением онкологов [1, 2, 4, 5, 7, 8].

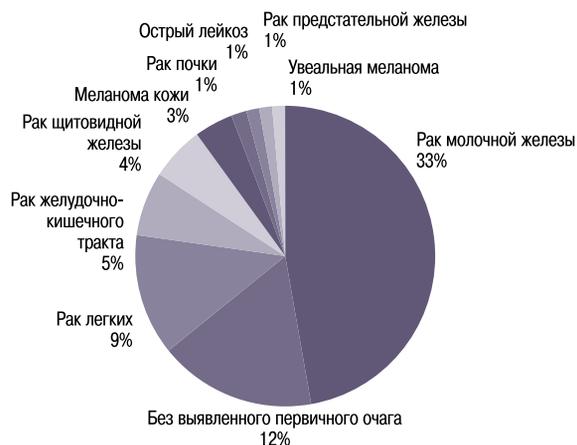


Рис. 1. Распределение больных в зависимости от локализации первичного очага опухоли

Figure 1. Patients' distribution in accordance with primary tumor localization

Чаще всего встречаются МХ рака молочной железы (РМЖ) и рака легких (РЛ). В структуре первичных опухолей, метастазирующих в сосудистую оболочку, РМЖ составляет, по данным разных авторов, от 30 до 87%, второе место по частоте занимает РЛ — от 14,4 до 29,5% [1, 3, 5, 7, 9–13].

На третьем месте после РМЖ и РЛ находятся МХ без выявленного первичного очага, которые составляют, по данным разных авторов, от 5,2 до 17% [1, 4, 5, 11–13]. Это случаи, когда даже после проведенного полного обследования не удается обнаружить место первичной локализации опухоли.

У 17–34% больных с МХ на момент обращения к офтальмологу отсутствует онкологический анамнез [3–7, 9, 10, 12]. По данным некоторых авторов, примерно в половине случаев (49–65,8%) удается найти первичный очаг опухоли [7]. В подавляющем большинстве случаев это РЛ (до 92%) [14].

Диагностика МХ является комплексной и сочетает клинические и инструментальные методы исследования. Среди последних основное значение придается лучевым методам, флюоресцентной ангиографии (ФАГ) и тонкоигольной аспирационной биопсии (ТИАБ) с последующим цитологическим исследованием.

ФАГ на сегодняшний день является одним из самых информативных методов диагностики внутриглазных новообразований, наряду с ультразвуковым исследованием. Однако сложности дифференциации возникают и при ультразвуковом исследовании (УЗИ), и при проведении ФАГ.

Сравнительно высокая частота послеоперационных осложнений и потенциальный риск диссеминации опухолевых клеток ограничивают возможность применения ТИАБ для диагностики внутриглазных опухолей [16, 17].

Дифференциальная диагностика МХ проводится с опухолевыми и опухолеподобными заболеваниями. Самой сложной считается задача дифференцировать МХ от других внутриглазных опухолей, особенно при малой толщине опухоли и в случаях МХ у больных без предшествующего онкологического анамнеза [6, 8, 15].

В первую очередь дифференциация проводится с беспигментной и слабопигментированной увеальной меланомой как с самой частой первичной злокачественной внутриглазной опухолью, так как подходы к лечению и прогноз жизни при этих заболеваниях различны. [11].

Таким образом, диагностика МХ у больных без предшествующего онкологического анамнеза считается одной из самых сложных задач офтальмоонкологии. Возможности

инструментальных методов исследования (ФАГ, УЗИ) до сих пор до конца не определены и требуют дальнейшего изучения.

Целью нашего исследования было изучение особенностей клинко-инструментальной диагностики МХ у больных без предшествующего онкологического анамнеза.

Материал и методы

Обследованы 70 человек с МХ (88 глаз). Возраст больных составлял от 23 до 76 лет (средний возраст — $51,2 \pm 11,6$). Распределение больных в зависимости от локализации первичного очага опухоли представлено на диаграмме (рис. 1).

У 20 (26 глаз) больных (10 мужчин и 10 женщин) на момент офтальмологического обследования отсутствовали сведения об онкологическом заболевании в анамнезе (28,6%). Возраст этих больных составлял от 28 до 76 лет (средний возраст — 51 год).

Проминенция МХ варьировала от 1,2 до 12,0 мм ($3,46 \pm 2,54$), максимальный диаметр основания — от 4,5 до 22,0 мм ($14,9 \pm 4,53$).

Наряду с полным офтальмологическим обследованием всем больным было проведено УЗИ на аппарате Voluson 730pro (General Electric Healthcare). При проведении двумерной серошкальной эхографии определяли размеры и форму опухоли, количество узлов опухоли, структуру и экзогенность опухолевой ткани.

ФАГ была проведена 18 больным (19 глаз) с МХ. Исследование проводили на фундус-камере Carl Zeiss (Германия) по общепринятой методике серийных снимков с фазовой регистрацией флюоресценции на глазном дне, с обязательной регистрацией поздней фазы через 40 минут от начала исследования.

9 из 20 больным была проведена цито-морфологическая диагностика.

После диагностики МХ и проведения полного обследования у 8 из 20 больных обнаружен первичный очаг опухоли: у 6 больных — карцинома легких (в 3 случаях опухоль легкого обнаружена одновременно с постановкой диагноза МХ, у 3 остальных — через 3, 9 и 12 месяцев после обнаружения МХ).

У 2 больных одновременно с МХ обнаружены меланома кожи и аденокарцинома предстательной железы. Тем не менее, у 12 из 20 больных первичный очаг так и не был выявлен после полного обследования у онколога.

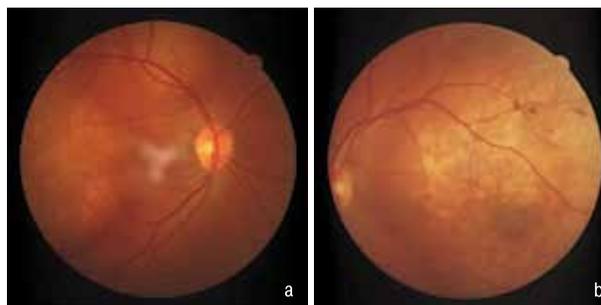


Рис. 2. Бинокулярный метастаз в хориоидею рака легкого. (а) Цветной снимок. Правый глаз — многофокусное поражение (2 очага), обнаружено через 10 месяцев после диагностики метастаза в хориоидею левого глаза. (б) Цветной снимок. Левый глаз — солитарный метастаз в хориоидею

Figure 2. Binocular choroid metastasis from lung cancer. A) photochrome. Right oculus: multifocal lesions (2 sites) registered 10 months after choroid metastasis was found in left oculus. b) photochrome. Left oculus: solitary choroid metastasis



Рис. 3. Серошкальнаяэхография. Стелющаяся форма метастаза в хориоидею с неровной поверхностью
 Figure 3. Grey scale sonography. Prostrate type of choroid metastasis with its irregular surface

Результаты исследования

У 6 из 20 больных с МХ наблюдалось бинокулярное поражение, из них у 4 больных выявлено синхронное поражение обоих глаз, у 2 — метасинхронное (МХ на парном глазу выявлен через 10 и 12 месяцев после диагностики МХ на первом глазу). В 3 глазах обнаружено многофокусное поражение (рис. 2а, б). При проведении офтальмоскопии все МХ локализовались

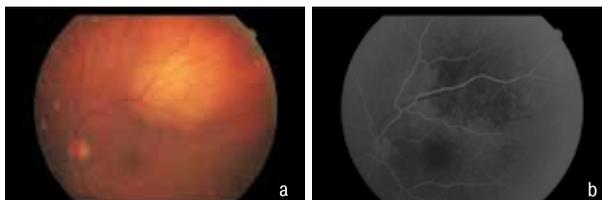


Рис. 4а. Цветной снимок. Метастаз в хориоидею. Рис. 4 б. Флюоресцентная ангиография. Гипофлюоресценция в зоне очага в артериальную фазу

Figure 4a. Choroid metastasis Figure 4b. Fluorescent angiography. Hypofluorescence inside metastatic site, arterial phase

в заднем полюсе глаза и выглядели как проминирующий очаг в хориоидею (под сетчаткой), чаще округлой или овальной формы с нечеткими границами. В 4 глазах МХ заполнял всю полость глаза. Цвет очага на глазном дне варьировал от светло-желтого (14 глаз) до серо-зеленого (9 глаз), в 4 глазах визуализация очага не представлялась возможной из-за высокой отслойки сетчатки.

Пигментация различной степени выраженности определялась на поверхности более чем 2/3 МХ. Кровоизлияния на поверхности опухоли отмечены в 7 глазах с МХ при юкстапапиллярной локализации опухоли вокруг ДЗН с распространением на последний.

Форма МХ в режиме серошкальной эхографии представлена следующим образом: стелющаяся — 19 глаз, чечевицеобразная или куполообразная форма — 3 глаза, полностью заполнены опухолью — 4 глаза (рис. 3).

В большинстве случаев (23 из 26 глаз) поверхность МХ была неровной. В 17 глазах определялась вторичная отслойка сетчатки различной степени выраженности. Хориоидальная экскавация не выявлена ни в одном случае.

Акустическая плотность МХ в большинстве случаев (25 из 26 глаз) была неоднородной. Плотность варьировалась от 45 до 150 у.е., средняя плотность МХ составила от 53 до 138 у.е. ($103,6 \pm 18,1$). Соотношение проминенции к диаметру основания составило от 0,06 до 0,6 ($0,24 \pm 0,14$).

Основными признаками МХ при проведении ФАГ были гипо- или изофлюоресценция в ранних фазах ангиограммы. Гипофлюоресценция в преартериальную и артериальную фазы наблюдалась при ХМ в 94 и 76% соответственно (рис. 4а, б). Характерной для ангиограммы МХ была нарастающая в поздние фазы неравномерная слабоконтрастная гиперфлюоресценция, отсутствие контрастирования собственных сосудов опухоли. Гиперфлюоресценция в зоне опухоли сохранялась в поздней фазе через 40 минут (рис. 5).

В подавляющем большинстве случаев МХ (17 из 19 глаз) в поздней венозной фазе по периферии и/или на поверхности

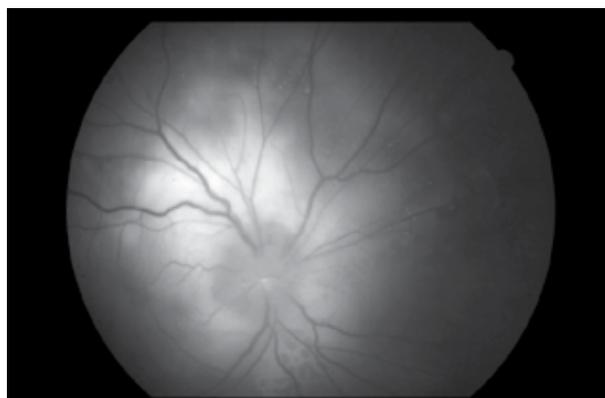


Рис. 5. Флюоресцентная ангиография. Гиперфлюоресценция в зоне очага в позднюю фазу (через 40 минут)

Figure 5. Fluorescent angiography. Hyperfluorescence inside metastatic site, late phase (40 minutes)

определялись зоны мелкофокусной флюоресценции (рис. 6).

У 9 из 20 больных была проведена цито-морфологическая диагностика. В 5 случаях проводилась трансклеральная тонкоигольная аспирационная биопсия: в 1 случае диагноз МХ подтвержден цитологическим исследованием, в 2 случаях материала ТИАБ было недостаточно для верификации диагноза. В 2 случаях поставлен диагноз увеальная меланома, в связи с чем была выполнена энуклеация.

Окончательное гистологическое исследование выявило наличие МХ у этих двух больных. Еще 4 больным проведена энуклеация (во всех случаях опухолевый процесс был осложнен вторичной болящей глаукомой) с гистологическим подтверждением МХ. Таким образом, морфологическая верификация диагноза ХМ была проведена у 7 из 20 больных.

Обсуждение

Как отмечалось во введении, по данным зарубежной литературы, МХ без выявленного первичного очага по частоте встречаемости находятся на третьем месте. В нашем исследовании группа больных с МХ без выявленного первичного очага занимает второе место. По нашему мнению, данное расхождение говорит о недостаточной онкологической настроженности населения в нашей стране и низкой доступности качественной медицинской помощи.

При отсутствии онкологического анамнеза у больного с новообразованием хориоидеи часто ставят ошибочный

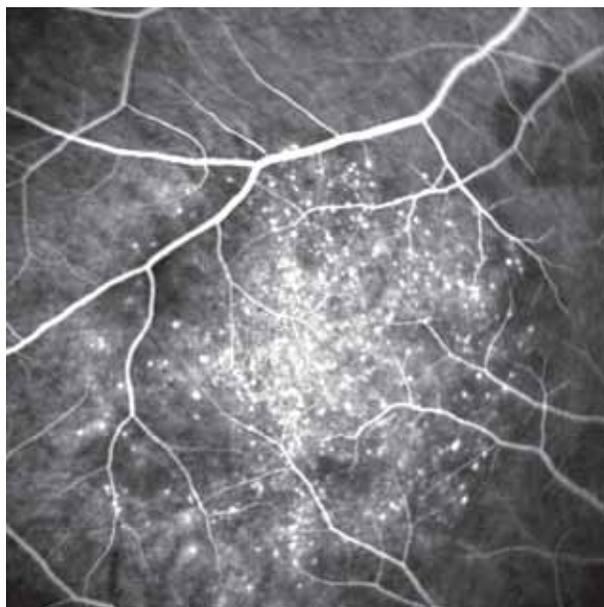


Рис. 6. Флюоресцентная ангиография. Мелкофокусная флюоресценция на поверхности метастаза в позднюю венозную фазу
 Figure 6. Fluorescent angiography. Small foci of fluorescence on metastatic site surface, late venous phase

диагноз увеальной меланомы. При выявлении бинокулярного и/или многофокусного поражения клиницисту необходимо заподозрить наличие МХ.

По данным литературы, ошибки УЗИ-диагностики МХ составляют около 20% [15]. Многие авторы считают, что диагностические возможности ФАГ при МХ весьма ограничены и что по ангиографической картине невозможно провести дифференциальную диагностику МХ с другими опухолями хориоидеи, особенно с УМ [2, 8, 13, 18].

Наши исследования показали, что комплексное офтальмологическое обследование, включающее УЗИ и ФАГ, является информативным методом ранней диагностики МХ. Низкий уровень проминенции при большом диаметре основания и стелющаяся форма очага с неровной поверхностью — характерные УЗИ-признаками МХ. Основные ангиографические признаки МХ: гипофлюоресценция в зоне очага в ранние фазы ФАГ, отсутствие контрастирования собственных сосудов опухоли.

Прижизненные методы забора диагностического опухолевого материала включают хирургическую биопсию, забор иглой большого диаметра и тонкоигольную аспирационную биопсию. В офтальмоонкологии к хирургической биопсии относится энуклеация и резекция опухоли. Энуклеация у больных с МХ не является необходимым методом лечения, так как в большинстве случаев возможно сохранить и даже улучшить зрение при проведении адекватного метода лечения (лучевая терапия, химиотерапия). Для пациентов с плохим витальным прогнозом энуклеация приводит к значительному ухудшению качества жизни, поэтому этот вид хирургического вмешательства проводится только в случае слепого болящего глаза [16]. ТИАБ проводится в случаях нетипичной клинической картины и неясной природы внутриглазного новообразования после неинвазивных методов исследования, что особенно важно у пациентов без предшествующего онкологического анамнеза и предполагаемого МХ без выявленного первичного очага [16, 17]. Дополнительное иммуногистохимическое исследование повышает специфичность и диагностическую значимость ТИАБ примерно на 10% [19]. Известно, что в 5–30% случаев

не удается получить достаточное количество материала для цитологического исследования [17, 20]. В нашем исследовании в 4 из 5 случаев результат ТИАБ был ложным или материала биопсии было недостаточно для диагностики МХ. В связи с вышеизложенным ТИАБ должна проводиться в исключительных случаях, при невозможности подтверждения диагноза с использованием неинвазивных методик. Проведение ТИАБ рекомендуется только в специализированных медицинских центрах, где возможна совместная работа высококвалифицированных офтальмохирургов, патогистологов и цитологов, имеющих опыт в диагностике внутриглазных злокачественных опухолей [16, 17].

При подозрении на МХ все пациенты должны быть тщательно обследованы с помощью современных методов (КТ, МРТ, онкомаркеры), в том числе при возможности с использованием позитронно-эмиссионной томографии. Обследование необходимо проводить с целью выявления первичного очага и органа поражения, а также для выявления метастазов в другие органы. Алгоритм диагностических мероприятий должен строиться индивидуально для каждого пациента. Обязательно обследование второго глаза и орбит, а также КТ головного мозга для выявления синхронного поражения органа зрения [4, 6].

Как наши, так и литературные данные подтверждают, что при подозрении на МХ без предшествующего онкологического анамнеза в первую очередь необходимо исключить карциному легких. Низкий процент выявления и позднее обнаружение первичного очага опухоли у больных с диагностированным МХ свидетельствует о необходимости более полного и углубленного обследования таких больных общими онкологами.

Только оценка и анализ всех методов исследования в совокупности может помочь поставить правильный диагноз, что во многом определяет возможность проведения своевременного адекватного органосохраняющего лечения, а также повышения качества жизни больных.

ЛИТЕРАТУРА//REFERENCES

1. Гришина Е. Е. Метастатическое поражение органа зрения. *Клиническая офтальмология*. 2001;1:15–17.
2. De Potter P. Ocular manifestations of cancer. *Curr. Op. in Ophthalmol.* 1998; 9: 100–104.
3. Kreusel K. M., Bechrakis N. E., Wiegel T. et al. Clinical characteristics of choroidal metastasis. [Article in German]. *Ophthalmologie*. 2003; 100 (8): 618–622.
4. Shields J. A. Metastatic tumors to the uvea. *Int. Ophthalmol. Clin.* 1993; 33 (3): 155–161.
5. Таджиева З. А. Метастатические опухоли органа зрения (аспекты клиники и лечения): Дисс. канд. мед. наук. М., 1988. 162 с.
6. Augsburger J. J., Guthoff R. Metastatic cancer to the eye. In: Yanoff M and Duker JS. *Ophthalmology*, 3rd ed. Mosby, 2008: 906–911.
7. Ferry A. P., Font R. L. Carcinoma metastatic to the eye and orbit. I. A clinicopathologic study of 227 cases. *Arch. Ophthalmol.* 1974; 92: 276–286.
8. Zografos L., Ducrey N., Beati D. et al. Metastatic melanoma in the eye and orbit. *Ophthalmology*. 2003; 110: 2245–2256.
9. Бровкина А. Ф. Опухоли хориоидеи // В: Бровкина А. Ф. *Офтальмоонкология / М.: Медицина*, 2002. С. 255–307.
10. Shields J. A., Shields C. L., Gross N. E. et al. Survey of 520 uveal metastases. *Ophthalmol.* 1997; 104 (8): 1265–1276.
11. Ferry A. P. Metastatic carcinoma of the eye and ocular adnexa. *Int. Ophthalmol. Clin.* 1967;7 (3): 615–658.
12. Wang G. L., Wang M. Y., Wei W. B. Clinical features and treatment of

- choroidal metastasis [Article in Chinese]. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*. 2009; 45 (3): 229–233.
13. Freedman M. I., Folk J. C. Metastatic tumors to the eye and orbit. Patient survival and clinical characteristics. *Arch. Ophthalmol.* 1987; 105: 1215–1219.
 14. Ascaso F. J., Castillo J. M. et al. Bilateral choroidal metastases revealing an advanced non-small cell lung cancer. *Ann. Thorac. Surg.* 2009; 88: 1013–1015.
 15. Verbeek A. M., Thijssen J. M., Cuypers M.H.M. et al. Echographic classification of intraocular tumors. A 15-year retrospective analysis. *Acta Ophthalmol.* 1994; 74: 416–422.
 16. Augsburger J. J. Fine needle aspiration biopsy of suspected metastatic cancers to the posterior uvea. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* 1988; 86: 499–560.
 17. Bechrakis N. E., Foerster M. H., Bornfeld N. Biopsy in indeterminate intraocular tumors. *Ophthalmology.* 2002; 109: 235–242.
 18. Gass J. D. Fluorescein angiography. An aid in the differential diagnosis of intraocular tumors. *Int. Ophthalmol. Clin.* 1972; 12 (1): 85–120.
 19. Eide N., Walaas L. Fine-needle aspiration biopsy and other biopsies in suspected intraocular malignant disease: a review. *Acta Ophthalmol.* 2009; 83: 588–601.
 20. Жильцова М. Г. Тонкоигольная аспирационная биопсия при метастатических опухолях органа зрения. Тез. докладов “VIII-й Съезд офтальмологов России”. М., 2005. 503–504 с.

“ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ И КОСМЕТОЛОГИЯ: СИНТЕЗ НАУКИ И ПРАКТИКИ”

III Московский форум

Тематическая выставочная экспозиция

16–18 октября 2013 года

Здание правительства Москвы

(ул. Новый Арбат, 35/9)

Приглашаю Вас принять участие в работе Попечительского совета III Московского форума “Дерматовенерология и косметология: синтез науки и практики”, который состоится 16–18 октября 2013 года в Москве. Данный форум проводится в здании Правительства Москвы и утвержден как официальное мероприятие Департамента здравоохранения города Москвы в рамках направления “Внедрение новых медицинских технологий, методик лечения и профилактики заболеваний в практическое здравоохранение г. Москвы и Московского региона”.

Организаторы Форума — Правительство Москвы, Департамент здравоохранения г. Москвы, Национальный альянс дерматологов и косметологов, кафедра кожных болезней и косметологии ФУВ ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Информационно-выставочное агентство “ИнфоМедФарм Диалог”.

На Форуме будут обсуждаться вопросы модернизации дерматовенерологической службы в Москве, инновационные методы диагностики, лечения и профилактики заболеваний кожи и инфекций, передаваемых половым путем, внедрение новых медицинских технологий в клиническую и лабораторную практику, а также актуальные проблемы медицинской косметологии. В работе Форума примут участие руководители и главные специалисты Департамента здравоохранения г. Москвы, ведущие ученые и исследователи, врачи системы дерматовенерологической службы г. Москвы и Московской области, специалисты смежных дисциплин. Надеюсь на Ваше участие в работе Форума и плодотворное сотрудничество.

С уважением,
Главный специалист дерматовенеролог-косметолог
Департамента здравоохранения города Москвы
Н. Н. Потехаев
Координатор проекта — Кривокорытова Екатерина

Тел./факс: 8 (495) 797-62-92
<http://www.im.fu.ru>

АНАЛОГИ СОМАТОСТАТИНА В ЛЕЧЕНИИ МЕДУЛЛЯРНОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

SOMATOSTATIN ANALOGUES IN THYROID CANCER TREATMENT

И.В. Решетов, А.К. Голубцов, О.П. Крехно, Ф.Е. Севрюков, А.А. Абрамов

МНИОИ им. П.А. Герцена Минздрава России
Кафедра онкологии ИПК ФМБА России

I.V. Reshetov, A.K. Golubtzov, O.P. Krekhno, F.Y. Sevryukov, A.A. Abramov

*Moscow P.A.Gertzen scientific research oncology center,
Oncology department of Institute of advanced training FMBA, Russia*

Анализ источников литературы показал, что медуллярный рак щитовидной железы, являясь редкой формой нейроэндокринной опухоли, сопровождается проявлением карциноидного синдрома, при этом отсутствуют способы, позволяющие достоверно установить наличие или отсутствие показаний к назначению Октреотида, определить схему терапии этим препаратом, а именно – отсутствуют критерии, в соответствии с которыми возможно было бы определить подходящую каждому конкретному пациенту схему лечения (дозировку, количество введений, длительность терапии), оценить ее эффективность. Предложен выбор тактики лечения пациентов с диагностированным медуллярным раком щитовидной железы. Выбор тактики лечения базируется на до- и послеоперационном определении признаков, характеризующих активность опухолевого процесса. Индивидуальный подход к назначению Октреотида, подбор тактики лечения (длительности использования, дозировки лекарственного средства) в соответствии с индивидуальными характеристиками опухолевого процесса у пациента позволяют значительно улучшить функциональные исходы комплексного вмешательства (операция+назначение Октреотида), объективизировать показания к назначению той или иной схемы лечения, осуществлять контроль эффективности и качества лечения. С 2006 по 2012 гг. накоплен опыт лечения 14 пациентов, получавших препараты Октреотида в адьювантном режиме. Из них было 6 мужчин, 8 женщин в возрасте от 29 до 74 лет. У всех пациентов диагноз подтвержден морфологически, иммуногистохимически, проведено генетическое обследование. Во всех случаях мы наблюдали спорадическую форму медуллярного рака щитовидной железы. Первичный рак на момент обращения был только у 6 пациентов, остальные прошли различные варианты хирургического и дополнительного лучевого лечения в других учреждениях. У 5 пациентов имелись отдаленные метастазы в легкие и кости скелета. У 12 из 14 пациентов до операции уровень кальцитонина был выше нормы. Из 14 пациентов у 11 была предпринята попытка радикального удаления проявления заболевания на шее и средостении. В 1 наблюдении была проведена циторедуктивная декомпрессионная операция с радиочастотной абляцией опухоли на шее и верхней апертуре. У 2 больных мы были вынуждены прибегнуть к паллиативным операциям – трахеостомии и гастростомии в связи с технической невозможностью удаления или редукции опухолевого инфильтрата на шее и в средостении. В одном наблюдении мы предприняли попытку удаления гематогенного метастаза в грудину. Также в одном из наблюдений мы имеем опыт комбинированной терапии таргетным препаратом Вандатанибом и Октреотид-депо. В процессе послеоперационного наблюдения в течение пяти лет мы потеряли 5 пациентов (35,7 %) из-за прогрессирования заболевания. У большинства больных, получавших Октреотид (11 из 14 – 78,6 %), отмечено купирование двух важнейших симптомов – ощущения приливов и диареи. В отсутствии в настоящее время широкого применения таргетных препаратов препараты Октреотида остаются единственным средством терапии сопровождения в лечении медуллярного рака щитовидной железы.

Ключевые слова: медуллярный рак щитовидной железы, лечение, Октреотид.

Medullary cancer of thyroid gland is known to be a rare neuroendocrine tumor with frequently developing carcinoid syndrome. Literature reviews show that reliable methods proving the necessity of Octreotide administration are lacking; the criteria which could help to define the most appropriate schedule of treatment for every individual patient (dosage, number of injections, therapy duration, etc.) do not exist. The evaluation of efficacy is also awkward. The alternate approach to the treatment tactics choice is proposed in this article. It is based on the pre- and postoperative summation of specific features characterizing the activity of tumor process. This individual approach to Octreotide administration enables better results of complex therapy, facilitates the choice of treatment schedule, and helps to control treatment quality more effectively. From 2006 to 2012 fourteen patients (6 males, 8 females, 29–74 years of age) received Octreotide in an adjuvant setting. All patients had medullary thyroid cancer verified by histology and immunohistochemistry, with genetic examination used. Six patients had primary tumors; the others went through previous surgical treatment and radiotherapy. Lung and bone metastases were registered in 5 patients; increased level of calcitonin was detected in 12 from 14 patients before surgery. The attempt of radical removal of tumor masses from mediastinum and neck was undertaken in 11 patients. In one case we managed to perform surgical decompression with maximum cytoreduction and

radiofrequency ablation of tumors in upper aperture and neck region. In 2 cases we were constrained just to perform palliative tracheostomy and gastrostomy due to impossibility of complete or even partial tumor resection. The removal of hematogenic sternal metastasis was attempted once, and also in one case we got the opportunity to evaluate the efficacy of targeted Vandetanib and Octreotide-depot combination. Five patients (35,7 %) died within 5-years follow-up period because of disease progression. The majority of those who received Octreotide (11 from 14, 78,6 %) experienced significant reduction of such symptoms as flares and diarrhea. Considering that targeted therapy is not widely used in case of thyroid cancer, Octreotide remains the only cure for supportive care in such category of patients..

Key words: medullary cancer of thyroid gland, treatment, Octreotide.

Проблема диагностики и эффективного лечения медуллярного рака щитовидной железы (МРЩЖ) актуальна в связи с неблагоприятным прогнозом этой формы злокачественных опухолей. Медуллярный рак (медуллярная карцинома, С-клеточный рак) составляет до 2–5 % всех злокачественных опухолей щитовидной железы. Активность этой опухоли может быть различной – от быстро растущих агрессивных форм до сравнительно медленно прогрессирующих вариантов, однако общим свойством всех вариантов опухоли является склонность к быстрому появлению метастазов в лимфатические узлы шеи.

Источник образования медуллярной карциномы – С-клетки щитовидной железы, в норме вырабатывающие кальцитонин – гормон, участвующий в регуляции обмена кальция в организме. Клетки медуллярной карциномы также сохраняют способность к выработке этого гормона, поэтому при формировании медуллярной карциномы уровень кальцитонина в крови резко повышается. Определение концентрации кальцитонина в крови широко используется для выявления опухоли, а также оценки эффективности проведенного лечения.

В настоящее время чаще всего диагноз медуллярной карциномы устанавливается после проведения тонкоигольной биопсии узлов щитовидной железы. Строение медуллярной карциномы достаточно характерно, поэтому врач-цитолог чаще всего верно устанавливает диагноз на основании изучения полученного при биопсии материала. Исследование кальцитонина крови обычно проводится после биопсии и используется для подтверждения диагноза, поскольку повышенный уровень этого гормона достоверно свидетельствует о наличии у пациента медуллярной карциномы. Медуллярная карцинома примерно в 25 % случаев обусловлена наследственными причинами, поэтому при выявлении у пациента этой опухоли проводится обязательное генетическое обследование его кровных родственников. В случае выявления у обследованных родственников характерных генетических мутаций, ведущих к развитию медуллярной карциномы им рекомендуется профилактическое удаление щитовидной железы даже в случае отсутствия данных за наличие узлов в ткани железы по результатам ультразвукового исследования.

Нередко медуллярная карцинома наследуется не как отдельное заболевание, а в виде одной из частей синдрома множественной эндокринной неоплазии – опасного наследственного заболевания, приводящего к появлению опухолей сразу нескольких эндокринных желез. Синдром МЭН-2А включает МРЩЖ, феохромоцитому и гиперпаратиреозидизм. В синдром МЭН-2Б входят МРЩЖ, множественные нейромы слизистых оболочек, феохромоцитомы, часто ассоциированные с марфановидным телосложением. МРЩЖ как компонент МЭН-2Б протекает особенно злокачественно.

Единственным радикальным методом лечения МРЩЖ является хирургический. Реализация МРЩЖ в течение жизни при наличии носительства онкомутации в проонкогене RET достигает

100 %. Для носителей мутаций может использоваться тщательное ежегодное наблюдение с определением кальцитонина в сыворотке или профилактическая тотальная тиреоидэктомия. У больных с МЭН-2Б рекомендуемый возраст профилактической тиреоидэктомии – первый год жизни ребенка (до 6 мес), так как у большинства пациентов имеется ранняя манифестация опухоли. При МЭН-2А профилактическая тиреоидэктомия выполняется до 5–6-летнего возраста, при семейном МРЩЖ – до 10-летнего возраста.

Одной из неприятных особенностей медуллярной карциномы является малая чувствительность опухоли к дополнительным методам лечения. Радиойодтерапия при лечении медуллярной карциномы не используется в связи с тем, что эта опухоль не накапливает изотопы йода. МРЩЖ слабо чувствителен к лучевой и химиотерапии. Лишь небольшое число препаратов имеют клиническую эффективность: 5-фторурацил, дакарбазин, доксорубин, стрептозотозин. Изучаются таргетные препараты. Особое внимание привлекают препараты, воздействующие на рецепторы VEGF (Акситиниб), и мультиткиазные ингибиторы. Изучаются также и другие группы таргетных препаратов [1, 11]. Фактически основным методом лечения этой опухоли является оперативное вмешательство. Раннее проведение оперативного лечения и адекватный его объем обеспечивают хороший прогноз. Оперативное лечение медуллярной карциномы всегда проводится в объеме полного удаления щитовидной железы. Одновременно удаляются все явно пораженные лимфоузлы, а также производится профилактическое удаление лимфоузлов, лежащих вдоль трахеи. После операции проводится повторное определение уровня кальцитонина крови. Возвращение этого показателя к нормальным значениям свидетельствует о полном удалении опухоли. При сохранении повышенных значений кальцитонина требуется дополнительное обследование для поиска возможных очагов опухоли. Вторым маркером при медуллярном раке щитовидной железы является раковоэмбриональный антиген (РЭА). Повышение уровня этого маркера также отражает степень злокачественности МРЩЖ [1, 5].

Известны способы дополнительного послеоперационного лечения МРЩЖ. В частности, назначение в послеоперационном периоде аналогов соматостатина, например Октреотида-депо. Так, например, известен способ, включающий назначение в послеоперационном периоде после удаления щитовидной железы при повышении уровня кальцитонина крови 0,4–1,0 мг Октреотида подкожно ежедневно или Октреотида-депо 20–30 мг внутримышечно ежемесячно на период от трех до 21 месяца [15]. Также известен подход, включающий назначение пациентам с установленным диагнозом медуллярного рака щитовидной железы, после тиреоидэктомии и лимфаденэктомии, Октреотида подкожно в количестве 100 микрограмм каждые 8 часов или Октреотида-депо внутримышечно в количестве 30 мг каждые 28 дней. И в том и в другом случае курс лечения

Октреотидом в указанных дозировках составляет 12 месяцев [3]. Общим недостатком этих и других способов, включающих послеоперационное назначение Октреотида, является отсутствие выработанных и исследованных критериев выбора той или иной тактики лечения; назначение Октреотида в одинаковой дозировке пациентам, имеющим по результатам иммуногистохимического исследования опухоли разную функциональную активность опухолевых клеток, отсутствие учета соотношений уровня кальцитонина крови до, после операции и в процессе лечения. В связи со специфической эндокринной функцией С-клеток медуллярный рак относят к группе нейроэндокринных опухолей. S. Oberndorfer в 1907 г. описал специфические опухоли тонкой кишки под названием «карциноид» и лечение карциноидного синдрома в 1-м номере международного журнала клинической онкологии (Journal of Clinical Oncology). Было сформировано понятие нейроэндокринная опухоль (НЭО), которое вызвало оживленный интерес.

В первую очередь это связано с ростом заболеваемости нейроэндокринными опухолями, особенно в последние годы. Данные программы SEER (США) свидетельствуют о 5-кратном увеличении заболеваемости НЭО различных локализаций за последние 5 лет.

В течение двух десятилетий, прошедших с момента разрешения Октреотида для лечения карциноидного синдрома Управлением по контролю качества лекарств и пищевых продуктов США (FDA), значительно расширился спектр возможностей: созданы новые пролонгированные формы препарата – ланреотид, сандостатин ЛАП (Октреотид-депо), значительно облегчающие лечение больных. Вместо ежедневных многократных инъекций применяются инъекции 1 раз в месяц. Возможно повышение дозы препарата с 20 до 30 мг и более [10, 12].

Октреотид оказался не только ингибитором продукции гормонов, но также продемонстрировал и антипролиферативную активность.

На ECCO/ESMO-2009 M. Pavel представила результаты двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного исследования (PROMID) антипролиферативной активности Октреотида ЛАП при метастатических НЭО.

Больные с эффектом/стабилизацией после 6 мес лечения аналогами соматостатина живут дольше, чем больные без эффекта. Авторы делают заключение, что Октреотид ЛАП должен быть стандартом лечения у больных с высококодифференцированными НЭО (независимо от гормональной активности). Октреотид ЛАП является обнадеживающим лечением для больных после циторедуктивных операций с оставшимися немногочисленными метастазами.

Пазиреотид (SOM230) – новый циклогексапептидный аналог соматостатина. Он обладает уникальным профилем связывания и с высокой аффинностью взаимодействует с 4 из 5 известных у человека рецепторов к соматостатину (sst 1, 2, 3 и 5). В настоящее время пазиреотид (SOM230) проходит клинические исследования III фазы у пациентов с различными типами НЭО ЖКТ, в том числе у больных, потерявших эффект на терапии Октреотидом [13].

Благодаря использованию аналогов соматостатина в последние 20 лет практически не наблюдаются карциноидные кризы, а также очень редки тяжелые проявления карциноидного сердца. Карциноидное сердце может развиваться при серотонинпродуцирующих НЭО, что связано с развитием фиброзных изменений эндокарда, чаще всего правого желудочка, с возможным возникновением недостаточности трехстворчатого клапана. В связи с этим всем больным с НЭО, продуцирующими серотонин, реко-

мендуется динамическое эхокардиографическое наблюдение, контроль уровня серотонина, при необходимости повышение доз аналогов соматостатина, чтобы как можно быстрее купировать явления карциноидного синдрома или отсрочить развитие клинических симптомов при их первоначальном отсутствии [6].

Дальнейшие модификации молекулы соматостатина с целью улучшения диагностики, стадирования, а также лечения НЭО с карциноидным синдромом привели Креннига и соавт. в Роттердаме к созданию первоначально йодмеченого, а затем индиймеченого аналога – индий-111 (111In), меченого диэтилентриамин-пентаацетилоксидного Октреотида, ставшего «золотым стандартом» для установления диагноза соматостатин-рецептороположительной НЭО [7].

Пептидная радионуклидная терапия с мечеными аналогами соматостатина (PRRT) является одной из результативных возможностей для больных с неоперабельными и/или метастатическими опухолями.

Впервые она была использована в 1992 г. с 111In-меченым диэтилен триамин пента-ацетило-кислотным Октреотидом (111In-пентетриотид) [14]. Не слишком удовлетворительные первые результаты привели к дальнейшим поискам и разработке β-эмиттерных радионуклидов, таких как 90Иттрий и 177Лютеций [8, 9].

Новым подходом к лечению НЭО является попытка разработки сложносоставного нанопрепарата пегелированного липосомального Октреотида с химиопрепаратом, который по ожиданиям авторов может повысить противоопухолевый эффект [4].

Основным клиническим проявлением карциноидного синдрома является диарея. Исследователи пришли к выводу о перспективности терапии Октреотидом в качестве препарата сопровождения независимо от генеза диареи.

Анализ известных источников литературы, где имеются ссылки на назначение Октреотида после тиреоидэктомии по поводу медуллярного рака щитовидной железы, показал, что отсутствуют способы, позволяющие достоверно установить наличие или отсутствие показаний к назначению Октреотида, определить схему терапии Октреотидом, а именно нет критериев, в соответствии с которыми возможно было бы определить подходящую каждому конкретному пациенту схему лечения (дозировку, количество введений, длительность терапии), оценить ее эффективность; то есть отсутствуют способы, позволяющие определить тактику лечения каждого конкретного пациента.

Материал и методы

С учетом редкой формы патологии было проведено моноцентровое нерандомизированное неконтролируемое исследование. В его основу было положена идея выбора тактики лечения в зависимости от важнейших факторов прогноза опухоли – гисто-фенотипа и уровня пролиферативной активности.

Был предложен [2] выбор тактики лечения пациентов с диагностированным медуллярным раком щитовидной железы. Выбор тактики лечения базируется на до- и послеоперационном определении признаков, характеризующих активность опухолевого процесса. Индивидуальный подход к назначению Октреотида, подбор тактики лечения (длительности использования, дозировки лекарственного средства) в соответствии с индивидуальными характеристиками опухолевого процесса у пациента позволяют значительно улучшить функциональные исходы комплексного вмешательства (операция+назначение Октреотида), объективизировать показания к назначению той или иной схемы лечения, осуществлять контроль эффективности и качества лечения.

Таблица 1. Выбор тактики послеоперационного лечения медуллярного рака щитовидной железы
Table 1. Preoperative treatment of medullary thyroid cancer: tactics choice

Уровень кальцитонина (Кт) крови <i>Serum calcitonin level</i>	Пролиферативная активность клеток (ИХГ) <i>Cell proliferation activity</i>	Назначение Октреотида-депо и его дозировка <i>Octreotide administration frequency, doses</i>	Изменение уровня Кт в динамике <i>Calcitonin level dynamics</i>	Изменение дозы Октреотида-депо <i>Octreotide dose changes</i>	
до операции <i>before surgery</i>	после операции <i>after surgery</i>				
N	N	<30 %	-	N или повышается <i>Normal or increased</i>	-
>N	снизился (в том числе до N) или вырос <i>decreased (up to normal) or increased</i>	<30 %	-	N снижается или повышается <i>normal, decreased or increased</i>	-
N	N	≥30 %, но <50 % <i>≥30 %, but <50 %</i>	+	повышается <i>increased</i>	увеличение дозы до макс. переносимой <i>dose increase up to maximum tolerated</i>
10 мг					
>N	снизился (в том числе до N) или вырос <i>decreased (up to normal) or increased</i>	≥30 %, но <50 % <i>≥30 %, but <50 %</i>	+	повышается <i>increased</i>	увеличение дозы до макс. переносимой <i>dose increase up to maximum tolerated</i>
20 мг					
>N	снизился (в том числе до N) или вырос <i>decreased (up to normal) or increased</i>	≥50 %	+	повышается <i>increased</i>	увеличение дозы до макс. переносимой <i>dose increase up to maximum tolerated</i>
30 мг					
				снижается или N <i>decreased or normal</i>	30 мг

Предложенный нами способ заключается в следующем. У больного с диагностированным медуллярным раком щитовидной железы определяется уровень кальцитонина крови до операции. После хирургического вмешательства на щитовидной железе (тиреоидэктомии и удаления лимфатических узлов) и удаления метастатических очагов медуллярного рака (в случае их наличия) повторно определяют уровень кальцитонина крови. Полученный в результате оперативного вмешательства опухолевый материал подвергается иммуногистохимическому исследованию с определением уровня пролиферативной (функциональной) активности клеток. По результатам определения уровня кальцитонина крови до и после операции, а также по результатам определения пролиферативной активности клеток опухолевого материала судят о необходимости послеоперационного назначения Октреотида-депо. В том случае, если использование Октреотида-депо считают показанным, на фоне проводимой терапии определяют уровень кальцитонина крови 1 раз в месяц в течение 3 месяцев. Если по результатам трех измерений наблюдается повышение уровня кальцитонина крови, принимают решение об увеличении дозы Октреотида-депо вплоть до максимально переносимой каждым конкретным пациентом. В том случае, если по результатам 3-кратного определения уровень кальцитонина остается прежним, продолжают использование Октреотида-депо в той же дозировке, что и после операции.

Предложенный способ может быть проиллюстрирован таблицей 1.

Таким образом, при диагностированном медуллярном раке щитовидной железы у пациента в предоперационном периоде определяется уровень кальцитонина крови. После хирур-

гического вмешательства по удалению медуллярного рака щитовидной железы, обычно заключающегося в проведении тиреоидэктомии и лимфаденэктомии, повторно определяют уровень кальцитонина крови. Удаленный материал подвергается иммуногистохимическому исследованию для определения пролиферативной (функциональной) активности клеток. И в том случае, если:

- уровень кальцитонина до операции \geq среднепопуляционным значениям нормы (N), уровень кальцитонина после операции \geq N, и пролиферативная активность клеток по результатам иммуногистохимического исследования $<30\%$, терапию Октреотидом считают непоказанной;

- уровень кальцитонина до операции = N, уровень кальцитонина после операции не изменяется (N), пролиферативная активность клеток по результатам иммуногистохимического исследования $\geq 30\%$, но $<50\%$, то в послеоперационном периоде назначают внутримышечные введения Октреотида-депо в дозировке 10 мг каждые 28 дней;

- уровень кальцитонина до операции $>N$, уровень кальцитонина после операции снижается, в том числе до нормы, или растет, и пролиферативная активность клеток по результатам иммуногистохимического исследования $\geq 30\%$, но $<50\%$, то в послеоперационном периоде назначают внутримышечные введения Октреотида-депо в дозировке 20 мг каждые 28 дней;

- уровень кальцитонина крови до операции $>N$, после операции снижается, в том числе достигая нормальных значений, или растет, пролиферативная активность клеток по результатам иммуногистохимического исследования $>50\%$, то в послеоперационном периоде назначают внутримышечные введения Октреотида-депо в дозировке 30 мг каждые 28 дней.

В послеоперационном периоде вне зависимости от того, было ли назначено введение Октреотида-депо и в какой дозе или нет, ежемесячно осуществляют определение уровня кальцитонина крови. Диагностически значимая динамика изменения может быть прослежена по результатам 3 измерений. Любое повышение уровня кальцитонина крови, фиксируемое по результатам 3 ежемесячных измерений, является поводом, прежде всего, для проведения дополнительных методов исследования (ультразвуковое исследование (УЗИ), позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) и др.) с целью подтверждения или опровержения рецидива/метастазирования и решения вопроса о возможности осуществления хирургического лечения. Кроме того, в том случае, если по результатам 3-кратного исследования уровня кальцитонина отмечается его повышение у пациентов, получающих лечение 10, 20, 30 мг Октреотида-депо, наряду с проводимыми диагностическими исследованиями осуществляют увеличение дозы Октреотида-депо до максимально переносимой (наибольшей дозы, введение которой в организм не вызывает его гибели, хотя и сопровождается развитием симптомов отравления). В случае отсутствия повышения уровня кальцитонина крови по результатам его определения в динамике по изложенным выше принципам, то есть тогда, когда кальцитонин не меняется или имеет тенденцию к снижению, дозировку Октреотида-депо оставляют прежней. Общая длительность использования Октреотида-депо зависит от индивидуальных особенностей в каждом конкретном случае и может составлять 24 месяца. На протяжении всего этого времени решение о продолжении использования Октреотида-депо в той же дозе или об увеличении дозы принимается на основании наблюдения за динамикой изменения уровня кальцитонина крови, оцениваемой раз в три месяца по результату ежемесячного определения уровня Кт. Мы сознательно избегаем четких указаний на то, какие значения уровня Кт трактуются как норма в связи с тем, что, равно как и при определении других лабораторных показателей, большинство лабораторий при определении Кт указывают референсные значения, являющиеся среднепопуляционными нормами того или иного показателя с учетом вида и способа определения используемой аппаратуры.

Пример 1: Пациент Б., 63 года. Диагноз: медуллярная карцинома щитовидной железы T1N0M0. Уровень кальцитонина крови до проведения оперативного вмешательства составил 18 пг/мл (N). Проведена тиреоидэктомия и лимфаденэктомия. Удаленный материал отправлен на иммуногистохимическое исследование, в соответствии с результатами которого уровень пролиферативной активности клеток удаленной опухоли составил 22 %. Уровень кальцитонина крови после операции составил 18 пг/мл. В послеоперационном периоде Октреотид-депо не назначался. Ежемесячное определение уровня кальцитонина крови по результатам трех месяцев не показало увеличения (18 пг/мл – 18 пг/мл – 18 пг/мл).

Пример 2: Пациентка К., 52 года. Диагноз: медуллярный рак щитовидной железы T4N1M0, метастазы в регионарные лимфатические узлы. Уровень кальцитонина до операции 400 пг/мл (>N). Проведена тиреоидэктомия и лимфаденэктомия. Удаленный материал отправлен на иммуногистохимическое исследование, в соответствии с результатами которого уровень пролиферативной активности клеток удаленной опухоли составил 41 %. Уровень кальцитонина крови после операции составил 230 пг/мл. В послеоперационном периоде назначены внутримышечные инъекции 20 мг Октреотида-депо один раз в 28 дней при ежемесячном контроле уровня кальцитонина крови. По результатам оценки в течение трех месяцев сделан вывод о повышении уровня

кальцитонина в динамике (240 пг/мл – 310 пг/мл – 330 пг/мл). Проведена ПЭТ, по результатам которой обнаружено повышенное накопление радиофармпрепарата (РФП) в лимфатических узлах средостения. Повторно проведено оперативное вмешательство. В послеоперационном периоде доза Октреотида-депо увеличена по максимально переносимой. В динамике анализ крови показал снижение уровня гормона до 150 пг/мл.

Пример 3: Пациент О., 74 года, диагноз: медуллярный рак щитовидной железы T3N1M0. Уровень кальцитонина до операции 700 пг/мл (>N). Проведена тиреоидэктомия и лимфаденэктомия. Удаленный материал отправлен на иммуногистохимическое исследование, в соответствии с результатами которого уровень пролиферативной активности клеток удаленной опухоли составил 54 %. Уровень кальцитонина крови после операции составил 320 пг/мл. В послеоперационном периоде назначены внутримышечные инъекции 30 мг Октреотида-депо один раз в 28 дней при ежемесячном контроле уровня кальцитонина крови. По результатам оценки динамики изменения уровня кальцитонина в течение трех месяцев сделан вывод о снижении уровня кальцитонина в динамике (320 пг/мл – 210 пг/мл – 130 пг/мл). Пациенту продолжено введение Октреотида-депо в количестве 30 мг внутримышечно 1 раз в 28 дней с ежемесячным контролем уровня кальцитонина крови.

Всего с 2006 по 2012 г. накоплен опыт лечения 14 пациентов, получавших препараты Октреотида в адьювантном режиме. Из них было 6 мужчин, 8 женщин в возрасте от 29 до 74 лет. У всех пациентов диагноз подтвержден морфологически, иммуногистохимически, проведено генетическое обследование. Во всех случаях мы наблюдали спорадическую форму медуллярного рака щитовидной железы.

Первичный рак на момент обращения был только у 6 пациентов, остальные прошли различные варианты хирургического и дополнительного лучевого лечения в других учреждениях. У 5 пациентов имелись отдаленные метастазы в легкие и кости скелета. У 12 из 14 пациентов до операции уровень кальцитонина был выше нормы.

Результаты

Как следует из табл. 2, из 14 пациентов у 11 была предпринята попытка радикального удаления проявления заболевания на шее и средостении. В 1 наблюдении была проведена циторедуктивная декомпрессионная операция с радиочастотной абляцией опухоли на шее и верхней апертуре. У 2 больных мы были вынуждены прибегнуть к паллиативным операциям – трахеостомии и гастростомии в связи с технической невозможностью удаления или редукции опухолевого инфильтрата на шее и в средостении. В одном наблюдении мы предприняли попытку удаления гематогенного метастаза в грудину. Также в одном из наблюдений мы имеем опыт комбинированной терапии таргетным препаратом Вандатанибом и Октреотид-депо.

Поводом для назначения Октреотида у 12 пациентов были различные степени проявления карциноидного синдрома на фоне повышенного уровня кальцитонина. В 2 случаях при локализованном процессе препарат был назначен в связи с высокой пролиферативной активностью опухоли. При этом в процессе дальнейшего наблюдения за этими пациентами у одного из них спустя 3 года реализовались метастазы в лимфатические узлы в средостение, что совпало с повышением уровня кальцитонина до 70 пг/мл. Он был повторно оперирован, уровень кальцитонина после операции понизился до 35 пг/мл, продолжена терапия Октреотидом.

Таблица 2. Сведения о пациентах
Table 2. Patient data

Наблюдение Follow up	Возраст Age	Пол Sex	Диагноз Diagnosis	Операция Surgery	Уровень кальцитонина Calcitonin level
1	47 лет	жен. female	Рак щитовидной железы с метастазами в лимфоузлы шеи слева, состояние после хирургического лечения в 1990 г. Рецидив опухоли, метастазы в лимфоузлы шеи слева и передне-верхнее средостение, состояние после хирургического лечения 07.2006 г. Рецидив метастазов в лимфоузлы шеи слева, метастазы в лимфоузлы шеи справа. <i>Thyroid cancer with cervical lymphnodes metastases, after surgical treatment in 1990. Locoregional relapse with left cervical lymphnodes and upper mediastinal metastases, after surgical treatment in 2006. Relapsed bilateral cervical lymphnodes metastases.</i>	удаление лимфатических узлов шеи с обеих сторон <i>Bilateral cervical lymphnodes dissection</i>	выше нормы increased
2	37 лет	муж. male	Рак щитовидной железы T1N0M0. Хирургическое лечение в июне 2008 г. Метастазы в лимфоузлы паратрахеальной области слева. <i>Thyroid cancer T1N0M0 after surgical treatment in 06.2008. Left paratracheal lymphnodes metastases</i>	удаление лимфатических узлов средостения 2008 г. <i>Mediastinal lymphnodes dissection 2008</i>	выше нормы increased
3	50 лет	муж. male	Раз щитовидной железы T1N0M0. <i>Thyroid cancer T1N0M0</i>	гемитириоидэктомия <i>hemithyroidectomy</i>	норма normal
4	52 лет	жен. female	Рак щитовидной железы 4ст T4N2M0 с метастазами в лимфоузлы шеи с обеих сторон. <i>Thyroid cancer stage IV – T4N2M0, bilateral cervical lymphnodes metastases</i>	гастростомия <i>gastrostomy</i>	выше нормы increased
5	51 год	жен. female	Рак щитовидной железы с метастазами в лимфоузлы шеи справа, комбинированное лечение в 1997 г. Метастазы в лимфатические узлы шеи справа, хирургическое лечение в 1998 г. Генерализация опухолевого процесса, метастаз в грудину. <i>Thyroid cancer with right cervical lymphnodes metastases, after combined treatment in 1997. Right cervical lymphnodes metastases, after surgical treatment in 1998. Dissemination, sternal metastasis</i>	удаления метастаза из грудины 07.2006 г. <i>Sternal metastasis removal 07.2006</i>	выше нормы increased
6	45 лет	муж. male	Рак щитовидной железы T3N0M0, гемитириоидэктомия. <i>Thyroid cancer T3N0M0, hemithyroidectomy</i>	реоперация до статуса тиреоидэктомии <i>extended surgery (thyroidectomy)</i>	норма normal
7	29 лет	жен. female	Рак щитовидной железы T4N2M0. <i>Thyroid cancer T4N2M0</i>	тиреоидэктомия, лимфаденэктомия на шее справа, удаление пре- и паратрахеальной клетчатки с обеих сторон, видеоассистированное удаление клетчатки передне-верхнего средостения, пластика внутренней яремной вены справа, пластика правого возвратного гортанного нерва <i>thyroidectomy, right cervical and bilateral paratracheal lymphnodes dissection, video assisted upper mediastinal tissues removal with internal jugular vein plastics, right recurrent nerve plastics</i>	выше нормы increased
8	71 год	жен. female	Рак щитовидной железы pTxN1bM0. Хирургическое лечение 2001 г. Рецидив опухоли. Хирургическое лечение 2008. Рецидив метастазов. Хирургическое лечение в 2009 г. Рецидив метастазов. Хирургическое лечение 2010 г. Рецидив метастазов. Хирургическое лечение 09.2011 г. Состояние: в процессе гормональной терапии. Рецидив. Метастазы в легкие, средостение. <i>Thyroid cancer pTxN1bM0 after surgical treatment in 2001. Local relapse, surgery 2008, 2009, 2010, 2011. Hormonal therapy. Relapse, lung metastases.</i>	08.2012 г. удаление рецидивной опухоли правой пара-трахеальной области с РЧА под УЗИ-навигацией <i>Surgical removal of relapsed tumor in right paratracheal region with radiofrequency ablation under ultrasound navigation</i>	выше нормы increased

Особенностью терапии Октреотидом является индивидуальная реакция на препарат. Первоначальная доза 20 мг/мес, подобранная на основании литературных источников, как правило, не вызывала побочных эффектов при проведении лечения в течении 12 месяцев. При пролонгации лечения или необходимости увеличения дозы до 30 мг/мес мы сталкивались с наиболее частыми побочными эффектами в виде гиперкинезов желчевыводящих

путей, что требовало дополнительной терапии. Анализируя профили уровня послеоперационного кальцитонина, следует отметить, что стойкое его снижение вплоть до нормы удавалось констатировать только при радикальной хирургической операции. В случаях прогрессирования заболевания отмечался медленный подъем кальцитонина, достигающий больших значений вплоть до 11000 пг/мл в одном наблюдении. Это совпадало с плохим клиническим

Таблица 2. Сведения о пациентах
Table 2. Patient data

Наблюдение Follow up	Возраст Age	Пол Sex	Диагноз Diagnosis	Операция Surgery	Уровень кальцитонина Calcitonin level
9	50 лет	муж. male	Рак щитовидной железы IV ст. Состояние после тиреоидэктомии в 1992 г. Генерализация в 2004 г. Метастатическое поражение легких, печени, костной системы, лимфоузлов шеи и средостения. Комбинированное лечение в 2008 г.: Радиойодтерапия, супрессивная гормональная терапия. Прогрессирование заболевания в январе 2009 г. – метастатическое поражение головного мозга. Состояние после хирургического лечения в марте 2009 г. Продолженный рост метастазов в лимфоузлы шеи справа и слева, пре- и паратрахеальные лимфоузлы, средостения. Множественные метастазы в легкие, печень, кости скелета. Состояние после удаления лимфоузлов верх-ней трети шеи справа, преангулярных лимфоузлов. РЧА. Продолженный рост метастазов в заакцессорной области справа. <i>Thyroid cancer stage IV after thyroidectomy in 1992. Disease progression 2004: cervical and mediastinal lymphnodes metastases, lung, liver, bone metastases. Radioactive iodine therapy and suppressive hormonal treatment 2008. Disease progression in 2009: brain metastases (surgical removal), right cervical and preangular lymphnodes metastases removal. Further disease progression.</i>	повторное удаление лимфатических узлов на шее <i>repeated cervical lymphnodes removal</i>	выше нормы <i>increased</i>
10	58 лет	муж. male	Рак щитовидной железы Т3N0M0, состояние после гемитириодэктомии. <i>Thyroid cancer T3N0M0, hemithyroidectomy</i>	реоперация до статуса тиреоидэктомии <i>re-operation, thyroidectomy</i>	выше нормы <i>increased</i>
11	41 год	муж. male	Рак щитовидной железы Т3N1M0, состояние после тиреоидэктомии. <i>Thyroid cancer T3N1M0, hemithyroidectomy</i>	лимфаденэктомия на шее и средостении <i>cervical and mediastinal lymphnodes dissection</i>	выше нормы <i>increased</i>
12	58 лет	жен. female	Субтотальная резекция щитовидной железы по поводу зоба 1997 г., рак в оставшейся ткани с метастазами в лимфоузлы шеи. <i>Subtotal thyroid resection concerning goiter in 1997, thyroid cancer in remaining tissue with cervical lymphnodes metastases</i>	реоперация на щитовидной железе, лимфаденэктомия на шее <i>re-operation (thyroidectomy) with cervical lymphnodes dissection</i>	выше нормы <i>increased</i>
13	65 лет	жен. female	Гемитириодэктомия по поводу узлового зоба в 30 лет. Тиреоидэктомия по поводу рецидива в 42 года. Инфильтративная опухоль на шее, метастазы в средостение, легкие, кости скелета IV стадия. <i>Hemithyroidectomy concerning goiter previously, 35 years ago. Thyroidectomy due to relapse 7 years later. Diffuse neck tumor, multiple distant metastases (lungs, bones, mediastinum) after 20 years, stage IV.</i>	РЧА опухоли, трахеостомия, гастростомия <i>Radiofrequency ablation of tumor, tracheostomy, gastrostomy</i>	выше нормы <i>increased</i>
14	68 лет	жен. female	Тиреоидэктомия в 58 лет, метастазы в лимфатические узлы шеи и средостения. <i>Thyroidectomy 10 years ago. Cervical and mediastinal metastases.</i>	лимфаденэктомия на шее и средостении <i>cervical and mediastinal lymphadenectomy</i>	выше нормы <i>increased</i>

течением и гибелью пациентов. Медленный рост уровня кальцитонина, возможно, связан с приемом Октреотида, который мог оказывать и антипролиферативное действие. Однако попытки увеличения дозы препарата ограничивались побочными эффектами.

В процессе послеоперационного наблюдения в течение пяти лет мы потеряли 5 пациентов (35,7 %) из-за прогрессирования заболевания.

Для оценки эффективности купирования карциноидного синдрома нами было проведено анкетирование пациентов. В анкетах, кроме общих параметров, выяснено наличие жалоб на ощущения приливов жара, диарею, плохое общее самочувствие. У большинства больных, получавших Октреотид (11 из 14 – 78,6 %), отмечено купирование двух из важнейших симптомов – ощущение приливов и диареи. Оценка адекватно самочувствия самостоятельно пациентом оказалась затруднительной. Так, в наших наблюдениях у пациентки с гематогенными метастазами и уровнем кальцитонина 2000 пг/мл самочувствие было оценено как хорошее.

Обсуждение результатов

Проведенное исследование свидетельствует о редкости медуллярного рака щитовидной железы. Госпитальный регистр одного центра говорит о малом количестве наблюдений в течение одного года, что подразумевает необходимость мультицентрового кооперированного подхода в проведении исследований для данного вида патологии.

Основопологающим в выборе лечения является правильный морфологический диагноз. В наших наблюдениях большинству пациентов в региональных клиниках устанавливался неверный диагноз доброкачественного заболевания или дифференцированного рака щитовидной железы. Всем пациентам требуется морфофенотипирование опухоли и генетическое исследование. В нашей когорте больных встретились спорадические мутации генов. Это также подтверждается и возрастной шкалой наших наблюдений. В то же время именно эта форма медуллярного рака наиболее манифестирует по проявлению карциноидного синдрома.

Неправильный диагноз привел к неадекватному объему операций и позднему обращению пациентов к онкологам в запущенных стадиях. Несмотря на это, большинству пациентов была предпринята попытка радикального удаления опухоли, рецидива и метастазов. Только у двух пациентов мы были вынуждены ограничиться паллиативными вмешательствами.

Кальцитонин подтвердил репутацию надежного и чувствительного онкомаркера для медуллярного рака щитовидной железы. В наших наблюдениях оказалось практически полное совпадение уровней маркера и особенностей клинического течения заболевания.

Согласно разработанной методике, пациенты получали в качестве дополнительного лечения Октреотид-депо в базовой дозировке 20 мг/мес в течение 12 мес. В большинстве наблюдений (78,6 %) пациентам удалось купировать проявления карциноидного синдрома. Влияние Октреотид-депо на пролиферацию опухолевых клеток не удалось выявить, так как в малом числе наблюдений корреляция уровня кальцитонина определялась в зависимости от характера операции. При радикальном ее выполнении имела стойкая тенденция к понижению уровня маркера. Возможно, увеличение дозы Октреотида могло бы оказать свое противоопухолевое действие, однако это сопровождается нарастанием побочных эффектов.

Впечатление пациентов от приема Октреотид-депо характеризовалось улучшением общего самочувствия, исчезновением чувства жара и урежением диареи.

Заключение

Медуллярный рак щитовидной железы, являясь редкой формой злокачественной опухоли, имеет агрессивное течение, которое сопровождается выработкой повышенного количества соматотропных гормонов, в частности кальцитонина, уровень которого в сыворотке крови служит надежным маркером этой формы опухоли.

Необходима концентрация пациентов в центрах, имеющих возможность полноценной диагностики, включая морфологические и генетические исследования для правильной выработки адекватного плана лечения и его реализации, несмотря на объем операции.

Одним из тягостных проявлений медуллярного рака щитовидной железы является карциноидный синдром. Терапия аналогами соматостатина позволяет в большинстве случаев купировать его проявления. В отсутствие в настоящее время широкого применения таргетной терапии лечение препаратами Октреотида остается единственным средством терапии сопровождения.

Перспективы модификации молекулы Октреотида дарят надежду на появление еще одного действенного средства в лечении нейроэндокринных опухолей.

ЛИТЕРАТУРА//REFERENCES

1. Решетов И.В., Егоров Г.Н., Васильев В.Н. Возможности таргетной терапии генерализованного медуллярного рака щитовидной железы. *Голова и шея*, 2013, 1:40–46.
2. Чиссов В.И., Решетов И.В., Голубцов А.К., Севрюков Ф.Е. Способ выбора тактики послеоперационного лечения медуллярного рака щитовидной железы. Патент РФ № 2403914 от 20.11.2010.
3. Diez JJ, Iglesias P., Somatostatin analogs in the treatment of medullary thyroid carcinoma, *J Endocrinol Invest*. 2002 Oct; 25(9):773–8
4. Iwase Y, Maitani Y. Dual functional octreotide-modified liposomal irinotecan leads to high therapeutic efficacy for medullary thyroid carcinoma xenografts. *Cancer Sci*. 2012 Feb; 103(2):310–6. doi: 10.1111/j.1349–7006.2011.02128.x. Epub 2011 Nov 22.
5. Gawlik T., d'Amico A., Szpak-Ulczyk S., Skoczylas A., Gubała E., Chorąży A., Gorczewski K., Włoch J., Jarzab B. The prognostic value of tumor markers doubling times in medullary thyroid carcinoma – preliminary report. *Cancer Thyroid Research* 2010, 3:10 doi: 10.1186/1756–6614–3–10.
6. Gustaffson B., Hauso O., Kidd M., Modlin M. Carcinoid heart disease. In *A century advances in neuroendocrine tumor. Biology and treatment* Modlin J, Oberg K 2007; 288–97.
7. Krenning E.P., Bakker W.H., Breeman W.A. et al. Localisation of endocrine-related tumors with radioiodinated analogue of somatostatin. *Lancet* 1989; 1: 242–4.
8. Kwekkeboom D.J., Teunissen J.J., Bakker W.H. et al. Radiolabeled somatostatin analog [177Lu-DOTA0,Tyr3]octreotate in patients with endocrine gastroenteropancreatic tumors. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2754–62.
9. Kwekkeboom D.J., de Herder W.W., Kam B.L. et al. Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [177Lu-DOTA 0,Tyr3]octreotate: Toxicity, efficacy, and survival. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2124–30.
10. Oberg K., Kvols L., Caplin M. et al. Consensus report on the use of somatostatin analogs for the management of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *Ann Oncol* 2004; 15: 966–73.
11. Pinchot S.N., Kunnimalaiyaan M., Sippel R. Medullary thyroid carcinoma: targeted and future directions. *J Oncol* 2009; p. 7.
12. Rubin J., Ajani J., Schirmer W. et al. Octreotide acetate long-acting formulation versus open-label subcutaneous octreotide acetate in malignant carcinoid syndrome. *J Clin Oncol* 1999; 17: 600–6.
13. Schmid H.A. Pasireotide (SOM230): Development, mechanism of action and potential applications. *Mol Cell Endocrinol* 2008; 286: 69–74.
14. Van Essen M., Krenning E.P., De Jong M. et al. Peptide receptor radionuclide therapy with radiolabeled somatostatin analogues in patients with somatostatin receptor positive tumours. *Acta Oncol* 2007; 46:723–734. [CrossRef][Medline].
15. Vainas I. et al. Somatostatin receptor expression in vivo and response to somatostatin analog therapy with or without other antineoplastic treatments in advanced medullary thyroid carcinoma, *J Exp Clin Cancer Res*. 2004 Dec; 23(4):549–59.

БИСФОСФОНАТНЫЕ ОСТЕОНЕКРОЗЫ ЧЕЛЮСТЕЙ: АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА И КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

MANDIBULAR OSTEONECROSIS DUE TO BISPHOSPHONATES: ASPECTS OF PATHOGENESIS AND CLINICAL MANIFESTATION

К. А. Поляков, Ю. А. Медведев, А. С. Омельченко

Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова
Научно-образовательный клинический центр новых технологий в челюстно-лицевой хирургии, Москва
Контакты: Поляков Кирилл Артурович — e-mail: t9067170999@yandex.ru

K. A. Polyakov, Y. A. Medvedev, A. S. Omelchenko

*1st Moscow I. M. Sechenov State Medical University
Scientific Educational Clinical Center of New Technologies in Maxilla-facial Surgery
Контакты: Polyakov Kiril Arturovich — e-mail: t9067170999@yandex.ru*

В настоящее время использование бисфосфонатов преимущественно в виде внутривенных ежемесячных инъекций является международным стандартом лечения больных с костными метастазами, независимо от других видов терапии и одновременно с ними. Самые ранние упоминания о случаях некроза челюстей при лечении бисфосфонатами появились в 2001–2003 гг. Эта проблема остается актуальной на сегодняшний день для хирургической стоматологии, челюстно-лицевой хирургии и онкологии, так как механизм развития данной побочной реакции до конца не исследован. В 2008–2013 гг. в клинике челюстно-лицевой хирургии Первого МГМУ им. И. М. Сеченова наблюдались 50 пациентов с остеонекрозом челюстей, из которых 32 были госпитализированы и получили стационарное лечение. Типичные жалобы пациентов на хронический болевой синдром, затруднение при приеме пищи, гнилостный запах изо рта, общую слабость. Лечение таких пациентов является сложной задачей и должно быть направлено на предотвращение дальнейшего распространения остеонекроза, купирование болевого синдрома и сопутствующей интоксикации. Госпитализированные пациенты были оперированы по типу экономной резекции пораженной челюсти. У всех прооперированных пациентов наблюдается стойкая ремиссия остеонекротического процесса, что позволяет предполагать, что данная тактика хирургического лечения наиболее рациональна.

Ключевые слова: остеонекроз, бисфосфонаты, лечение бисфосфонатных остеонекрозов, резекция челюсти, осложнение химиотерапии.

Currently the use of bisphosphonates mostly by way of monthly intravenous injections is an international standard of therapy of patients with bone metastases regardless from the other treatments and together with them. The first mentions about osteonecrosis cases due to bisphosphonates refer to 2001-2003. This problem remains actual for surgical stomatologists, maxillofacial surgeons and oncologists since the mechanism of osteonecrosis development as a complication of bisphosphonate treatment is not sufficiently investigated yet. Fifty patients with mandibular osteonecrosis were followed up in the 1st Moscow state medical university clinics; 32 of them were hospitalized and received treatment. Typical complaints of all patients were: chronic pain, mastication problems, ichorous smell from oral cavity, asthenia. The treatment of such category of patients is challenging and must be oriented to further necrosis spread prevention, pain palliation and intoxication reduction. All patients underwent organ preserving surgery — resection of affected jaw. Stable remission of osteonecrotic process advocates this tactics of surgical treatment as adequate and rational.

Key words: osteonecrosis, bisphosphonates, bisphosphonate osteonecrosis treatment, jaw resection, chemotherapy complications.

Первые упоминания о бисфосфонатах как о химических соединениях, входящих в состав лекарственных средств, применяемых для лечения болезней костной системы, появились в 70-х годах прошлого столетия, хотя первый бисфосфонат (этидронат) был синтезирован еще в 1897 году Н. Von Vaeyer и K.S. Hofman. Бисфосфонаты – это устойчивые аналоги встречающихся в природе соединений пирофосфата.

Благодаря особенностям фармакокинетики и фармакодинамики в настоящее время использование бисфосфонатов преимущественно в виде внутривенных ежемесячных инъекций является международным стандартом лечения больных с костными метастазами, независимо от других видов терапии и одновременно с ними [1].

Исследования последних лет значительно расширили представление о патофизиологии костных метастазов. На протяжении всей жизни человека происходит постоянное ремоделирование костной ткани, важную роль в этом процессе играет активность остеокластов, резорбирующих костную ткань, и остеобластов, способствующих ее формированию. В процессе метастазирования по кровеносным сосудам опухолевые клетки проникают в костную ткань. В формировании костного метастаза определяющим событием служит колонизация опухолевых клеток в кости, влияние опухолевых клеток на клетки костного мозга с последующим «вытеснением» нормальных клеток, нарушение взаимоотношений между остеокластами и остеобластами с последующим «разобщением» их работы – под действием веществ, секретируемых опухолевыми клетками (факторов

роста, факторов некроза опухоли, интерлейкинов, цитокинов, паратгормонподобного пептида и др.). В зависимости от патогенеза метастазы в кости делят на литические, бластические и смешанные. Активация остеокластов приводит к разрушению структуры кости (остеолизу) и развитию литических метастазов; такой тип поражения характерен, например, для рака молочной железы, множественной миеломы. Напротив, активация остеобластов приводит к патологическому костному образованию и развитию бластических метастазов; такой тип поражения характерен, например, для рака предстательной железы [3, 5].

По химической природе бисфосфонаты – это синтетические аналоги естественных пирофосфатов костного матрикса, которые устойчивы к расщеплению ферментами. Химическая структура молекулы предусматривает несколько возможных вариантов соединений за счет модификации двух боковых цепей на атоме углерода или этерификации фосфатных групп (см. рисунок).

Фрагмент Р-С-Р определяет сродство бисфосфонатов к костной ткани. Создание химических модификаций в положениях R1 и R2 структуры бисфосфонатов привело к прогрессивному увеличению антирезорбтивного потенциала и изменениям в сродстве бисфосфонатов к костной ткани [6]. Замена атома водорода гидроксильной группой в положении R1 увеличивает сродство к гидроксиапатиту в 2 раза. Учитывая очевидные различия бисфосфонатов в сродстве к костной ткани, фрагмент R1 – не единственный определяющий фактор указанного сродства. Введение компонентов азота в положение R2 увеличило антирезорбтивный потенциал бисфосфонатов в три раза. Важно не только наличие атомов азота, но и их положение в молекуле, так как антирезорбтивный потенциал может различаться более чем в 700 раз между изомерами одного и того же бисфосфоната. Таким образом, бисфосфонаты проникают в костную ткань и взаимодействуют с кристаллами гидроксиапатита, концентрируются вокруг остеокластов, создают высокую концентрацию вокруг лакун резорбции, нарушают формирование цитоскелета остеокластов, снижают секрецию лизосомальных ферментов остеокластами, подавляют передачу межклеточных сигналов, ингибируют миграцию остеокластов и их резорбтивную способность, ингибируют адгезию опухолевых клеток [7–9].

Бисфосфонаты оказывают тормозящее действие на эндотелий сосудов, приводя к снижению кровотока в костной ткани [2, 4]. Бисфосфонаты длительно сохраняются в кости, оставаясь в ней до 10 лет и более.

При использовании бисфосфонатов резорбция наблюдается в литических и в остеобластических очагах, в связи с чем препараты могут применяться при поражении костей вне зависимости от типа метастазов.

Бисфосфонаты первого поколения, в частности, клодронат в связи с низкой биодоступностью при пероральном введении требовал использования больших доз (до 3200 мг). Внутривенное введение клодроната в дозе 1500 мг требовало медленного многочасового введения для предупреждения почечной токсичности.

Первые азотсодержащие бисфосфонаты – памидронат и алендронат, созданные в 80–х годах XX века, оказались более активными ингибиторами костной резорбции, чем бисфосфонаты первого поколения. В преclinical исследованиях было показано, что азотсодержащие бисфосфонаты, в частности памидронат, в 10–100 раз активнее клодроната, ибандронат в 10 раз активнее памидроната, а золедроновая кислота, содержащая в молекуле 2 атома азота, в 30–850 раз активнее памидроната [10].

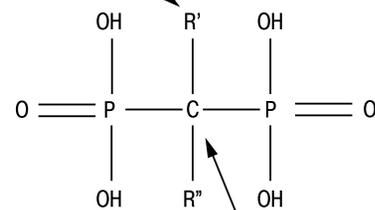
Самые ранние упоминания о случаях возникновения некроза челюстей при лечении бисфосфонатами появились в 2001–2003 гг. Эта проблема остается актуальной на сегодняшний день для хирургической стоматологии, челюстно-лицевой хирургии и онкологии, так как механизм развития данной побочной реакции до конца не исследован [11].

Ретроспективный анализ 10 000 больных, получавших терапию бисфосфонатами, выявил менее чем у 1 % больных остеонекроз челюсти. По опыту M.D. Anderson Cancer Center, где бисфосфонаты систематически получали более 4000 больных, остеонекроз челюсти отмечен у 1,2 % больных с костными метастазами рака молочной железы [12].

Материал и методы

В последние годы в нашей клинике наблюдалось 50 пациентов с остеонекрозом челюстей, из которых 32 были госпитализированы и получили стационарное лечение.

R1 группа, определяющая сродство БФ к гидроксиапатиту
R1 group determines affinity of bisphosphonates to hydroxyapatite



R2 боковая цепь, определяющая потенциал БФ
R2 lateral chain defines bisphosphonate's potential

P–C–P фрагмент необходим для связывания гидроксиапатита, биологической активности
P–C–P fragment needed for hydroxyapatite binding and biological activity

Рис. Варианты химической формулы бисфосфонатов
Figure. Variations of bisphosphonates chemical formula

В большинстве случаев (36 больных) остеонекрозы челюсти у пациентов, находящихся на лечении в нашей клинике, были диагностированы после хирургических стоматологических вмешательств, таких как амбулаторное удаление зуба. Установлено, что характерным началом является незаживающая лунка удаленного зуба, болезненность, появление отека слизистой альвеолярного отростка, чаще с реакцией надкостницы в виде муфтообразного утолщения. В дальнейшем формировались свищевые ходы, которые у 34 пациентов открывались на слизистой альвеолярного отростка и окружающих отделах слизистой полости рта, у 10 больных – на коже поднижнечелюстной области, еще 16 пациентов имели свищевые ходы как в полости рта, так и на коже. У всех больных отмечено наличие гнойного отделяемого, чаще скудное. 42 % пациентов были женщины (n=21), остальные мужчины. Средний возраст пациентов – 61 год. Все больные были обследованы стандартными клиническими и лабораторно-инструментальными методами, дополнительно к стандартной ортопантомограмме выполнялась компьютерная томография, по результатам которой проводилось изготовление стереолитографических моделей. После проведения лучевой диагностики установлено наличие очагов деструкции костной ткани альвеолярного отростка и тела челюсти, склеротичность кости без четких границ перехода в интактную кость. В дальней-

шем эти данные подтверждены интраоперационно. 4 пациентам выполнено скintiграфическое исследование, выявлено накопление препарата в зонах деструкции костной ткани, вместе с тем показано, что данное исследование не позволяло достоверно определить размер очага деструкции. Отделяемое из свищевых ходов исследовалось на состав микрофлоры и чувствительность к антибиотикам, выполнялось цитологическое и гистологическое исследование слизистой оболочки в области свищевых ходов.

При выборе тактики лечения необходимо учитывать риск развития метастазов в костной ткани, возникновение патологических переломов. Лечение таких пациентов является сложной задачей и должно быть направлено на предотвращение дальнейшего распространения остеонекроза, купирование болевого синдрома и сопутствующей интоксикации.

Всем пациентам проводилась пред- и послеоперационная антибактериальная терапия согласно результатам чувствительности микрофлоры, использовались местные антисептические растворы для обработки свищевых ходов до операции.

Результаты

Госпитализированным пациентам проведены операции по типу расширенных некрэктомий в пределах условно здоровых тканей до появления признаков жизнеспособности кости. Необходимо отметить, что для остеонекроза не характерно полное отделение некротизированных участков костной ткани – секвестрация.

Штаммы микрофлоры, как правило, были очень устойчивы к антибиотикотерапии. У наших пациентов период обнажения костной ткани был довольно продолжителен (более 12 недель), имелся с трудом купирующийся болевой синдром, а также результатом упорного хронического воспаления были обострения – гнойно-воспалительные процессы в челюстно-лицевой области. Как правило, пациенты имели опыт проведения секвестрэктомий в стационарах и поликлиниках по месту жительства, что не приводило к положительным результатам, лишь вызывая дальнейшее распространение некротического процесса.

При отсутствии противопоказаний со стороны органов и систем, после консультации онколога, выполнялось хирургическое лечение – экономная резекция пораженной челюсти. При ревизии очагов установлено, что костная ткань узурирована, но очень плотная, выявлялось отсутствие грануляционной ткани либо вялые, бледные, скудные грануляции.

Проведенное морфологическое исследование материала из костной ткани и окружающих мягких тканей не подтверждало наличие метастазов.

Клинический пример 1. Больной Я., 1951 года рождения, в 2002 г. установлен диагноз множественная миелома. С целью терапии назначено введение препаратов золедроновой кислоты (бисфосфонатов) в течение 9 месяцев (последнее введение – апрель 2012 г.). В августе 2012 г. проведено удаление зубов 3.6, 3.7, после чего пациент отметил появление припухлости мягких тканей в области нижней челюсти слева, наличие свищевого хода в полости рта. В ноябре 2012 г. диагностирован бисфосфонатный остеонекроз нижней челюсти. При поступлении предъявлял жалобы на боли в области нижней челюсти, на оголение костной ткани альвеолярного отростка нижней челюсти слева. Общее состояние удовлетворительное. Имеются признаки хронической интоксикации. Лабораторные анализы в пределах возрастной нормы с небольшим лейкоцитарным сдвигом влево. Местно: конфигурация лица не изменена. Кожные покровы несколько бледные. Видимые слизистые бледно-розового цвета. Открывание рта в пределах нормы. Со

стороны полости рта: в проекции зуба 3.7 определяется дефект слизистой оболочки альвеолярного отростка нижней челюсти размером 0,5 см в диаметре с оголением участка костной ткани коричневого цвета. Отделяемое гнойного характера в скудном количестве. Слизистая вокруг гиперемированная. По данным компьютерной томографии имеется очаг деструкции костной ткани нижней челюсти округлой формы размерами 4,2x2,8 см. По месту жительства пациенту проведены неоднократные курсы антибактериальной терапии, местная обработка зоны некроза антисептиками, кюретаж. В связи с отсутствием эффекта в нашей клинике принято решение о проведении блоковой резекции. После резекции альвеолярного отростка нижней челюсти наложены швы, костная рана разобщена с полостью рта. Швы сняты на 14-е сутки. На момент осмотра через 6 месяцев слизистая без патологических изменений, воспалительных явлений не выявлено, участков обнажения костной ткани также нет.

Клинический пример 2. Больная Г., 1956 года рождения. В 2011 г. впервые было выявлено злокачественное новообразование молочной железы слева. Неоднократно проводились курсы химио- и лучевой терапии. Принимала препарат зомета. В мае 2012 г. отметила покраснение слизистой в области альвеолярного отростка верхней челюсти слева, а также боли при приеме пищи. Обратилась к стоматологу по месту жительства. Положительной динамики на фоне проводимого лечения не отмечалось. Появились жалобы на образование язвы, с обильным количеством гнойного отделяемого, боли в проекции лобной, гайморовой пазухи слева, затрудненное дыхание через левый носовой ход. Проведена блоковая резекция верхней челюсти, санация верхнечелюстного синуса слева. Операция проведена внутритротовым доступом, швы сняты на 12-е сутки. Спустя 12 месяцев новых очагов остеонекроза не выявлено, больная находится на динамическом контроле.

Обсуждение

По результатам наблюдений можно рекомендовать онкологам перед началом планируемого курса химиотерапии бисфосфонатами назначать пациенту обязательную консультацию стоматолога или челюстно-лицевого хирурга, также необходимы регулярные осмотры в течение курсов химиотерапии. При установлении диагноза «Бисфосфонатный остеонекроз челюсти» необходима срочная консультация челюстно-лицевого хирурга. Попытки консервативной терапии не приводят к ощутимому положительному результату.

При операциях на верхней челюсти при установленном остеонекрозе альвеолярного отростка возможен внутритротовой доступ. Как правило, при этом должен быть санирован верхнечелюстной синус с наложением соустья в нижний носовой ход.

При операциях на нижней челюсти и отсутствии свищевых ходов на коже также возможен внутритротовой доступ, при наличии экстраоральных проявлений доступ наружный.

У всех прооперированных пациентов наблюдается стойкая ремиссия остеонекротического процесса, что позволяет предполагать, что данная тактика хирургического лечения является наиболее рациональной.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Berenson J.R. Recommendations for Zoledronic Acid Treatment of Patients with Bone Metastases. *The Oncologist*. 2005;10:52–56.
2. Merigo E., Manfredi M., Meleti M. et al. Bone necrosis of the jaws associated with bisphosphonate treatment: a report of twenty-nine cases. *Acta Biomed*. 2006;77(1):109–117.

3. Roodman D.G. Mechanism of bone metastases. *N. Eng. J. Med.* 2004;350:1655–1664.
4. Fournier P., Boissier S., Filleur S. et al. Bisphosphonates inhibit angiogenesis in vitro and testosterone-stimulated vascular regrowth in the ventral prostate in castrated rats. *Cancer Res.* 2002;62:6538–44.
5. Harvey M.A., von Reyn L. *Cream Biology of bone Metastases: Causes and Consequences.* *J. Clin. Breast Cancer.* 2007;7(Suppl.):S7–S13.
6. Поворозник В.В. Бисфосфонаты: роль ибандроновой кислоты в лечении постменопаузального остеопороза. *Здоровья Украины.* 2007;5:57–58.
7. Ruggier S.L., Dodson T.B., Asael I.A. et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper n Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws-2009 Update. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67(Suppl. 1):2–12.
8. Shipman C.M., Rogers M.J., Apperley J.F. et al. Bisphosphonates induce apoptosis in human myeloma cell lines: a novel anti tumor activity. *Br. J Haematol.* 1997; 98: 3: 665–672.
9. Kapitola J., Zac J. Effect of pamidronate on bone blood flow in oophorectomized rats. *Physiol. Res.* 1998;47(3):237–40.
10. Conte P.F. Guarneri. Safety of Intravenous and Oral Bisphosphonates and Compliance With Dosing regimen. *The Oncologist.* 2004;9 (Suppl. 4):28–37.
11. Srinivasan D., Shetty S., Ashworth D. et al. Orofacial pain – a presenting symptom of bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaws. *Br. Dent J.* 2007;203(2):91–92.
12. Body J.L., Litchinitser M.R. et al. Safety of an I.V. dose of ibandronate followed by daily oral dosing in metastatic bone disease. *J Clin. Oncol.* 2004;22(60):abstr. 735.

КОНФЕРЕНЦИИ ПО ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИИ ВО 2-М ПОЛУГОДИИ 2013 Г.

■ 26 СЕНТЯБРЯ 2013 ГОДА, ЯРОСЛАВЛЬ

Научно-практическая конференция “Новое в оториноларингологии”

Модераторы:

Клочихин Аркадий Львович, врач хирург-оториноларинголог, онколог высшей категории, заведующий кафедрой оториноларингологии Ярославской государственной медицинской академии, доктор медицинских наук, профессор, Ярославль
Свиштушкин Валерий Михайлович, руководитель клиники и заведующий кафедрой оториноларингологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского, главный внештатный оториноларинголог Московской области и ЦФО, доктор медицинских наук, профессор, Москва

■ 2–3 ОКТЯБРЯ 2013 ГОДА, МОСКВА

У научно практическая конференция оториноларингологов Центрального федерального округа РФ “Актуальное в оториноларингологии”, посвященная 140-летию образования клиники оториноларингологии МОНИКИ и 75-летию со дня рождения профессора В.Г. Зенгера

Модератор:

проф. В.М. Свиштушкин

■ 10 ОКТЯБРЯ 2013 ГОДА, СТАВРОПОЛЬ

Юбилейный научно-практический форум “Здоровье Ставропольского Края”, посвященный 100-летию Ставропольского краевого клинического центра специализированных видов медицинской помощи (СККЦ СВМП). В рамках форума состоится закладка первого камня строительства нового здания СККЦ СВМП.

Модератор:

проф. В.И. Кошель, главный оториноларинголог Ставропольского Края и СКФО, главный врач СККЦ СВМП.

■ 23 ОКТЯБРЯ 2013 ГОДА, ВОРОНЕЖ

Юбилейная научно-практическая конференция “Актуальное в оториноларингологии”, посвященная 90-летию проф. С.А. Ярлыкова

Модераторы:

проф. В.М. Свиштушкин и проф. Т.А. Машкова — зав. кафедрой оториноларингологии Воронежской государственной медицинской академии.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С НЕХОДЖКИНСКИМИ ЛИМФОМАМИ ОРБИТЫ

THE RESULTS OF NON-HODGKIN'S LYMPHOMAS OF ORBIT TREATMENT

С. В. Саакян, Е. Б. Мякошина

Отдел офтальмоонкологии и радиологии ФГБУ
Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца Минздрава России
Контакты: Мякошина Елена Борисовна — e-mail: myakoshina@mail.ru

S. V. Saakyan, E. B. Myakoshina

Ophthalmooncology and radiology department Moscow
Helmholtz scientific research institute of ophthalmic diseases
Contacts: Myakoshina Elena Borisovna — e-mail: myakoshina@mail.ru

Цель работы. Изучить результаты лечения больных с неходжкинскими лимфомами (НХЛ) орбиты, пролеченных в ФГБУ МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца Минздрава России. **Материал и методы.** Проанализированы результаты комплексной диагностики и лечения 66 больных (80 орбит) в возрасте от 34 до 75 (в среднем $49 \pm 1,1$) лет с НХЛ орбиты за 2008–2011 гг. Методы обследования: офтальмологические, компьютерная томография, термография, тонкоигольная аспирационная биопсия с цитологическим исследованием пунктата, эксплораторная орбитотомия с гистологическим и иммуногистохимическим исследованием биоптата орбитальной опухоли. **Результаты.** За период с 2008–2011 гг. среди 398 больных со злокачественными новообразованиями орбиты, обратившихся в ФГБУ МНИИ ГБ им. Гельмгольца Минздрава России, у 66 (16,6%) больных диагностировали НХЛ орбиты (одностороннее поражение — у 79% больных, двусторонний процесс — у 21%). У 22 (33,3%) больных опухоль локализовалась в передних отделах, у 38 (66,7%) — в средних и глубоких отделах орбиты. Результаты лечения удалось отследить у 40 больных. Полную регрессию орбитальной опухоли в случае лимфомы из клеток-предшественников преимущественно диссеминированной формой, II–IV стадией (13 больных) отмечали в 23,1% после полихимиотерапии (ПХТ), у 69,2% — после химиолучевой терапии в случае MALT-лимфом. В то же время при В- и Т-клеточных лимфомах (9 больных) в 55,6% полная регрессия была после ПХТ и в 22,2% — после комбинированного лечения. Резорбцию зрелоклеточной первично-экстранодальной формы лимфомы I и II стадии после ДЛТ ($n=18$) выявляли в 95% случаев. **Выводы.** 1. Из 398 больных со злокачественными новообразованиями орбиты НХЛ диагностировали у 66 (16,6%): с односторонним поражением в 79% и двусторонним — в 21%. 2. Резорбцию зрелоклеточной первично-экстранодальной формы лимфомы 1-й и 2-й стадии после ДЛТ отмечали в 95% случаев. 3. Полную регрессию лимфомы орбиты из клеток-предшественников с диссеминированной формой II–IV стадии определяли в 23,1% после ПХТ. 4. В случае MALT-лимфом полную регрессию выявляли в 69,2% после химиолучевой терапии. 5. При В- и Т-клеточных лимфомах отмечали в 55,6% полную регрессию после ПХТ и в 22,2% — после комбинированного лечения.

Ключевые слова: злокачественные (неходжкинские) лимфомы орбиты, диагностика и лечение.

Aims to study the results of non-Hodgkin lymphomas of orbit treatment in Moscow Helmholtz scientific research institute of ophthalmic diseases. **Materials and methods:** The results of complex diagnostics and treatment of 66 patients with non-Hodgkin lymphomas of orbit (age 34-75 years old, median — $49 \pm 1,1$) within the period of 2008-2011 were analyzed by the authors. Diagnostic methods applied: general ophthalmological, computed tomography, thermography, fine needle aspiration biopsy with following cytology, explorative orbitotomy with histology and immunohistochemistry of orbital tumor samples. **Results.** Within the treatment period from 2008 until 2011 three hundred and ninety eight patients with malignant tumors of orbit underwent diagnostic observation in Moscow Helmholtz scientific research institute of ophthalmic diseases; 66 of them (16,6%) had non-Hodgkin's lymphoma of orbit (unilateral lesions registered in 79% of patients, bilateral — in 21%). Twenty two patients (33,3%) revealed tumors localized in anterior parts of orbit, in 38 (66,7%) tumor masses location was mostly in median and deep parts of orbit. Forty patients were available for treatment results evaluation. Clinical complete regression of orbit tumor (disseminated precursor cells lymphoma stage II–IV) was noticed in 23,1% of patients after chemotherapy, and in 69,2% of patients with MALT lymphoma after chemoradiotherapy. In case of B-and T-cell lymphomas (9 patients) complete regression was registered in 55,6% of patients who underwent chemotherapy and in 22,2% — after combined treatment. Amongst 18 patients with primarily extranodal adult cell lymphoma (stage I–II) complete regression was observed in 95% of cases after radiotherapy course completion. **Conclusions** 1. Among 398 patients with malignant tumors of orbit 66 (16,6%) had non-Hodgkin's lymphoma with unilateral disease in 79% of cases and bilaterally — in 21%. 2. Primarily extranodal adult cell lymphoma (stage I–II) complete regression was observed in 95% of cases. 3. Clinical complete regression of orbit tumor (disseminated precursor cells lymphoma stage II–IV) was noticed in 23,1% of patients after chemotherapy. 4. In case of MALT lymphoma complete regression was registered in 69,2% of patients with after chemoradiotherapy. 5. In case of B-and T-cell lymphomas complete regression was registered in 55,6% of patients who underwent chemotherapy and in 22,2% — after combined treatment.

Key words: malignant non-Hodgkin's lymphomas of orbit, diagnostics and treatment.



Рис. 1. Внешний вид больного с лимфомой орбиты
Figure 1. Typical appearance of a patient with orbit lymphoma

Неходжкинские лимфомы (НХЛ) с поражением органа зрения составляют 8–12% всех первичных экстраорбитальных НХЛ. Среди всех злокачественных опухолей орбиты частота встречаемости злокачественных лимфом, по мнению разных авторов, варьирует от 1,3 до 37,3% [1–3, 6].

Процентная доля лимфом в первичных опухолях орбиты противоречива: по результатам А. Ф. Бровкиной с соавт. [1] они составляют более половины первичных опухолей орбиты, согласно другим источникам — не более 10% [12].

Столь резкие различия могут быть объяснены тем, что эти больные нередко наблюдаются у разных врачей — офтальмологов, гематологов или онкологов. Манифестация болезни именно в области орбиты заставляет больных на первом этапе обращаться к офтальмологам.

Своевременное установление диагноза является достаточно сложной задачей [1, 4–6, 8, 9, 12], требующей взаимодействия высококвалифицированных хирургов-офтальмоонкологов, гистологов, цитологов, онкогематологов, радиологов. Адекватное

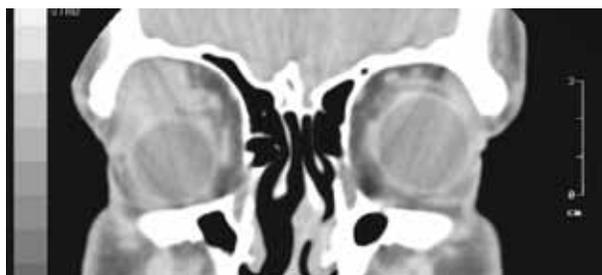


Рис. 2. Компьютерная томография орбиты. Опухолевая ткань (указана стрелкой)
Figure 2. Computed tomography of the orbit. Tumor mass is pointed by an arrow

установление типа НХЛ, правильное стадирование заболевания обуславливает в дальнейшем верное определение тактики лечения [1, 4, 7, 10, 11, 13, 14].

Цель работы — изучить результаты лечения больных с НХЛ орбиты, пролеченных в ФГБУ МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца Минздрава России.

Материал и методы

Проанализированы результаты комплексной диагностики и лечения 66 больных (80 орбит) в возрасте от 34 до 75 (в среднем $49 \pm 1,1$) лет с НХЛ орбиты за 2008–2011 гг. Методы обследования: офтальмологические, компьютерная томография, термография, тонкоигольная аспирационная биопсия с цитологическим исследованием пунктата, эксплораторная орбитотомия с гистологическим и иммуногистохимическим исследованием биоптата орбитальной опухоли.

Результаты

В 2008–2011 гг. среди 398 больных с злокачественными новообразованиями орбиты, обратившихся в ФГБУ МНИИ ГБ им. Гельмгольца Минздрава России, у 66 (16,6%) больных диагностировали НХЛ орбиты (рис. 1). Одностороннее поражение диагностировано у 79% больных, двусторонний процесс — у 21%.

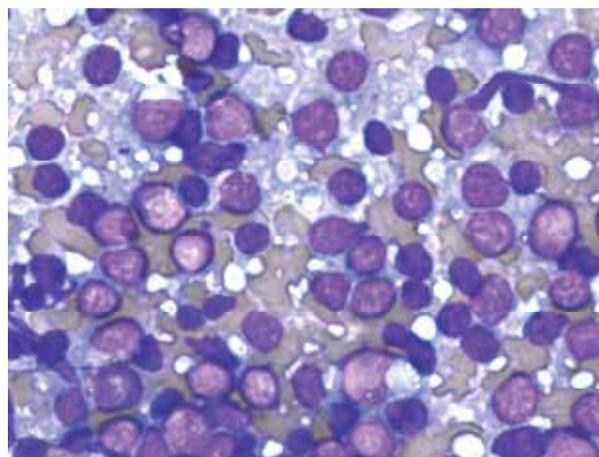


Рис. 3. Цитологическое исследование. Высокая клеточность препарата, чистая культура лимфоидных элементов (объяснения в тексте)

Figure 3. Cytology. High cellular density of the specimen, pure culture of lymphoid elements (explanation in article)

У 22 (33,3%) больных опухоль локализовалась в передних отделах, у 38 (66,7%) — в средних и глубоких отделах орбиты.

Клиническая картина НХЛ орбиты характеризовалась экзофтальмом, затрудненной репозицией, смещением глазного яблока в противоположную опухоли сторону, ограничением его подвижности. Компьютерная томография показала локализацию опухолевого процесса. Возможности исследования позволили выявить узловую форму лимфомы (12,3%), определить одно- и двустороннее поражение слезной железы (63,1%), оценить инфильтративный (12,3%) и смешанный характер роста (12,3%) (рис. 2). При локализации патологического процесса в передних отделах орбиты 22 больным осуществляли тонкоигольную аспирационную биопсию с цитологическим исследованием пунктата. Цитологическими признаками лимфомы являются высокая клеточность препарата, чистая культура лимфоидных элементов, моно- и диморфная популяция атипических лимфоцитов, нити ядерного детрита, признаки клазматоза, наличие большого количества клеток в виде “голых” ядер, слипчивые скопления разрушенных клеток — “слежки”. Для бластных форм характерны: незрелые клетки крупного размера, поля сохранных и полуразрушенных клеток, митозы (рис. 3). В 38 случаях локализации патологической ткани в средних и глубоких зонах орбиты, во внутреннем и наружном хирургическом пространстве или в слезной железе для проведения полноценного гистологического иммуногистохимического исследования проводили эксплораторную орбитотомию с взятием биоптата не менее 0,5 см³ (рис. 4). Выбор хирургического доступа определялся локализацией процесса и его распространенностью (рис. 5). После проведения орбитотомии ткань опухоли направляли на патогистологическое исследование. Гистологически диагноз лимфомы подтверждали при наличии массивной инфильтрации ткани лимфоидными клетками мелких и средних размеров, с единичными митозами, умеренно выраженной степенью фиброза (рис. 6).



Рис. 4. Биоптат лимфомы орбиты
Figure 4. Orbit lymphoma tissue after biopsy



Рис. 5. Поднадкостничная орбитотомия. Этап операции
Figure 5. Subperiosteal orbitotomy. Operation step

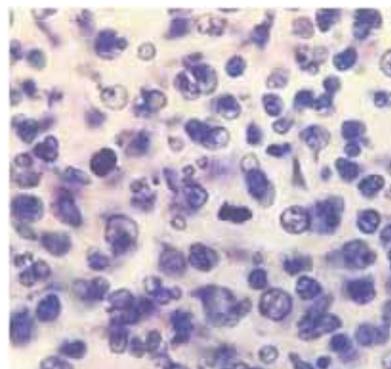


Рис. 6. Патогистологический препарат
Figure 6. Histological specimen

Для верификации типа лимфомы необходимо проведение иммуногистохимического исследования, которое осуществляли на базе Гематологического научного центра РАМН. Результаты показали, что среди 66 больных В-клеточные лимфомы составили 66,7%, MALT-лимфомы — 25,8%, Т-клеточные лимфомы — 7,5%.

После уточнения диагноза НХЛ орбиты пациентов направляли к онкогематологам, которые устанавливали стадийность процесса (I–IV стадии). При этом первичное поражение орбиты (I стадия) составило 66,7% случаев, диссеминированное поражение с вовлечением тканей орбиты (IV стадия) — 33,3%.

16 пациентам с лимфомой из клеток-предшественников преимущественно диссеминированной формой II–IV стадии проводили 4–6 циклов полихимиотерапии (ПХТ) по одной из схем: СНОР, R-СНОР или СОАР. У 6 больных диагностировали MALT-лимфому. В этой группе назначали схему СОР или LVPP не менее 3 циклов.

Пациентам с зрелоклеточной первично-экстранодальной формой, I и II стадией заболевания (44 случая) проводили дистанционную лучевую терапию (ДЛТ) с СОД 40 Гр при разовой дозе 1,5–2 Гр в режиме классического фракционирования.

Срок наблюдения составил от 6 мес до 5 лет (медиана — 3 года).

Результаты лечения удалось отследить у 40 больных. Полную регрессию орбитальной опухоли в случае лимфомы из клеток-предшественников преимущественно диссеминированной формы, II–IV стадии (13 больных) отмечали в 23,1% после ПХТ, у 69,2% — после химиолучевой терапии в случае MALT-лимфом. В то же время при В- и Т-клеточных лимфомах (9 больных) в 55,6% наблюдалась полная регрессия после ПХТ и в 22,2% — после комбинированного лечения. Резорбцию зрелоклеточной первично-экстранодальной формы лимфомы I и II стадии после ДЛТ (n=18) выявляли в 95% случаях.

Выводы

1. Из 398 больных со злокачественными новообразованиями орбиты НХЛ диагностировали у 66 (16,6%) больных: с односторонним поражением в 79% и двусторонним — в 21%.

2. Резорбцию зрелоклеточной первично-экстранодальной формы лимфомы I и II стадии после ДЛТ отмечали в 95% случаях.

3. Полную регрессию лимфомы орбиты из клеток-предшественников с диссеминированной формой, II–IV стадией определяли в 23,1% после ПХТ.

4. В случае MALT-лимфом полную регрессию выявляли в 69,2% после химиолучевой терапии.

5. При В- и Т-клеточных лимфомах отмечали в 55,6% полную регрессию после ПХТ и в 22,2% после комбинированного лечения.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Бровкина А. Ф. Офтальмоонкология. М.: Медицина, 2002. 421 с.
2. Гришина Е. Е., Нечеснюк С. Ю., Лернер М. Ю. Неходжжинские лимфомы орбиты: клинико-морфологические параллели. Сборник научных трудов международного симпозиума “Заболевания, опухоли и травматические повреждения орбиты”. 2005. С. 78–83.
3. Гришина Е. Е. Злокачественные лимфомы орбиты: лечение с позиции офтальмолога. Сборник научных трудов международного симпозиума “Заболевания, опухоли и травматические повреждения орбиты”. 2005. С. 192–196.
4. Саакян С. В., Мякошина Е. Б., Хорошилова-Маслова И. П. и др. Злокачественные (неходжжинские) лимфомы орбиты по обрацваемости. Мат. научн. — практ. конф., посвящ. 80-летию НИИ нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко РАМН. М., 2012. С. 86–87.
5. Cahill M., Barnes C., Moriarty P. et al. Ocular adnexal lymphoma-comparison of MALT lymphoma with other histological types. *Br. J. Ophthalmol.* 1999; 83:742–747.
6. Canellas G. P., Lister T. A., Sklar J. L. General aspects of extranodal lymphoma. In *The Lymphomas*. WB Saunders Company. 1997;450–478.
7. Conconi A., Martinelli G., Thieblemont C. et al. Clinical activity of rituximab in extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. *Blood.* 2003;102 (8):2741–2745.
8. Coupland S. E. Lymphoproliferative lesions of ocular adnexa. *Differential diagnostic guidelines. Ophthalmology.* 2004;101 (92):197–215.
9. Harris N. L., Jaffe E. S., Diebold J. et al. The World Health Organization classification of neoplastic diseases of hematopoietic and lymphoid tissues. *Ann Oncology.* 1999;10:1419–1433.
10. Hasegawa M., Kojima M., Shioya M. et al. Treatment results of radiotherapy for malignant lymphoma of orbit and histopathologic review according to the WHO classification. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2003;57:172–176.
11. Lee S. W., Suh C. O., Kim G. E. et al. Role of radiotherapy for primary orbital lymphoma. *Am. J. Clin. Oncol.* 2002;25 (3):261–265.
12. Malek S. N., Hatfield A. J., Flinn I. W. MALT Lymphomas. *Curr. Treat. Options. Oncol.* 2003;4:269–279.
13. Schick U., Lermen O., Unsold R. et al. Treatment of primary orbital lymphomas. *Eur. J. Haematol.* 2004;72 (3):186–192.
14. Stafford S. L., Kozelsky T. F., Garrity J. A. et al. Orbital lymphoma: radiotherapy outcome and complications. *Radiother. Oncol.* 2001;59 (2):139–144.

ПРЕДОПЕРАЦИОННАЯ НУТРИТИВНАЯ ТЕРАПИЯ ПАЦИЕНТОВ С ОПУХОЛЯМИ ГОЛОВЫ И ШЕИ

PREOPERATIVE NUTRITIONAL THERAPY OF HEAD AND NECK CANCER PATIENTS

И.В. Решетов, Г.Н. Егоров

МНИОИ им. П.А. Герцена МЗ РФ, Москва

ИПК ФМБА России, Москва

Контакты: Решетов Игорь Владимирович — reshetoviv@mail.ru

I.V. Reshetov, G.N. Yegorov

Moscow P.A. Herten scientific research cancer center

Institute of Advanced Training FMBA

Contacts: Reshetov Igor Vladimirovich — reshetoviv@mail.ru

Актуальность. Нутритивная недостаточность (НН) является частым осложнением патологических процессов, локализующихся на органах головы и шеи, а также причиной других осложнений, возникающих на этапах развития и лечения болезни. В онкологии НН встречается значительно чаще, чем при других видах патологии. Нормальный прием пищи у больных раком головы и шеи ограничен или совсем невозможен, учитывая локализацию опухоли, осложнения опухолевого процесса и противоопухолевого лечения. Энтеральное питание (ЭП) является одним из важнейших компонентов предоперационного ведения пациентов с опухолями головы и шеи.

Материал и методы. Было проведено мультицентровое проспективное-ретроспективное нерандомизированное контролируемое исследование в 7 онкологических центрах 6 городов Российской Федерации. Основная группа — пациенты, получающие Фортикер®. Контрольная группа (оценивается ретроспективно) — пациенты, которые в качестве нутритивной поддержки получали парентеральное питание и находились на обычной диете, которая исключает любые энтеральные смеси. Критерии включения в исследование — пациенты с опухолями головы и шеи, которым планировались оперативные вмешательства и которые имели питательную недостаточность или риск ее возникновения; возраст 18–75 лет; прогнозируемая длительность жизни не менее 3 мес; общее состояние участника исследования по шкале Карновского >50 баллов; наличие добровольно подписанной участником исследования формы информированного согласия, одобренной Независимым комитетом по этике, и предоставление разрешения. В исследуемую группу были включены 108 больных, контрольную группу составили 46 пациентов.

Результаты. Оценивая динамику лабораторных показателей, в первую очередь необходимо отметить, что кривая содержания белка и альбумина в плазме крови более сглажена в исследуемой группе, минимальные значения в среднем выше, чем в контрольной, отмечается более быстрое восстановление показателей после операции. Профиль динамики массы тела оказался явно предпочтительнее в исследуемой группе, хотя в абсолютных цифрах средний вес приблизительно на 5 кг выше в группе контроля. Количество осложнений в исследуемой группе оказалось почти в 2 раза ниже (9,2% в сравнении с 16,8%), что, несомненно, указывает на важность ЭП в группе больных с имеющейся или ожидаемой нутритивной недостаточностью.

Заключение. Нутритивная поддержка играет важную роль в нормализации гомеостаза и других важных показателей состояния больных опухолями органов головы и шеи в предоперационной подготовке. Пациенты легче переносят операцию и острый послеоперационный период со значительным снижением частоты осложнений.

Ключевые слова: опухоли головы и шеи, нутритивная поддержка, профилактика операционных осложнений.

Actuality. Nutritive insufficiency is a frequent complication of head and neck diseases contributing to other negative sequels development during treatment period or disease progression. Nutritive insufficiency is more often observed in cancer patients than in any other cases. Normal eating is usually problematic or, sometimes, even impossible in head and neck cancer patients with some complications related to tumor localization, disease progression or treatment specifics. Enteral nutrition appears to be one of the most important components of their preoperative treatment.

Subject and methods. Multicentric non-randomized prospective-retrospective trial was held in 7 oncology centers of 6 cities in Russian Federation. Patients who received Forticare® represented the investigational group while patients without eating problems or with parenteral nutrition were included into the control group (retrospectively evaluated) without any additional enteral nutrient use. Inclusion criteria: head and neck cancer patients amenable to surgery, with nutritional insufficiency or high risk of its appearance; age 18-75 years old; expected survival \geq 3 months; Karnofsky status > 50; written informed consent approved by independent ethic committee. One hundred and eight patients were recruited into investigational group and 46 — into control group.

Results. The evaluation of blood tests results showed that plasma protein and albumin content curve was more smoothed in the investigational group with minimal values higher than in the control one, and their faster raise after operation. Weight dynamics profile seemed to be more advantageous in enteral nutrition group although average weight was initially 5 kg. Complication rate appeared to be almost twice lower in the investigational group (9,2% versus 16,8% in the control group) which undoubtedly shows the importance of enteral nutrition of patients with existing or expected nutritional insufficiency.

Conclusions. Nutritional support plays an important role for homeostasis values normalization in head and neck patients during preoperative period. These patients become more tolerate to possible postoperative complications.

Key words: head and neck tumors, nutritional support, postoperative complications profilactics.

Актуальность

Нутритивная недостаточность (НН) является частым осложнением патологических процессов, локализирующихся на органах головы и шеи, а также причиной других осложнений, возникающих на этапах развития и лечения болезни. В онкологии НН встречается значительно чаще, чем при других видах патологии, что видно из табл. 1.

Нормальный прием пищи у больных раком головы и шеи ограничен или совсем невозможен, учитывая локализацию опухоли, осложнения опухолевого процесса и противоопухолевого лечения (рис. 1).

Энтеральное питание (ЭП) является одним из важнейших компонентов предоперационного ведения пациентов с опухолями головы и шеи.

ЭП онкологических пациентов с использованием диет, обогащенных такими иммунонутриентами, как омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, по данным зарубежных исследований [8], снижает количество осложнений, продолжительность послеоперационного пребывания в стационаре, а также затраты по сравнению со стандартной диетой или парентеральным питанием.

Материал и методы

В отделении микрохирургии ФГБУ МНИОИ им. П. А. Герцена имеется положительный опыт применения ЭП со снижением числа осложнений в 2,5–3 раза в сравнении с контрольной группой (рис. 2). В качестве нутритивной поддержки использовалось разнообразное питание: Нутризон, Нутридринк, Фортикер®.

Между тем, несмотря на наличие экспериментальных и определенных клинических исследований, посвященных применению специализированного ЭП у онкологических больных, остается открытым вопрос об алгоритме ЭП в предоперационном периоде

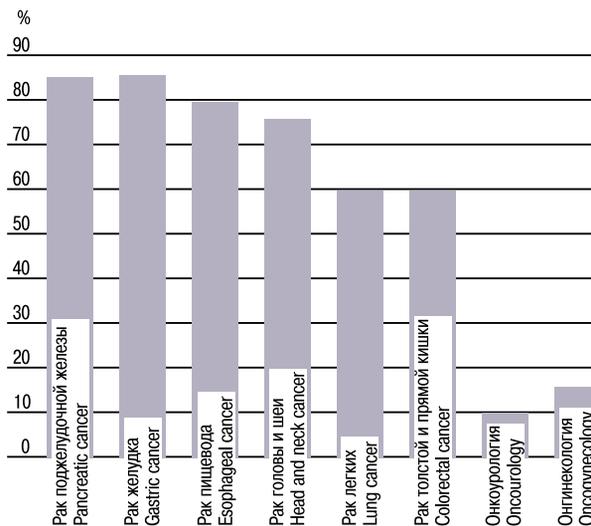


Рис. 1. Частота нарушений питания в зависимости от локализации опухоли (Stratton et al., 2003)

Figure 1. Nutritional insufficiency rates in accordance with tumor localization (Stratton et al., 2003)

у пациентов с локализацией опухоли в области головы и шеи. Учитывая разнообразие энтеральных питательных смесей, необходимо сделать выбор в пользу оптимального варианта нутритивной поддержки.

В связи с этим было запланировано многоцентровое исследование, целью которого стало изучение влияния перорального применения ЭП на частоту и значимость осложнений, связанных с недостаточностью питания пациентов, оперированных по поводу опухолей головы и шеи.

Продуктом для ЭП был выбран Фортикер® (Нутриция), потому что, во-первых, он уже зарекомендовал себя в нашей клинике

Таблица 1. Недостаточность питания у пациентов с различными видами патологии (данные Европейской ассоциации парентерального и энтерального питания, ESPEN, 2002)

Table 1. Nutritional insufficiency in patients with various pathologies (European society of parenteral and enteral nutrition, ESPEN, 2002)

Хирургия Surgery	27–48 %
Терапия Therapy	46–59 %
Гериатрия Geriatrics	26–57 %
Ортопедия Orthopedics	39–45 %
Онкология Oncology	46–88 %
Пульмонология Pulmonology	33–63 %
Гастроэнтерология Gastroenterology	46–60 %
ХПН-диализ Chronic renal insufficiency	31–59 %



Рис. 2. Сравнительная оценка количества осложнений (предшествующий собственный опыт) [10]
Figure 2. Comparative analysis of complication rate (previous experience) [10]

в качестве наиболее востребованного пациентами препарата, во-вторых, обоснованно представлен как продукт первого выбора для нутритивной поддержки онкологических больных, получающих лучевую и химиотерапию. Результаты российского многоцентрового исследования представлены в работе А. И. Салтанова, А. В. Снегового [3], где показаны достоверное снижение частоты осложнений и отличная переносимость Фортикера®.

Несомненно, главным аргументом стало то, что состав Фортикера® специально разработан в соответствии с потребностями онкологического пациента: высокое содержание легко усваиваемого белка (2,9 г/100 мл — сывороточный и 6,1 г/100 мл — казеинат) и энергии в малом объеме (125 мл) обеспечивает возможность адекватного питания пациентов с пониженным аппетитом, затруднением приема нормального объема пищи. Фортикер® имеет оптимальное соотношение полиненасыщенных жирных кислот (пб: п3=2:1), что обеспечивает наибольший противовоспалительный и иммуномодулирующий эффект. Высокое содержание каротиноидов, витаминов группы В, С, Е и микроэлементов (селен, хром, медь) обеспечивает антиоксидантную защиту. Фортикер® содержит комплекс пищевых волокон, которые обеспечивают минимальное газообразование, оптимальное нормализующее действие на перистальтику, максимальный пребиотический эффект, а также способствуют поддержанию неспецифического иммунитета, что особенно важно для пациентов, получающих массивную антибактериальную, а также лучевую и химиотерапию. Три варианта вкусов Фортикера® специально разработаны для онкологических больных с вкусовой инверсией.

Было проведено мультицентровое проспективное-ретроспективное нерандомизированное контролируемое исследование в 7 онкологических центрах 6 городов Российской Федерации:

1. Москва: ФГБУ МНИОИ им. П. А. Герцена (И.В. Решетов, Г.Н. Егоров).
2. Москва: ГОБ № 62 больница (А.Н. Махсон, Е.Н. Новожилова).
3. СПб: ГОД (Г.М. Манихас, Е.Н. Павлова).
4. Ростов-на-Дону: НИИ онкологии (О.И. Кит, М.А. Енгибарян).
5. Самара: ООД (В.И. Письменный).
6. Иркутск: ООД (В.В. Дворниченко, О.Р. Репета).
7. Саратов: ОД (Т.Ю. Гроздова, О.А. Емельяненко).

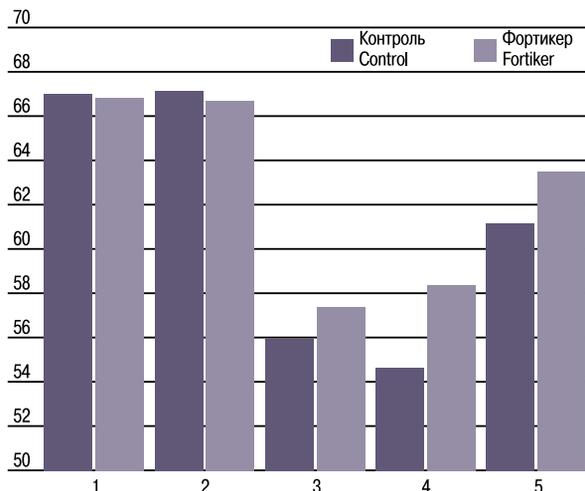


Рис. 3. Динамика концентрации белка в плазме крови
Figure 3. Plasma protein concentration dynamics

Методика рандомизации

Основная группа — пациенты, получающие Фортикер®. Контрольная группа (оценивается ретроспективно) — пациенты, которые в качестве нутритивной поддержки получали парентеральное питание и находились на обычной диете, которая исключает любые энтеральные смеси.

Критерии включения

Пациенты с опухолями головы и шеи, которым планировались оперативные вмешательства и которые имели питательную

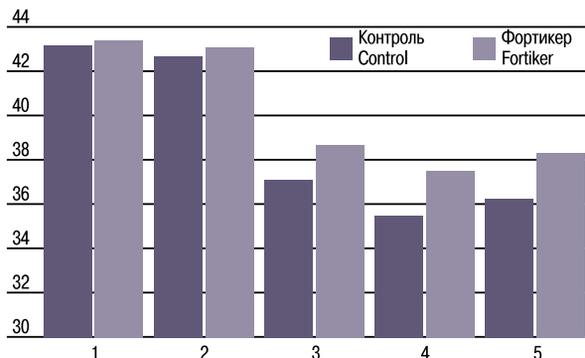


Рис. 4. Динамика концентрации альбумина в плазме крови
Figure 4. Plasma albumin concentration dynamics

недостаточность или риск ее возникновения; возраст 18–75 лет; прогнозируемая длительность жизни не менее 3 мес; общее состояние участника исследования по шкале Карновского >50 баллов; наличие добровольно подписанной участником исследования формы информированного согласия, одобренной Независимым комитетом по этике, и предоставление участником исследования разрешения на использование обезличенной медицинской информации перед началом участия в исследовании. По данным разных исследований, НН наблюдается у 45–86 % онкологических больных, степень ее выраженности зависит от локализации, стадии течения основного процесса, проводимого противоопухолевого лечения, а также индивидуальной реакции организма в ответ на рост опухоли [1, 2].

Общие для всех онкологических больных причины развития НН на фоне роста опухоли и противоопухолевого лечения — интоксикация, нарушение аппетита и вкусовых ощущений, психологический стресс, депрессия, нередко — тошнота,

Таблица 2. Жалобы, препятствующие приему достаточного количества питательных веществ
 Table 2. Complaints hampering sufficient nutrition

Отсутствие аппетита <i>Appetite loss</i>	61,7%
Тошнота <i>Nausea</i>	22,4%
Сухость во рту <i>Dry mouth</i>	17,8%
Боль <i>Pain</i>	16,4%
Еда кажется невкусной <i>Meal seems to be unappetizing</i>	15,2%
Вкус неприятный <i>Unpleasant taste</i>	12,6%
Запах пищи неприятен <i>Unpleasant smell</i>	11,8%
Ничто не мешает <i>No difficulties</i>	30,4%

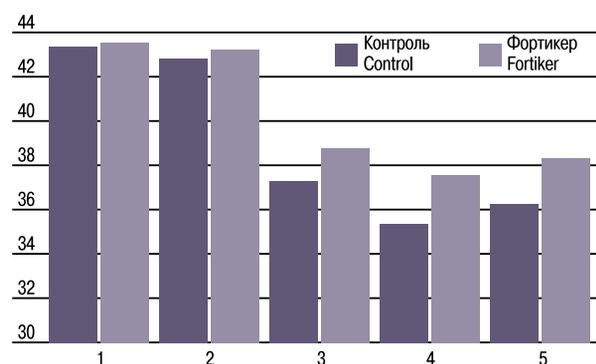


Рис. 5. Динамика содержания лейкоцитов в плазме крови
 Figure 5. Plasma lymphocytes concentration dynamics

рвота, болевой синдром. Все это приводит к ограничению приема пищи и нарастающей нутритивной недостаточности с нарушениями в различных видах обмена веществ — энергетическом, белковом, липидном, углеводном, витаминном, обмене микро- и макроэлементов [9]. Некорректированная НН у онкологического больного на этапах диагностики и лечения опасна серьезными последствиями, среди которых: падение энергетического субстрата и иммунитета; обострение хронических заболеваний; развитие гнойно-септических и других осложнений; ухудшение репаративных процессов; ухудшение анатомо-физиологического результата хирургического лечения; увеличение сроков госпитализации; увеличение летальности.

Таблица 3. Переносимость препарата
 Figure 3. Tolerability

Самочувствие <i>Health</i>	До 4,7 <i>Before 4,7</i>	После 6,6 <i>After 6,6</i>
Тошнота <i>Nausea</i>	До 3,9 <i>Before 3,9</i>	После 2,6 <i>After 2,6</i>
Аппетит <i>Appetite</i>	До 5,4 <i>Before 5,4</i>	После 7,5 <i>After 7,5</i>
Слабость <i>Weakness</i>	До 6,7 <i>Before 6,7</i>	После 3,1 <i>After 3,1</i>
Вздутие живота <i>Tympanites</i>	33,4%	26,7%

Темпы и степень НН резко возрастают в тех случаях, когда к рассмотренным общим причинам присоединяются факторы, препятствующие питанию больных естественным путем. С этой точки зрения особого внимания заслуживают больные с опухольями головы и шеи (рис. 2).

В последние годы активно обсуждается вопрос о целесообразности использования специализированных форм энтерального питания, включающих повышенное содержание белка и энергии, пищевые волокна, а также омега-3 ненасыщенные жирные кислоты [4, 7].

Современные взгляды на стратегию, тактику и технику нутритивной поддержки в онкохирургии подробно изложены в ряде крупных зарубежных руководств и монографиях, а также в материалах конгрессов ESPEN, ASPEN.

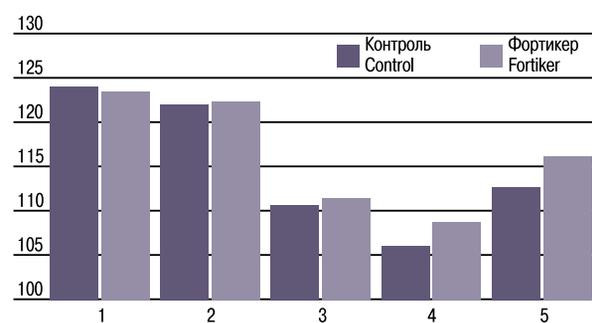


Рис. 6. Динамика концентрации гемоглобина в плазме крови
 Figure 6. Plasma hemoglobin concentration dynamics

НОВИНКА*
Compact Protein**



забота о пациенте...

**«Помочь сократить потерю
веса для улучшения
переносимости
химиотерапии»**

Специализированное питание **Нутридринк
Компакт Протеин** с высоким содержанием
белка и энергии **для поддержания веса и сил**
до и во время химиотерапии

- * Новинка в ассортименте продукции Нутридринк
- ** Компакт Протеин
- *** Нутридринк Компакт Протеин
- **** Со вкусом клубники

Имеются противопоказания. Перед применением необходима консультация специалиста.
Не предназначен для питания детей в возрасте от 0 до 18 лет, а также при аллергии
к белкам коровьего молока, и индивидуальной непереносимости компонентов смеси.

Реклама

NUTRICIA
Nutridrink
Compact Protein

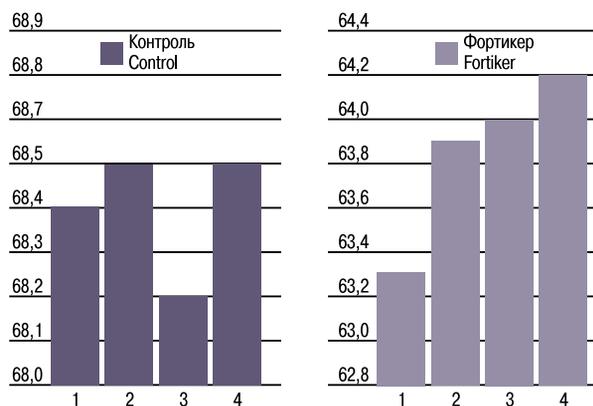


Рис. 7. Динамика массы тела пациентов
Figure 7. Weight dynamics

Суммируя работы ведущих специалистов, занимающихся нутритивной поддержкой онкологических больных, можно представить основные положения и рекомендации по ведению таких пациентов.

- Истощенным онкологическим пациентам (потеря массы >10% обычной массы тела) полезна 7–10-дневная предоперационная нутритивная поддержка, которая должна продолжаться в послеоперационном периоде до тех пор, пока пациент не начнет есть сам обычную пищу в соответствующем его потребностям объеме.
- Рекомендованная энергетическая ценность в 1,5 раза превышает расчетную относительную калорийность (Harris–Benedict) с соотношением калорий к азоту 150:1.
- Крупное рандомизированное контролируемое исследование [6] показало, что в этой группе пациентов раннее послеоперационное ЭП около 22 ккал/кг в сутки в течение 7 дней с соотношением калорий к азоту 125:1 предотвращает осложнения лучше, чем эквивалентное ППП — в калориях и азотистом содержании.

Критерии исключения: одновременное участие в другом клиническом исследовании; несоответствие критериям включения; кишечная непроходимость; пациенты, получавшие лучевую или химиотерапию менее чем за 3 недели до начала исследования; аллергия к любому из компонентов Фортикера® или его непереносимость; наличие гнойных процессов.

Рекомендации по проведению энтерального питания

3 пакетика Фортикера® по 125 мл пациент выпивает медленно через трубочку в течение дня в промежутках между приемами пищи, во время, до или после приема пищи. При невозможности приема пищи и Фортикера® через рот смесь вводится в желудок через установленный зонд болюсно с помощью шприца. 125 мл смеси вводят медленно в течение 20–25 мин.

Фортикер® назначается минимум за 7 дней до операции, прием его продолжается до 21–25-го дня после операции с перерывом на день операции и день нахождения в отделении реанимации.

Частота обследования

Пациенты заполняют анкету по качеству жизни и питания, также фиксируются их лабораторные показатели, измеряется масса тела и индекс Карновского:

- 1) в день начала наблюдения,
- 2) за день до операции,
- 3) через 2–3 дня после операции,
- 4) через 7–10 дней после операции,
- 5) через 21–25 дней после операции.

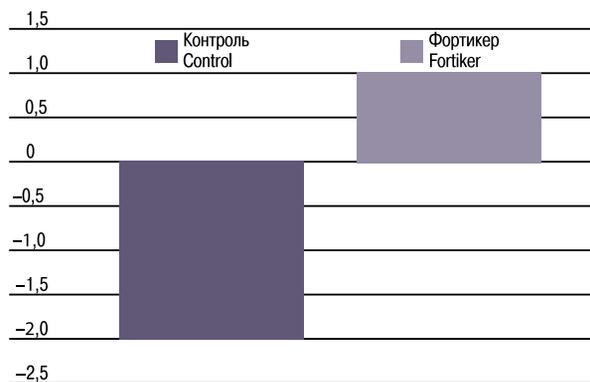


Рис. 8. Средние значения индекса Карновского
Figure 8. Average Karnofsky status values

Цель исследования:

1. Оценить влияние специализированного энтерального питания Фортикер® в периоперационном периоде на динамику показателей:

а) трофологического статуса (масса тела, ИМТ);
б) лабораторных показателей (общий белок, альбумин, гемоглобин, лейкоциты, лимфоциты).

2. Оценить влияние специализированного энтерального питания Фортикер® на частоту послеоперационных осложнений:
а) общих (пневмония, синуситы, ларингиты, стоматиты);
б) локальных (нагноение раны, свищи, некролиз тканей).

3. Оценить влияние специализированного энтерального питания Фортикер® на качество жизни пациентов:

- а) общее самочувствие;
- б) физическую активность;
- в) аппетит.

В исследуемую группу были включены 108 больных, контрольную группу составили 46 пациентов.

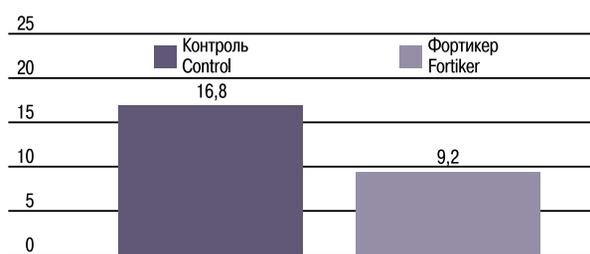


Рис. 9. Сравнительная частота осложнений
Figure 9. Complication rates comparison

Результаты

До начала приема Фортикера® были проанализированы основные жалобы пациентов (табл. 2).

Оценивая динамику лабораторных показателей, в первую очередь необходимо отметить, что кривая содержания белка и альбумина в плазме крови более сглажена в исследуемой группе, минимальные значения в среднем выше, чем в контрольной, отмечается более быстрое восстановление показателей после операции, что видно на рис. 3 и 4.

Анализ уровня лейкоцитов не привел к выявлению каких-либо закономерностей и разницы в исследуемой и контрольной группах, однако по содержанию лимфоцитов

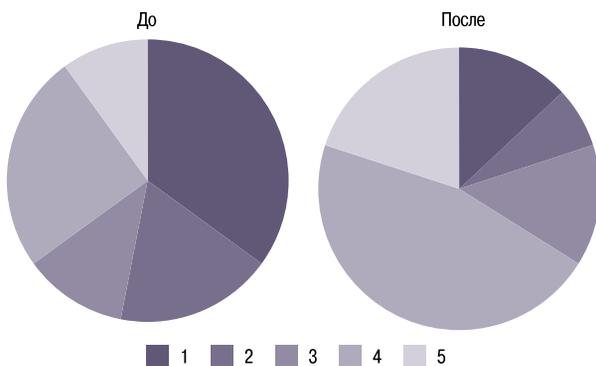


Рис. 10. Характер пищи: 1 – жидкая, 2 – твердая в небольшом количестве, 3 – только пищевые добавки, 4 – любая в небольшом количестве, 5 – любая

Figure 10. Food: 1 – liquid, 2 – firm, a little, 3 – only nutritional supplements, 4 – any food, a little, 5 – any

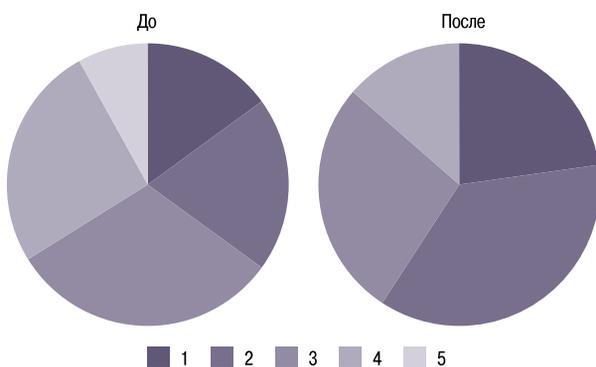


Рис. 11. Образ жизни: 1 – обычный, 2 – несколько менее активен, 3 – гораздо менее активен, 4 – большая часть дня в постели, 5 – практически не встает

Figure 11. Way of life: 1 – ordinary, 2 – less active, 3 – much less active, 4 – in bed most of the time, 5 – hardly stands up

(рис. 5) можно косвенно сделать вывод о меньшем угнетении иммунитета в группе с Фортикером® (согласно [5]).

При оценке уровня гемоглобина в предоперационном периоде также обращает внимание менее выраженное падение показателей после операции в исследуемой группе и более быстрое их восстановление (рис. 6).

Профиль динамики массы тела оказался явно предпочтительнее в исследуемой группе, хотя в целом средний вес приблизительно на 5 кг выше в группе контроля (рис. 7).

Индекс Карновского существенно менялся, что, очевидно, связано с нередко калечащим характером обширных оперативных вмешательств. Он составлял в среднем около 70 % в обеих группах, однако динамика была предпочтительней в исследуемой группе (рис. 8).

Число осложнений в исследуемой группе оказалось почти в 2 раза ниже (9,2 % в сравнении с 16,8 %), из них наиболее часто отмечались: некролиз (5,2 %), пневмония (2,6 %), свищ (1,4 %) (рис. 9).

Изменение характера принимаемой пищи изучалось на основании анкет пациентов до начала приема и на 21–25-й день после операции, поэтому здесь и далее данные представлены только по исследуемой группе. Отмечается заметное уменьшение процента больных, питающихся только жидкой пищей и соответственно увеличение способных питаться

твердой пищей свободно или с некоторыми ограничениями (рис. 10).

При анализе образа жизни пациентов (рис. 11) отмечена заметная активизация больных в конечной точке: 2-я группа значительно выросла за счет исчезновения 5-й и заметного уменьшения 4-й группы.

Для полноты оценки качества жизни больные отмечали по 10-балльной шкале интенсивность тошноты, общее самочувствие, аппетит и слабость. Как видно из приведенных ниже данных, в конце исследования состояние пациентов значительно улучшилось. Переносимость препарата оценена в табл. 3.

Что касается оценки пациентами вкусовых качеств Фортикера®, то 73,4 % отметили их как хорошие и 26,6 % — как приемлемые, ни один больной от приема не отказался. Вкусовые предпочтения: апельсин-лимон — 46,7 %, капуцино — 33,4 %, персик-имбирь — 19,9 %.

Оценивая возможности применения Фортикера® в предоперационном периоде у пациентов с опухолями головы и шеи, необходимо обратить особое внимание на удобство использования готовой формы в сравнении с сухими смесями, для применения которых требуется дополнительное обучение персонала и родственников правильному разведению продукта, а следовательно, дополнительное время. При этом не исключаются ошибки в дозировании, приводящие к гиперстимуляции кишечника и диарее.

В отличие от других готовых пероральных форм лечебного питания, имеющихся на рынке, Фортикер® имеет огромное преимущество: малый объем (125 мл) разовой порции, что особенно важно для онкологических пациентов, которые с трудом переносят даже кажущиеся на первый взгляд небольшими (200–250 мл) порции.

Оценивая динамику лабораторных показателей, в первую очередь необходимо отметить, что кривая содержания белка и альбумина в плазме крови, а также уровня гемоглобина более сглажена в исследуемой группе, минимальные значения в среднем выше, чем в контрольной, отмечается более быстрое восстановление показателей после операции. Предпочтительней также является профиль кривой уровня лимфоцитов, что косвенно свидетельствует о меньшем угнетении иммунитета.

В подавляющем большинстве случаев удалось прервать связанную с катаболизмом неуклонную потерю массы тела, имевшуюся до включения в исследование, и даже стимулировать набор массы тела, составивший в наибольшем выражении 4,5 кг (наихудший результат — 0,3 кг).

Количество осложнений в исследуемой группе оказалось почти в 2 раза ниже (9,2 % в сравнении с 16,8 %), что, несомненно, указывает на важность ЭП в группе больных с имеющейся или ожидаемой нутритивной недостаточностью.

Отмечается заметное уменьшение процента больных, питающихся только жидкой пищей, и увеличение способных питаться твердой пищей свободно или с некоторыми ограничениями. Однако в исследуемой группе пациенты быстрее и легче переходили к обычной диете, у них быстрее восстанавливался аппетит.

При анализе образа жизни пациентов отмечена заметная активизация больных в конечной точке исследования на дому после выписки из стационара.

Заключение

Нутритивная поддержка играет важную роль в нормализации гомеостаза и других важных показателей состояния больных опухолями органов головы и шеи в предоперационной подготовке. Пациенты легче переносят операцию и острый послеоперационный период со значительным снижением частоты осложнений. Лечебное питание в основном хорошо переносится пациентами.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Луфт В.М. Нутриционная поддержка онкологических больных: возможности и противоречия. *Практическая медицина*. 2008; 3 (17): 38–41.
2. Луфт В.М. Энтеральное клиническое питание в интенсивной медицине: фармаконутриентная характеристика и возможности дифференцированного выбора. *Клиническая анестезиология и реаниматология*. 2007; 4 (5): 1–15.
3. Снеговой А.В., Салтанов А.И. Оценка эффективности нутритивной поддержки препаратом Фортикер у пациентов с онкологическими заболеваниями в период лучевой и химиотерапии. *Вестник ИТ*. 2009; 4.
4. Atkinson S., Sieffert B., Bihari D. A prospective, randomized double-blind controlled clinical trial of enteral im-munonutrition in critically ill: *Guy's Hospital intensive caregroup*. *Crit. Care Med*. 1998; 26: 1164–1172.
5. Braga M., Gianotti L., Radaelli G. et al. Perioperative hn-numonutrition in patients undergoing cancer surgery: results of a randomized double-blind phase 3 trial. *Arch Surg*. 1999; 134:428–433.
6. Bozzetti F. (and the ISHEN). Consensus statement. Perioperative nutrition: rationale for nutritional support. *Clinical Nutrion*. 1996; 15: 155.
7. Brown R., Hunt H., Mowatt-Larssen C. et al. Comparison of specialized and standard enteral formulas in trauma patients. *Pharmacotherapy*. 1994;14:314–320.
8. Elia M. et al. Enteral (oral or tube administration) nutritional support and eicosapentaenoic acid in patients with cancer: a systematic review. *Internat. J Oncology*. 2006; 28: 5–23.
9. Heyland D., Dhaliwai R., et al. Canadian clinical practice guidelines for nutrition support in mechanically ventilated critically ill adult patients. *JPEN*. 2003; 27 (5): 355–373.
10. Решетов И.В., Осипова Н.А. и др. Энтеральная нутритивная поддержка в хирургии опухолей головы и шеи. *Онкохирургия*. 2010;4:22–25.

РЕАБИЛИТАЦИЯ БОЛЬНЫХ С КСЕРОСТОМИЕЙ В ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

REHABILITATION OF PATIENTS WITH XEROSTOMIA IN ONCOLOGICAL PRACTICE. LITERATURE REVIEW

А. П. Поляков, И. В. Решетов

Кафедра онкологии ФГОУ ИПК ФМБА России
Контакты: Поляков Андрей Павлович – appolyakov@mail.ru

A.P. Polyakov, I.V. Reshetov

FSEI IAT FMBA of RF, oncology department
Contacts: Polyakov Andrei Pavlovich – appolyakov@mail.ru

В настоящее время во всем мире отмечается рост заболеваемости злокачественными новообразованиями головы и шеи, что обусловлено множеством факторов. В связи с развитием современных методов противоопухолевой терапии значительно улучшаются результаты лечения и выживаемость пациентов. Важно в настоящее время не только излечить пациента от злокачественной опухоли, но и избежать его инвалидизации. Успехами развития реконструктивной хирургии, в том числе с широким использованием метода микрохирургической аутотрансплантации тканей, обусловлено улучшение реабилитации пациентов, как функциональной, так и социальной. В связи с этим актуальной становится более полноценная функциональная и физиологическая реабилитация пациентов. Это в свою очередь повышает интерес клиницистов к лечению той патологии, которой ранее внимание уделялось не значительно. К такой патологии относится ксеростомия. Проведение лучевой и химиотерапии, выполнение радикального хирургического лечения с удалением околоушных, подчелюстных, подъязычных слюнных желез приводит к гипосаливации и асаливации. Это значительно ухудшает качество жизни больных и запускает ряд патологических процессов. Лечение ксеростомии и гипосаливации по-прежнему часто остается паллиативным, в особенности у пациентов, у которых ксеростомия и гипосаливация вызваны лучевой терапией злокачественных заболеваний области головы, шеи и челюстей. Терапия у данной категории больных заместительная, при ней используются препараты заменители слюны. Судя по результатам анализа клинических исследований, слюнозаместители существенно ослабляют симптомы ксеростомии и гипосаливации у пациентов после лучевой терапии и удаления слюнных желез. Эти данные указывают на необходимость дальнейшего широкомасштабного анализа активности слюнозаместителей.

Ключевые слова: ксеростомия, реабилитация, опухоли головы и шеи.

Currently head and neck malignancies incidence raises all over the world, and this growth is determined by numerous factors. However, the development of modern methods of antitumor therapy enabled the improvement of the treatment results and survival rates. The extremely important aim of treatment is not only patient's complete recovery but also the escape of invalidation. Successful development of reconstructive surgery including microsurgical tissues autotransplantation stipulates improvement of patients' rehabilitation results, either functional or social. Thus, the advances in physiological and functional rehabilitation become extremely relevant and enhance the clinician's interest to the problem which previously appeared to be underestimated. One of such particular problems is xerostomia. Radiotherapy and chemotherapy, as well as radical surgery with salivary glands (parotid, submandibular or sublingual) removal may lead to hyposalivation or asialia with significant decrement of patient's quality of life. Xerostomia and hyposalivation treatment is still limited by only palliative care usually, especially in patients whose salivation problems were caused by radiotherapy. The supportive care for such patients means the use of saliva substitutes. They are able to significantly reduce xerostomia and hyposalivation symptoms after radiotherapy and salivary glands removal. These data show the necessity of the further large analysis of their activity.

Key words: xerostomia, rehabilitation, head and neck tumors.

В настоящее время во всем мире отмечается рост заболеваемости злокачественными новообразованиями головы и шеи, что обусловлено множеством факторов. Статистика свидетельствует о неуклонном росте числа пациентов с онкозаболеваниями. С 2001 по 2011 год их прирост составил 17,3%. Долгосрочные прогнозы ВОЗ также неутешительны.

В связи с развитием современных методов противоопухолевой терапии значительно улучшаются результаты лечения и выживаемость пациентов. Это обусловлено повышением

радикализма хирургического лечения, внедрением новых химиотерапевтических и таргетных препаратов, совершенствованием аппаратуры для проведения лучевой терапии. Важно в настоящее время не только излечить пациента от злокачественной опухоли, но и избежать его инвалидизации. Успехами развития реконструктивной хирургии, в том числе с широким использованием метода микрохирургической аутотрансплантации тканей, обусловлено улучшение реабилитации пациентов, как функциональной, так и социальной. Методы реконструктивной

хирургии головы и шеи в настоящее время широко и успешно используются в мировой практике, имеют высокий уровень развития и достаточно стандартизованы.

В связи с этим актуальной становится более полноценная функциональная и физиологическая реабилитация пациентов, позволяющая еще больше повысить качество жизни этой сложной группы больных. Это в свою очередь повышает интерес клиницистов к лечению той патологии, которой ранее внимание уделялось не значительно. К такой патологии относится ксеростомия.

Ксеростомия (сухость рта) относится к распространенным побочным эффектам лучевой и медикаментозной терапии онкологических заболеваний. Важно понимать, что за этой официальной информацией стоят реальные человеческие страдания. К физическим мукам, которые несет с собой основной недуг, добавляются трудности, связанные с подавленной выработкой слюны или ее полным отсутствием. Это невозможность нормально говорить и глотать пищу, воспалительные процессы в полости рта, жжение и боль в результате травм пересохшей слизистой оболочки. К сожалению, этих бед при лечении онкологических заболеваний практически невозможно избежать. Сама специфика действия противоопухолевых препаратов и лучевой терапии (а именно они наиболее часто используются для лечения злокачественных опухолей) подразумевает массу побочных эффектов, к которым относится, в частности, и ксеростомия (А. Л. Барановский). По данным МКБ-10 ксеростомия относится к болезням органов пищеварения. В то же время некоторые авторы сухость рта считают симптомом при ряде заболеваний, а не самостоятельной болезнью [15–17].

Симптом сухого рта (ксеростомия) может характеризоваться гипосаливией — снижением слюноотделения, или асаливией — полным отсутствием слюноотделения [18].

Лучевая терапия занимает центральное место в лечении злокачественных опухолей головы и шеи. Однако при этом она неизбежно провоцирует повреждение тканей ротоглотки, в том числе слюнных желез [1].

Как известно, устойчивость здоровых тканей, примыкающих к опухоли, является ограничивающим фактором для всех видов лучевой терапии. Из-за повышенной радиочувствительности слюнных желез лучевая терапия опухолей головы и шеи неизбежно приводит к гипосаливии [25].

Согласно исследованиям, лучевая терапия злокачественных новообразований головы и шеи (особенно злокачественных опухолей полости рта, слюнных желез, параназальных синусов) резко повышает ощущение сухости во рту, особенно если дозы облучения превышают 52 Гр [2, 3].

Изменение состава и количества слюны после начала лучевой терапии проявляется быстро. Уже на первой неделе лечения отмечается снижение слюноотделения на 50–60%, а в дальнейшем объем слюны постепенно сокращается до 5% исходного уровня [4].

Степень поражения слюнных желез зависит от общей дозы и общего объема облучения. Например, после дозы 23 Гр, полученной порционно, общий уровень слюноотделения достигает порога измерения через 2–3 недели [4]. При этом лучевая терапия опухолей головы и шеи по радикальной программе требует подведения суммарной очаговой дозы не менее 60–70 Гр. Лучевая терапия вызывает постоянное повреждение ткани слюнных желез полости рта и развитие сухости во рту. Вопреки прежним представлениям, околоушные и подчелюстные железы обладают аналогичной радиочувствительностью [1]. Поражение слюнных желез в результате лучевой терапии

проявляется сухостью во рту, как правило, постоянного характера. Сухость при этом более выражена, чем при приеме медикаментов, и носит выраженный инвалидизирующий характер, в результате чего оказывает существенное влияние на качество жизни онкологических больных. Следует отметить, что есть сообщения о поражениях слюнных желез при некоторых видах противоопухолевой химиотерапии, но они гораздо менее изучены [1]. Согласно имеющимся данным, сухость во рту, вызываемая цитотоксическими препаратами, обычно является обратимой. Существует порядка 400 лекарственных препаратов, ответственных за возникновение сухости во рту, и большая их часть относится к противоопухолевой линейке. Подобные препараты, как правило, цитотоксичны, то есть негативно воздействуют на ядро клеток. При этом наиболее чувствительны к их действию клетки, выстилающие полость рта и участвующие в процессе слюноотделения (А. Л. Барановский). Список назначений онкологическим больным редко содержит широкий спектр препаратов, которые приходится принимать ежедневно. Между тем, примерно пять ежедневно принимаемых сильнодействующих лекарств ощутимо повышают риск возникновения сухости во рту. 62% пациентов с противоопухолевыми препаратами в листе назначений страдают от дискомфорта в ротовой полости, зуда и жжения, ощущения “песка” и иных проявлений ксеростомии.

По окончании лучевой терапии сначала, как правило, наблюдается обильное слюноотделение. Однако вскоре оно может смениться ксеростомией, когда слюна выделяется в недостаточном количестве и имеет ущербный состав. Особую группу составляют пациенты, перенесшие расширенные радикальные операции по поводу местнораспространенных опухолей полости рта, слюнных желез. В результате обширных резекций слизистой оболочки полости рта, удаления околоушной слюнной железы (радикальная паротидэктомия), подчелюстных желез [23, 24] (при выполнении радикальных шейных лимфаденэктомий, нередко с обеих сторон) значительно уменьшается количество слюны, вплоть до асалии. При выполнении паротидэктомии значительное внимание уделяется реконструкции лицевого нерва и гораздо меньше — лечению ксеростомии [22]. Замещение обширных по площади дефектов слизистой оболочки полости рта кожными порциями кожно-фасциальных и кожно-мышечных аутоотрансплантатов [5, 6, 21] также неизбежно приводит к гипосаливии. К этой же категории больных относятся пациенты, которым наряду с удалением слюнопродуцирующих анатомических структур проведена интраоперационная лучевая терапия в разовых очаговых дозах до 25 Гр [7].

Слюна благодаря своему составу и физико-химическим свойствам, необходима для сохранения здоровья полости рта и зубов. Роль сухости во рту в развитии заболеваний зубов связана с такими функциями слюны, как смазка, увлажнение, самоочистка зубной поверхности, реминерализация эмали и регуляция ротовой флоры [8, 9].

Нормальное слюноотделение обеспечивает очистку зубов от кариесогенных остатков пищи. За счет содержания карбонатов и фосфатов слюна поддерживает pH ротовой полости. Слюна защищает зубы и благоприятствует их реминерализации за счет притока незаменимых минералов: кальция, фосфора. Благодаря содержанию факторов роста эпидермиса она участвует в восстановлении тканей. Наконец, слюна содержит различные антибактериальные, противовирусные и противогрибковые факторы, подавляющие бактериальную колонизацию зубов и слизистой.

Ксеростомия, вызванная лучевой или химиотерапией у онкологических больных со злокачественными опухолями, расположенными в челюстно-лицевой области, трудно поддается лечению. Связано это с тем, что при проведении облучения или химиотерапии в зону воздействия попадают практически все большие и малые слюнные железы с последующей гибелью ацинарной паренхимы — секретного органа. В такой ситуации медикаментозная терапия препаратами, стимулирующими саливацию (такими как пилокарпина гидрохлорид и галантамин) не эффективна. В данном случае лечение ксеростомии является только симптоматическим и оно не влияет на секреторные комплексы слюнных желез и не восстанавливает их. Аналогичная ситуация у тех пациентов, которым выполнено удаление слюнных желез или обширные резекции слизистой оболочки полости рта и дна полости рта.

Лечение ксеростомии и гипосаливации по-прежнему часто остается паллиативным, в особенности у пациентов, у которых ксеростомия и гипосаливация вызваны лучевой терапией злокачественных заболеваний области головы, шеи и челюстей (S. Hanel et al., 2009). Учитывая частоту и тяжесть таких побочных эффектов ксеростомии и гипосаливации, как деминерализация зубов и кариес, кандидоз, воспаление тканей слизистой, проблемы с удержанием протезов, затруднения при еде, говорении, глотании, изменения вкусовых ощущений, эта группа пациентов считается одной из наиболее сложных в лечении [10].

В таких случаях для устранения ощущения сухости во рту и других побочных эффектов чаще всего применяются имеющиеся в продаже слюнозаместители. Однако полностью имитировать естественную слюну сложно, поэтому основными задачами слюнозаместителей считаются обеспечение смазки тканей полости рта, устранение ощущения сухости и защита тканей зуба от разрушения. Терапия у данной категории больных является заместительной, при которой используются лекарственные средства протекторного свойства, защищающие слизистую оболочку полости рта и зубы от неблагоприятного воздействия потовой микрофлоры и ликвидирующие на время чувство сухости во рту. К заместительной терапии относятся различные по составу препараты. Слюнозаместители отличаются друг от друга, в особенности по базовой субстанции, химическому составу и вязкости. На сегодняшний день разработано и выведено на рынок большое количество слюнозаместителей, в частности, на основе муцина, карбоксиметилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, ксантановой камеди, льняного семени и полиэтиленоксида. В основном это различные гели, которые по составу напоминают искусственную слюну. Гель наносят на палец и растирают по слизистой оболочке полости рта. Применение гелей позволяло улучшить состояние больных, однако использование было довольно неудобным, особенно в «полевых» условиях.

Спрей Гипосаликс в отличие от гелей является, более гигиеничным (не требует наносить его на слизистые оболочки с помощью пальцев рук), удобен в применении: выпускается в виде спрея во флаконах, который можно взять с собой на деловые встречи и прогулку (В. В. Афанасьев, 2012). Устройство для орошения полости рта Гипосаликс представляет собой металлический флакон емкостью 100 мл со съемным распылителем, заполненный жидкостью, находящейся под давлением. Состав на 100 мл раствора: калия хлорид 62,450 мг, натрия хлорид 86,550 мг, магния хлорид 5,875 мг, кальция хлорид 16,625 мг, калия гидрофосфат 80,325 мг, калия дигидрофосфат 32,600 мг. Другие ингредиенты: сорбитол, натрий-карбоксиметилцеллюлоза, очищенная вода. Консервант: метилпарагидрокси-

ГИПОСАЛИКС



Искусственная
слюна, спрей

**Применяется
при симптоме
сухого рта
(ксеростомии):**

- после лучевой терапии
- при удалении слюнных желез
- в результате некоторых заболеваний

BIOCODEX

**ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ
ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ**

бензоат (Е 218). Газ-пропеллент: азот. Регулятором вязкости является карбоксиметилцеллюлоза — один из основных компонентов препарата.

При оценке эффективности заменителей слюны изучаются следующие параметры: вязкость, смазывающая способность, противомикробная активность *in vitro*, де- и реминерализация эмали и дентина [11–13]. Regelink и соавт. утверждают, что существует корреляция между вязкостью слюнозаменителя и его клинической эффективностью [14].

Многочисленные исследования заменителей слюны на основе карбоксиметилцеллюлозы (Nakamoto et al., 1994, Andersson et al., 1995, Momm et al., 2005, Nagy et al., 2007) показали высокую клиническую приемлемость (73,1% и более) препаратов и объективное улучшение по параметрам речи, приема пищи, глотания, болезненности, сна и повышения качества жизни.

Для лечения ксеростомии спрей Гипосаликс с помощью пульверизатора наносится пациентом на слизистую оболочку щек, языка и глотки. Процедура повторяется в случае необходимости. Больной распространяет спрей языком по всей поверхности полости рта.

По данным В. В. Афанасьева, при обследовании у всех больных с ксеростомией после проведенной радиотерапии обнаруживается объективное выраженное снижение секреции слюнных желез, выявленное после сиалометрии, сопровождающееся отсутствием свободной слюны, гиперемией слизистой оболочки и явлениями мукозита. Лечение больных с использованием спрея Гипосаликс позволяет получить хороший положительный результат (длительное снижение сухости рта) практически у 100% пациентов. Это подтверждается данными динамической сиалометрии и интервалом в 1 месяц после приема спрея Гипосаликс, также отмечается увеличение секреции слюны в 9% случаев. Таким образом, после спрея Гипосаликс уровень саливации практически не изменился. Анализ результатов изменения компонентов смешанной слюны до и после лечения без учета заболевания показал, что не имелось достоверного различия по результатам измерения АЛТ, АСТ, общего белка, щелочной фосфатазы, мочевины и амилазы. В то же время у всех больных было отмечено значительное снижение глюкозы в смешанной слюне после использования Гипосаликса спустя 3–4 недели после терапии.

Анализ результатов исследования компонентов смешанной слюны в зависимости от диагноза показал следующие результаты. У больных после радио- или химиотерапии злокачественных опухолей челюстно-лицевой области достоверных изменений в смешанной слюне после терапии с использованием спрея Гипосаликс не отмечено со стороны АЛТ, щелочной фосфатазы, мочевины и амилазы. В то же время отмечено увеличение таких компонентов смешанной слюны, как АСТ и общий белок. Для решения вопроса о причинах этого явления необходимы дополнительные методы обследования. Глюкоза смешанной слюны у всех больных данной группы достоверно снижалась. У больных с патологией слюнных желез уровень компонентов смешанной слюны после лечения оставался на уровне, описанном выше, и с понижением уровня глюкозы.

Таким образом, результаты исследований В. В. Афанасьева показали высокую эффективность спрея Гипосаликс для лечения больных ксеростомией различного генеза. Препарат позволяет значительно снизить или предотвратить сухость полости рта. Не отмечено побочных эффектов при использовании Гипосаликса. Препарат удобен в применении, относительно недорогой, поэтому может быть рекомендован к применению у больных с ксеростомией в качестве симптоматической

терапии. Использование спрея Гипосаликс имеет несомненные преимущества перед гелем в связи с лучшими гигиеническими свойствами и удобством.

Судя по результатам анализа клинических исследований, слюнозаменители существенно ослабляют симптомы ксеростомии и гипосаливации у пациентов после лучевой терапии. Эти данные указывают на необходимость дальнейшего широкомасштабного анализа активности слюнозаменителей.

Литература/References

1. Vissink A. et al. *Prevention and treatment of salivary gland hypofunction related to head and neck radiation therapy and chemotherapy. Support Cancer Ther* 2004;1:111–8.
2. Sciubba J. J. et al. *Lancet Oncology* 2006;7 (2); 175–83.,
3. Dirix P. et al. *Cancer* 2006; 107 (1):2525–34.
4. Seikaly H. et al. *Long-term outcomes of submandibular gland transfer for prevention of postirradiation xerostomia. Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 130:956–61.
5. Reshetov I., Chissov V., Polyakov A., Matorin O., Ratushnyy M., *Tactics of a choice of a variant of reconstruction of maxilla-facial zone in oncology Abstract book. Xxi Congress of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery. 11–15 Sept. 2012., Dubrovnik, Croatia., p.105.*
6. Reshetov I., Chissov V., Polyakov A., Matorin O., Ratushnyy M., *Microinvasive access to the visceral autotransplants for microsurgical reconstruction of head and neck cancer patients. European Archives of Oto-Rhino-Laryngology and Head&Neck, v.269.— n.4.— April 2012, p.1378.*
7. Chissov V. I., Chernichenko A. V., Reshetov I. V., Edemskaia O. V., Polyakov A. P. *Intraoperative radiotherapy and reconstructive operations in the treatment of locally spread tumors of oral cavity. The 4th World Congress of the International Academy of Oral Oncology (IAOO) Rhodes Greece, May 15–18, 2013. Abstract Book. J. Oral Oncology, p 173.*
8. Dodds M. W. et al. *Health benefits of saliva: a review. J Dent* 2005;33:223–33.
9. Soto-Rojas A. E. et al. *The oral side of Sjogren syndrome. Diagnosis and treatment. A review. Arch Med Res* 2002;33:95–106.
10. Epstein J. B., Stevenson-Moore P. *A clinical comparative trial of saliva substitutes in radiation-induced salivary gland hypofunction. Spec Care Dentist* 12:21–23. doi:10.1111/j.1754–4505.1992.tb00401.x
11. Shannon I. L., McCrary B. R., Starcke E. N. *A saliva substitute for use by xerostomic patients undergoing radiotherapy to the head and neck. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1977;44:656–661
12. Regelink G., Vissink A., Reintsema H., Nauta J. M. *Efficacy of a synthetic polymer saliva substitute in reducing oral complaints of patients suffering from irradiation-induced xerostomia. Quintessence Int* 1998;29:383–388
13. Vissink A., s-Gravenmade E. J., Panders A. K., Vermey A., Petersen J. K., Visch L. L. et al (1983) *A clinical comparison between commercially available mucin- and CMC-containing saliva substitutes. Int J Oral Surg* 12:232–238. doi:10.1016/S0300–9785 (83) 80048–9
14. Ownby H. E. (1982) *Use of a saliva substitute in postirradiation xerostomic patients. Ky Dent J* 34 (19–20):22–24
15. Афанасьев В. В., Титова О. Н., Ордашев Х. А., Угурчиев Ю. С. *Опыт лечения ксеростомии с использованием спрея Гипосаликс. Современная онкология* 2013;2 V 15, стр 44–46.
16. Афанасьев В. В. *Слюнные железы. Болезни и травмы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012: с. 296.*
17. Ромачева И. Ф., Юдин Л. А., Афанасьев В. В. и др. *Заболевания и повреждения слюнных желез. М.: Медицина, 1987.*
18. Павлова М. Л. *Дифференциальная диагностика различных форм ксеростомии. Варианты лечения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2001.*

19. Гордеева В. В. Технология лекарственных форм для заместительной терапии ксеростомии: Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 1981.
20. Пожарицкая М. М. Поражения органов и тканей полости рта при болезни Шегрена (патогенез, клиника, диагностика, лечение и профилактика: Дис. д-ра мед. наук. М.: ММСИ, 1989.
21. Reshetov I. V., Kravtsov S. A., Matorin O. V., Polyakov A. P., Philushin M. M., Ratushny M. V.. *Microsurgical orofacial zone reconstruction in oncologic patients. Oral oncology. Head & Neck oncology & pathology. V 3., p. 101., Issue 1 July 2009 ISSN 17447895*
22. Решетов И. В., Голубцов А. К., Поляков А. П., Маторин О. В., Ратушный М. В., Грачев Н. С. Шевалгин А. Реконструкция лицевого нерва и его ветвей при удалении опухолей головы и шеи. *Материалы I Междисциплинарного конгресса по заболеваниям органов головы и шеи "Медицина XXI века — междисциплинарный подход к патологии органов головы и шеи. Опухоли головы и шеи. 27–29 мая 2013 г. Онкохирургия V.5 Спецвыпуск № 1, стр. 60 2013. "Онкохирургия Инфо".*
23. Решетов И. В., Голубцов А. К., Васильев В. Н. Видеоассистированная, нервосберегающая, шейная лимфаденэктомия. *Материалы I Междисциплинарного конгресса по заболеваниям органов головы и шеи "Медицина XXI века — междисциплинарный подход к патологии органов головы и шеи. Опухоли головы и шеи. 27–29 мая 2013 г. Онкохирургия V.5 Спецвыпуск № 1 стр. 57, 2013. "Онкохирургия Инфо"*
24. Marchese-Ragona R., De Filippis C., Marioni G., Staffieri A. *Treatment of complications of parotid gland surgery. Acta Otorhinolaryngol Ital. 2005 June; 25 (3): 174-178.*
25. Shimm D. S., Berk F. K., Tilsner T. J., Coulthard S. W. *Low-dose radiation therapy for benign salivary disorders. Am J Clin Oncol 1992;15:76–78.*
26. Popescu B., Berteșteanu S. V. G., Grigore R., Scăunașu R., Popescu C. R. *Functional implications of radical neck dissection and the impact on the quality of life for patients with head and neck neoplasia. J. Med Life. 2012 December 15; 5 (4): 410–413.*

ДОРОГИЕ КОЛЛЕГИ!

Приглашаем Вас принять участие в Азиатско-Тихоокеанском симпозиуме, посвященном кохлеарным имплантам и относящимся к ним проблемам, который будет проводиться в столице конгрессов Индии Хайдарабаде с 26 по 29 ноября 2013 года.

Симпозиум-2013 подарит Вам уникальную возможность обменяться новостями, собственными мнениями по проблеме кохлеарных имплантов и всему тому, что к ним относится, общаясь с коллегами, молодыми врачами и студентами со всего мира, узнать о последних исследованиях и разработках в этой области.

От имени организационного комитета мы с нетерпением ожидаем Вашего участия и бесценного вклада в проведение конференции.

Подробная информация на сайте www.apsci2013.in

DEAR COLLEAGUES,

Participate in the Asia Pacific Symposium on Cochlear Implants and Related Sciences to be held in the convention Capital of India-Hyderabad, from November 26–29, 2013.

APSCI 2013 will provide you a great opportunity to exchange your views, research, and development in cochlear implant and its related fields with other physicians, residents, fellows and students from all over the world.

On behalf of the Organizing Committee, we look forward to your participation and valuable contribution to the conference.

For more details visit www.apsci2013.in

ПОСТТРАВМАТИЧЕСКИЕ ДЕФЕКТЫ И ДЕФОРМАЦИИ ГЛАЗНИЦЫ. ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

POSTTRAUMATIC DEFECTS AND ORBIT DEFORMATIONS. SPECIFICS OF DIAGNOSTICS AND TREATMENT PRINCIPLES

В. М. Михайлюков, Д. В. Давыдов, О. В. Левченко

НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского, Москва
ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Минздрава России
Контакты: Михайлюков Владимир Михайлович — 1985.vladimir@mail.ru

V. M. Mikhailyukov, D. V. Davydov, O. V. Levchenko

*N. V. Sklifosofsky scientific research center of emergency aid, Moscow
Moscow A. I. Evdokimov state university of Medicine and Dentistry
Contacts: Mikhailyukov Vladimir Mikhailovich — 1985.vladimir@mail.ru*

В настоящее время посттравматические дефекты и деформации глазницы остаются одной из актуальных проблем в современной челюстно-лицевой хирургии, офтальмологической пластической и реконструктивной хирургии, нейрохирургии. В обзоре литературы отражено современное состояние вопроса, касающегося диагностики и принципов хирургического лечения пациентов с посттравматическими дефектами и деформациями глазницы. Отмечено, что рост травматизма, увеличение количества дорожно-транспортных происшествий, бытовых конфликтов увеличивают процент травматических повреждений средней зоны лица, включающих в себя повреждения глазницы. Несвоевременное оказание медицинской помощи, недостаточная диагностика, отсутствие комплексного лечения, не позволяющее оказать специализированную медицинскую помощь при травмах скуло-орбитального комплекса, приводят к возникновению стойких и трудно поддающихся одноэтапному лечению посттравматических дефектов и деформаций глазницы. Основными современными методами диагностики у пациентов при наличии посттравматических дефектов и деформаций средней зоны лица и глазницы являются компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ). КТ позволяет визуализировать и оценить характер повреждения костных структур лицевого отдела черепа, зрительных нервов, состояние параорбитальной клетчатки и глазодвигательных мышц, определить точную локализацию инородных тел по отношению к структурам орбиты. Использование КТ в послеоперационном периоде позволяет оценить эффективность выполненной хирургической реконструкции глазницы. МРТ-исследование помогает оценить состояние мягкотканного компонента: наличие и объем ретробульбарных, поднадкостничных гематом и эмфизем, выявить изменения толщины или повреждения зрительного нерва (гематомы оболочек зрительного нерва) и глазодвигательных мышц. Для планирования хирургической реконструкции посттравматических дефектов и деформаций активно используется методика прототипирования — стереолитографического моделирования, которая позволяет наглядно представить врачу и пациенту характер костного дефекта, индивидуально моделировать имплантат, с большей точностью замещающий характер костного дефекта, спланировать объем оперативного вмешательства и сократить время операции, обеспечивая индивидуальный подход в каждом случае. Ранняя хирургическая активность, мультидисциплинарный подход, индивидуальное планирование, принцип одномоментной хирургической реконструкции в лечении данной группы пациентов позволяют добиться высоких и стабильных функциональных и эстетических результатов и избежать повторных реконструктивных операций.

Ключевые слова: посттравматические дефекты и деформации глазницы, компьютерная томография, стереолитографическое моделирование, реконструктивные операции на скуло-орбитальном комплексе.

Currently posttraumatic defects and orbit deformations remain one of the most actual problems of modern maxillo-facial surgery, ophthalmological plastic and reconstructive surgery, neurosurgery. Literature review reflects the current status of this problem concerning diagnostics and principles of surgical treatment of this category of patients. It has been noted that traumatism rise, increase in the amount of road accidents and social conflicts greatens the number of traumatic injuries of middle face area including orbit damages. Untimely medical aids, as well as insufficiency of diagnostics and absence of complex treatment make the specific medical care impossible for patients who suffer from zygomatico-orbital injuries. This may lead to posttraumatic defects and orbit deformations which are often unmanageable. The main modern diagnostic methods in case of posttraumatic defects and middle face zone/orbit deformations are computed tomography and MRI. CT allows visualization of facial bones damage, helps to evaluate the condition of orbital nerves, paraorbital tissues and oculomotor muscles, to detail the localization of foreign bodies with regard to orbit structures. CT usage in the postoperative period enables to evaluate the effectiveness of orbit surgical reconstruction performed during operation. MRI helps to assess soft tissue component characteristics such as presence of retrobulbar,

subperiosteal hematomas and emphysemas and their volumes; detects oculomotor muscles injuries and changes in thickness or damage of optic nerve due to its membrane's hematomas. Currently prototyping technique (stereolithographic modeling) is widely used for the surgical reconstruction planning of posttraumatic defects. It helps to demonstrate the specifics of bone damages to the patient and his doctor, to model the future implant individually so it could fully replace the injured bone, to compose a detailed plan of surgery, and to shorten the operation duration. In any case the individual approach to the surgical treatment is provided. Early surgical activity, multidisciplinary strategy, individual planning, and principle of single-step reconstruction permit the achievement of high functional and stable esthetic results with escape of repeated reconstruction surgery.

Key words: *osteonecrosis, posttraumatic defects and orbit deformations, computed tomography, stereolithographic modeling, reconstructive surgery of zygomatico-orbital complex.*

Эпидемиология повреждений глазницы

В настоящее время одной из актуальных проблем в современной челюстно-лицевой хирургии, офтальмологической пластической и реконструктивной хирургии и нейрохирургии является повышение качества и эффективности хирургической помощи пациентам с посттравматическими дефектами и деформациями средней зоны лица (СЗЛ) [1–3]. Как известно, средняя зона лица в основном состоит из тонких костных пластинок с большим количеством полостей, в том числе воздухоносных. Укреплена вся эта зона системой контрафорсов, которая создает прочность и способствует перераспределению силы, воздействующей на различные зоны. Уникальное анатомическое строение средней зоны лица делает диагностику и лечение травматических повреждений этой области особенно трудными, что усугубляется большим разнообразием видов смещения фрагментов тонких костей этого отдела черепа [3]. Рост травматизма, отмечающийся в настоящее время, вследствие увеличения количества дорожно-транспортных происшествий, спортивной травмы, бытовых конфликтов, отражается и на росте частоты сочетанных черепно-мозговых травм, в первую очередь — краниофасциальных повреждений [4].

Среди переломов челюстно-лицевой области травматические повреждения костей СЗЛ, включающие в себя повреждения скуло-орбитального комплекса, занимают второе место и составляют от 6 до 24% [3]. В России на сегодняшний день количество травм челюстно-лицевой области остается достаточно высоким и продолжает неуклонно расти [3, 5–7]. Несвоевременная обращаемость за медицинской помощью, недостаточная диагностика, отсутствие комплексного лечения, тяжелое состояние пациента, не позволяющее оказать в полном объеме и одновременно специализированную медицинскую помощь при травмах скуло-орбитального комплекса, приводят к возникновению стойких посттравматических деформаций (ПТД) у данной категории пациентов [1, 3, 8, 9]. В литературе встречаются попытки систематизировать развитие травматической болезни, при этом было предложено выделять 3 основных стадии в процессе формирования деформации после получения травмы: первая стадия — деформация после острой травмы (до 4 недель), вторая стадия — формирующаяся ПТД (до 3–4 месяцев после травмы), и далее третья стадия — сформированная ПТД [3].

Виды повреждений скуло-орбитального комплекса и клиническая характеристика больных

Наиболее компактной с клинической точки зрения является классификация J. M. Converse (1989). Автор предложил

классифицировать скулоглазничные переломы в зависимости от сложности повреждения:

- 1) переломы скуловой кости без смещения;
- 2) переломы скуловой кости со смещением;
- 3) переломы скулоглазничного комплекса;
- 4) комплексные скулоглазничные переломы с раздроблением.

При травматических повреждениях скуло-орбитального комплекса возникает целый ряд осложнений в виде нарушения целостности его костных структур, смещения комплексов мягких тканей, ограничения подвижности глазных яблок, нарушения целостности верхнечелюстных синусов, гемофтальма, птоза век, косоглазия, отрыва и смещения канталых связок внутреннего и наружного углов глазной щели, нарушения функций глазодвигательных, мимических и жевательных мышц, частичной или полной атрофией зрительного нерва [10–12].

В отдаленном периоде после травмы у пострадавших формируются рубцовые деформации в ретробульбарном пространстве, следствием чего является возникновение дислокации глазодвигательных мышц, зрительного нерва, рубцовое сморщивание параорбитальной клетчатки [3, 13, 14].

Перелом и смещение латеральной стенки и края глазницы кзади может оказывать механическое давление на передний край височной мышцы, что, в свою очередь, может стать причиной возникновения атрофии не только мышечной ткани, но и окружающей ее жировой клетчатки. В отдаленном послеоперационном периоде у таких больных нередко возникает субатрофия мягких тканей, за счет чего отмечается западение тканей в области передней части височной мышцы [12].

Основными видами нарушения положения глазного яблока при переломах скуло-орбитального комплекса являются: энофтальм, экзофтальм, гипофтальм, что в свою очередь приводит к возникновению центральной и/или периферической диплопии [15, 16].

Причинами возникновения энофтальма и гипофтальма травматического генеза являются несоответствие между объемами глазницы и ее содержимым вследствие: пролабирания параорбитальной клетчатки и экстраокулярных мышц через костные дефекты, смещения костных отломков, рубцового сморщивания параорбитальной клетчатки в отдаленном посттравматическом периоде и рубцового процесса, ведущего к изменению длины глазодвигательных мышц в задних отделах глазницы и удержанию глазного яблока [9, 17].

Развитие глазодвигательных нарушений у пострадавших с переломами скуло-орбитального комплекса обусловлено повреждением опорно-мышечного аппарата глаза. Изолированное давление, оказываемое на нижнюю прямую, нижнюю косую и наружную прямую мышцы глаза, приводит к диплопии [16].

Переломы нижней стенки (дна) глазницы

Впервые перелом дна орбиты описал в 1884 году D. J. Mackenzie. В 1957 году J. M. Convers и P. Smith предложили термин “взрывной” перелом или перелом по типу “blowout”, предполагающий изолированный перелом нижней стенки орбиты без повреждения ее края. Данный вид перелома возникает при ударе по глазу тупым предметом, размеры которого превышают размеры входа в глазницу. Сила удара, распространяясь по замкнутой гидравлической системе глазного яблока и глазницы, вызывает внезапное повышение внутриглазного давления. Костные стенки глазницы не выдерживают резкого повышения давления и повреждаются в самых хрупких местах, которыми являются нижняя и внутренняя стенки глазницы [18, 19]. В результате данного перелома происходит выпадение и ущемление параорбитальной клетчатки и нижней прямой мышцы, что может проявляться болезненностью и снижением объема активных и пассивных движений глазного яблока, появлением энтофтальма и гипофтальма, стойкого двоения, нарушением бинокулярного зрения [11, 20–22].

Результатом смещения глазного яблока и ущемления в линии перелома нижней прямой мышцы является изменение зрительной оси, а следовательно, невозможность слияния изображений в единый зрительный образ, вследствие чего возникает диплопия [23, 24].

Повреждения верхней стенки глазницы

Переломы верхней стенки глазницы в 36–58% случаев сочетаются с повреждениями лобной пазухи, выявляемые при КТ-исследовании [25, 26]. Ввиду тесной анатомической взаимосвязи верхней части глазницы с передней черепной ямкой ее травма может сопровождаться повреждением головного мозга и развитием ликвореи [27].

При возникновении повреждения лобной пазухи необходимо прямое участие врача-нейрохирурга. При хирургическом лечении повреждений верхней стенки глазницы с вовлечением лобной пазухи необходимо проводить профилактику интракраниальных гнойно-септических осложнений (менингит, менингоэнцефалит вследствие назоликвореи) и устранять косметический дефект с максимально точным восстановлением наружных контуров лба, надбровных дуг [28, 29]. Фиксация костных отломков лобной пазухи осуществляется тонкими микропластинами, так как функциональная нагрузка на костные фрагменты данной области минимальна [30].

Клинически переломы верхней стенки глазницы со смещением отломков сопровождаются снижением зрения, появлением двоения [31, 32].

Повреждения назотмоидального комплекса (медиальной стенки глазницы)

Повреждения срединного (межглазничного) отдела СЗЛ обозначают как повреждения костей назотмоидального комплекса, такие травмы составляют 18% всех повреждений лицевого скелета и 32% в структуре краниоорбитальных повреждений (КОП) [33, 34].

Основной задачей при повреждении назотмоидального комплекса является восстановление правильной анатомии медиальной стенки глазницы с целью предотвращения сме-

щения содержимого глазницы и возникновения энтофтальма [17, 35].

При повреждении медиальной стенки глазницы наиболее частым осложнением является отрыв медиальной канальной связки вместе с костным отломком, что клинически характеризуется смещением медиального угла глаза латерально [36]. Переломы медиальной стенки глазницы могут приводить к таким осложнениям, как амавроз (2%), диплопия (41%), энтофтальм (12%) [17].

При переломах медиальной стенки глазницы возможно смещение отломков как в просвет глазницы со сдавливанием глазного яблока, так и в полость носа, решетчатого лабиринта [25, 36].

На этапе выполнения репозиции костный фрагмент, связанный с медиальной канальной связкой, необходимо вернуть в исходное правильное положение и фиксировать. Если невозможно выделить данный фрагмент, либо он чрезвычайно мал для фиксации, необходимо выполнять трансназальную кантопексию [3, 37, 38].

Посттравматические деформации костей назотмоидального комплекса могут сопровождаться еще одним неприятным осложнением — развитием хронического посттравматического дакриоцистита [39]. Своевременная диагностика и проведение мероприятий, предотвращающих нарушение оттока слезы, позволяют избежать развития серьезных осложнений (флегмона слезного мешка, менингит, тромбоз кавернозного синуса, септические процессы).

Методы диагностического обследования

пациентов с посттравматическими дефектами и деформациями глазницы

Рентгенография

Для определения объема и характера повреждений костей лицевого отдела черепа первым этапом обследования является выполнение клинического обследования пациентов, которое позволяет составить лишь ориентировочное представление [40, 41].

Диагностику повреждений костей челюстно-лицевой области традиционно начинают с выполнения рентгенографии [42, 43].

Рентгенография помогает выявлять переломы костей лицевого отдела черепа, неправильное положение костных отломков, деформацию лицевого скелета, инородные тела, однако проведение данного исследования в полном объеме может быть затруднено из-за тяжелого состояния пациентов [44].

К недостаткам рентгенологического исследования можно отнести: невозможность оценить состояние мягких тканей челюстно-лицевой области, хрящевых и соединительнотканых структур, а также направление линии перелома, что затрудняет оценку характера и объема травмы [40, 41].

По рентгенограмме сложно оценить степень повреждение нижней и внутренней стенок орбиты, так как на данные анатомические структуры проецируется изображение других костей лицевого скелета и основания черепа [6, 45].

Компьютерная томография

Внедрение в широкую практику компьютерной томографии (КТ) сделало лучевую диагностику травм черепа более информативной [41, 46]. КТ позволяет визуализировать и оценить состояние костных структур лицевого отдела черепа, глазных яблок (контуры, расположение), зрительных нервов (локали-

зацию, диаметр), параорбитальной клетчатки, глазодвигательных мышц, а также оценить мягкотканые изменения (отек, подкожную эмфизему, гематомы, кровоизлияния), установить локализацию границ деструкции и воспалительных изменений, определить точную локализацию инородных тел по отношению к структурам орбиты и их взаимоотношение с оболочками глазного яблока [43, 47].

Программное обеспечение компьютерных томографов позволяет на основе полученных данных выполнять построение 3D-реформаций, что дает возможность более наглядно оценить характер и объем травмы [48].

В послеоперационном периоде КТ-исследования помогают оценить эффективность выполненной хирургической реконструкции. Так, в работе, посвященной одномоментному устранению посттравматических дефектов и деформаций скулоносоглазничного комплекса, эффективность выполненной операции авторы оценивали по измерениям вертикальных, горизонтальных размеров и площади глазничного кольца на здоровой и поврежденной стороне [3].

В работах зарубежных авторов описаны методики оценки эффективности реконструктивных операций по измерению объема орбиты на здоровой и поврежденной стороне [49].

Магнитно-резонансная томография

МРТ обладает высокой эффективностью при исследовании больных с посттравматическими дефектами и деформациями глазницы. МРТ-исследования при травмах глазницы помогают выявить наличие ретробульбарных, поднадкостничных гематом и эмфизем, позволяют оценить изменения толщины или повреждения зрительного нерва (гематомы оболочек зрительного нерва) и глазодвигательных мышц [50].

Основные достоинства МРТ — это отсутствие лучевой нагрузки, по сравнению с КТ, низкая инвазивность метода, что позволяет выполнять МРТ-исследования многократно при динамическом наблюдении больных с повреждениями скуло-орбитального комплекса независимо от сроков с момента травмы, а также возможность выявлять травматическую патологию содержимого глазницы и головного мозга. Необходимость использования МРТ при травматических повреждениях скуло-орбитального комплекса оправдана, так как ранняя диагностика и непосредственное начало лечения способствуют успешному восстановлению зрения при не прямой травматической оптической нейропатии. При переломах верхней и медиальной стенок орбиты МР-ангиография позволяет диагностировать каротидно-кавернозные соустья, аневризмы и стенозы [51].

Таким образом, на сегодняшний день КТ и МРТ являются ведущими методиками диагностики посттравматических повреждений глазницы.

Показания и тактика хирургического лечения посттравматических дефектов и деформаций глазницы

Наличие клинически значимой диплопии, нарушающей трудоспособность больного, энофтальм более 2 мм, гипофтальм, нарушение подвижности глазного яблока, переломы стенок глазницы со смещением фрагментов, подтвержденные рентгенологически, признаки ущемления параорбитальной клетчатки и экстраокулярных мышц в линии перелома, являются показаниями к хирургическому лечению [11, 52].

Основной задачей в хирургии посттравматических дефектов и деформаций глазницы при наличии энофтальма и диплопии является восстановление анатомической целостности и утраченных функций глаза [53].

L. Hakelius и B. Ponten в 1973 году представили результаты лечения 392 пациентов с переломами средней зоны лица, из которых у 69 отмечалось наличие диплопии. Из 69 пациентов 42 прооперированы в течение 2 недель с момента получения травмы, 27 — в позднем посттравматическом периоде. По результатам данного исследования в первой группе пациентов в 82 % случаев диплопия полностью устранена, во второй группе диплопия устранена в 44 % случаев. Авторы исследования пришли к выводу о необходимости раннего лечения посттравматических повреждений глазницы, так как это повышает функциональный результат [54].

С. А. Еолчиян и соавт. в своей работе, посвященной реконструктивной хирургии краниоорбитальных повреждений, представили опыт лечения 374 пациентов, прооперированных с 1998 по 2010 гг. Авторы придерживались принципа одномоментной реконструкции травматических повреждений скуло-орбитального комплекса как в период острой травмы при отсутствии жизнеугрожающих состояний, так и в период сформированных ПТД. Авторы сделали вывод, что не устраненные в остром периоде краниоорбитальные деформации сложно поддаются коррекции при вторичных вмешательствах в отдаленном периоде из-за наступления лизиса краев перелома, его неправильного сращения и развивающихся рубцово-атрофических изменений мягких тканей [27].

Ранняя хирургическая активность при реконструкции орбиты повышает эффективность лечения, улучшает функциональные и косметические результаты [1, 55].

Выполнение реконструктивной операции в ранние сроки после травмы с целью репозиции глазного яблока приводит к коррекции хода зрительного нерва и нормализации его кровообращения и функций, что способствует сохранению остроты зрения и расширению полей зрения [56].

При тяжелом состоянии пациента, не позволяющем выполнить реконструктивные операции в первые две недели после травмы, трудно рассчитывать на удовлетворительные косметический и функциональный исходы [57].

Рубцовые изменения параорбитальной клетчатки и экстраокулярных мышц, возникающие в отдаленном посттравматическом периоде, ограничивают возможность полного их освобождения из линии перелома, что влияет на конечный функциональный и эстетический результат [58].

Выполнение реконструктивных операций после формирования стойкой деформации глазницы, как правило, сопровождается остеотомией, что приводит к неизбежной потере костной ткани и атрофии мягкотканного компонента [59].

Материалы для реконструкции

В качестве материалов для закрытия посттравматических дефектов глазницы используются: аллопластический материал (лиофилизированная кость, «Аллоплант»), материалы небиологического происхождения (титан, углерод, гидроксипатит, пористый полиэтилен, гидрогель в сочетании с перфорированными титановыми пластинами, силикон, тефлон) и аутопластический материал (трансплантаты со свода черепа, ребра, гребня подвздошной кости, ветви нижней челюсти) [60–63].

Аутотрансплантаты

В эпоху становления реконструктивной черепно-лицевой хирургии сообщения по поводу хирургической реконструкции дефектов и деформаций скуловой кости носили единичный характер. В 1931 г. J. Jousereh описал опыт использования реберного хряща и фрагмента большеберцовой кости при устранении дефектов верхней челюсти [64].

В 1961 г. J. M. Converse и P. Smith также сообщили об использовании костных аутотрансплантатов с целью восстановления нормальной анатомии глазницы у пациентов с энтофтальмом [18–20].

P. Tessier в 1971 г. использовал костные трансплантаты для замещения дефектов глазницы, возникавших во время хирургического лечения деформаций лица, вызванных различными видами краниостенозов (синдром Крузона и Аперта) [65].

J. L. Laskin, D. M. Edwards для закрытия костного дефекта при одномоментной реконструкции перелома скуло-орбитального комплекса использовали костный трансплантат с нижней челюсти [66].

В. А. Бельченко, В. П. Ипполитов описали опыт лечения больных с посттравматическими дефектами и деформациями костей скуло-орбитального комплекса с использованием ауто-трансплантатов свода черепа [1].

Основными достоинствами использования аутотрансплантатов являются минимальный риск возникновения воспалительных процессов и отторжения, а также возможность использования их при сообщении глазницы со слизистой верхнечелюстной пазухи [1, 9, 67].

К недостаткам использования аутотрансплантатов относятся: склонность к резорбции, создание дополнительного операционной травмы при заборе, увеличение времени операции, трудность моделировки трансплантата [28, 67].

По данным А. С. Караяна и Е. С. Кудиновой, спустя два года после операции частота резорбции трансплантата, взятого с ветви челюсти, составляет 20%, с гребня подвздошной кости — 47,4% и с теменной кости — 21,3% [3, 68].

Алло-трансплантаты

Аллогенные костные материалы изготавливаются из человеческой трупной кости посредством удаления живых клеток и получения минерализованной лиофилизированной кости [69].

Основными достоинствами данного материала авторы считают создание трансплантата необходимого размера, возможность его моделировки и отсутствие дополнительного доступа для забора трансплантата [70, 71].

В 1960 г. Б. Д. Кабаков в нашей стране первым использовал лиофилизированную аллокость для пластики огнестрельных дефектов нижней челюсти. На основании экспериментального материала автор пришел к выводу, что такой трансплантат не пригоден для остеопластики сквозных дефектов нижней челюсти диаметром более 3 см, так как происходит его лизирование [69, 72].

Э. Р. Мулдашев для пластики дефекта дна орбиты и восстановления контуров мягких тканей периорбитальной области использовал аллогенный соединительнотканый биоматериал “Аллоплант” [73, 74]. К недостаткам использования алло-трансплантатов относятся: высокая вероятность рассасывания материала, инфицирования и отторжения [75]. На процесс резорбции алломатериала влияет целый ряд факторов: характер дефекта, способ консервации, степень размельчения [76, 77].

В 80-х годах XX века были зарегистрированы случаи заражения больных болезнью Крейтцфельда–Якоба, ВИЧ и гепатитом С при использовании алло-трансплантатов. Установлено, что

даже при тщательном обследовании, предстерилизационной и стерилизационной обработке костного алло-трансплантата риск передачи ВИЧ составляет 1:1–1,6 млн [78].

Материалы небиологического происхождения

На сегодняшний день в реконструктивной хирургии посттравматических дефектов и деформаций скуло-орбитального комплекса также активно используются материалы небиологического происхождения [79, 80].

J. Polley и S. Ringler в своей работе описали 20-летний опыт использования тefлонового материала. За время работы в результате возникновения острой воспалительной реакции отмечен один случай удаления тefлонового имплантата [81].

В зарубежной и отечественной литературе представлено много работ, посвященных использованию имплантатов из силикона для замещения костных дефектов глазницы [82].

Л. А. Бруслова и В. П. Ипполитов (1984) предложили использование скульптурно-моделированного силиконового имплантата для пластики дна глазницы на основе гипсовых слепков [60, 83].

В литературе описаны осложнения, возникающие при использовании силиконовых имплантатов в виде их смещения в верхнечелюстную пазуху, инфицирования, абсцесса орбиты [84, 85]. По мнению многих авторов, необходимо отказаться от использования силиконового имплантата в случаях даже незначительного сообщения с верхнечелюстной пазухой [1, 60, 86].

Реоперации по поводу устранения диплопии при использовании силиконовых имплантатов оказываются необходимы в 38% случаев [1]. К поздним осложнениям при использовании силиконовых имплантатов относят отек нижнего века, миграцию имплантата, дистопию глазного яблока, возникновение дакриоцистита [84, 87].

Таким образом, использовать силиконовые имплантаты необходимо при строго определенных условиях: отсутствие воспаления в зоне планируемой установки имплантата, отсутствие прямого контакта со слизистой верхнечелюстной и лобной пазух. Однако соблюдение данных требований в периоды острой травмы и формирующихся деформаций не всегда возможно, что в свою очередь ограничивает использование силиконовых имплантатов.

А. Каллахан в 1963 г. своей работе описал опыт использования сетки из нержавеющей стали, тантала и танталовой фольги для лечения перелома глазницы [88].

В настоящее время для пластики костных дефектов и фиксации репонированных костных отломков используются титановые сетки и титановые микро- и минипластины, которые сочетают в себе биоинертность, механическую прочность, пластичность, коррозионную устойчивость, немагнитность, нетоксичность [89].

Основным преимуществом титана является его защищенность стабильным слоем диоксида титана, который образуется в результате контакта с воздухом, что обеспечивает его коррозионную устойчивость в человеческом организме. Вследствие пористой структуры титана при прямом контакте титанового имплантата с костью происходит его костная интеграция, что обеспечивает прочность фиксации и устойчивость к механическим нагрузкам [90].

Для контурной пластики орбиты и для замещения обширных костных дефектов широкое использование получили титановые перфорированные пластины [91, 92].

Ю. А. Медведев в своих работах описывает опыт использования сеток и скоб из никелида титана при травмах скуло-орбитального комплекса. Основной особенностью данного материала является эффект памяти формы, в результате чего обеспечивается жесткая фиксация костных фрагментов [93].

4. Бернадский Ю. И. Травматология и восстановительная хирургия черепно-лицевой области. М.: Медицинская литература, 2000.
5. Ипполитов В. П. Посттравматические деформации средней зоны лица. Дисс. докт. мед. наук. М., 1986. 362 с.
6. Бельченко В. А. Клиника, диагностика и лечение больных с посттравматическими деформациями носоглазничной области с повреждением слезотводящих путей. Дисс. канд. мед. наук. М., 1988. 154 с.
7. Богатов В. В., Голиков Д. И., Заметин К. К., Выборнов В. В. Переломы скулоорбитального комплекса. Труды VI съезда Стоматологической Ассоциации России. Москва, 11–14 сентября 2000 г. М., 2000. С. 297–298.
8. Гундорова Р. А. и др. Ранения глаз резиновыми пулями. Клиническая офтальмология. 2008;9(3):98–101.
9. Еолциян С. А., Потапов А. А., Ван Дамм Ф. А. и др. Краниофациальная травма. Клиническое руководство по черепно-мозговой травме. Под ред. А. Н. Коновалова и др. М., 2002;3:313–364.
10. Даниличев В. Ф. Современная офтальмология: рук-во для врачей / под ред. В. Ф. Даниличева. СПб.: Питер, 2000. 672 с.
11. Катаев М. Г., Еолциян С. А., Тишкова А. П. Диагностика и тактика лечения при переломах орбиты. Вестник офтальмологии. 2006;1:26–32.
12. Govsa F., Celik S., Ozer M. A. Orbital restoration surgery in the zygomaticotemporal and zygomaticofacial nerves and important anatomic landmarks. J. Craniofac. Surg. 2009;20(2):540–544.
13. Груша О. В., Кугоева Е. Э. Комплексное лечение функциональных нарушений при травмах орбиты. Заболевания орбиты. М., 1989. 127–129 с.
14. Груша О. В., Луцевич Е. Э., Груша Я. О. Принципы лечения травматических деформаций орбиты в позднем периоде (40-летний опыт). Вестник офтальмологии. 2003;4:31–33.
15. Lahbabi M., Lockhart R., Fleuridas G. et al. Post-traumatic enophthalmos. Physiopathologic considerations and current therapeutics. Rev. Stomatol. Chir. Maxillofac. 1999;100(4):165–174.
16. Hwang K. Lateral rectus muscle injury, orbital fracture, mouth locking, and facial palsy resulting from reduction malarplasty. J. Craniofac. Surg. 2011;22(1):151–154.
17. Manson P. N., Ruas E. J., Hiff N. T. Deep orbital reconstruction for correction of posttraumatic enophthalmos. Clin. Plast. Surg. 1987;14:113.
18. Converse J. M., Smith P. Enophthalmos and diplopia in fractures of orbital floor. Br. J. Plast. Surg. 1957;9:265–270.
19. Converse J. M., Smith P. On the treatment of blow-out fractures of the orbit. Plast. Reconstr. Surg. 1978;62(1):1000–1004.
20. Wolfe S. A. Footprints of the Globe: A Practical Look at the Mechanism of Orbital Blowout Fractures, with a Revisit to the Work of Raymond Pfeiffer. Plast. Reconstr. Surg. 1999;103:1317–1319.
21. Dongmei He, Zhengkang Li, Wodong Shi et al. Orbitozygomatic Fractures With Enophthalmos: Analysis of 64 Cases Treated Late. J. Oral Maxillofac. Surg. 2012;70(3):562–576.
22. Puttman A., Stevens F., Urist M. Nonsurgical management of blow-out fractures of the orbital floor. Am. J. Ophthalmol. 1974;72(7):232–239.
23. Аветисов Э. С. Содружественное косоглазие. М., 1977. 312 с.
24. Worthington J. P. Isolated posterior orbital floor fractures, diplopia and oculocardiac reflexes: a 10-year review. Br. J. Oral Maxillofac. Surg. 2010;48(2):127–130.
25. Slupchynskij O. S., Berkower A. S., Byrne D. W. et al. Association of skull base and facial fractures. Laryngoscope. 1992;102(11):1247–1250.
26. Donahue D. J., Smith K., Church E., Chadduck W. M. Intracranial neurological injuries associated with orbital fracture. Pediatr. Neurosurg. 1997;26(5).
27. Еолциян С. А. и др. Реконструктивная хирургия краниоорбитальных повреждений. Вопросы нейрохирургии. 2011;2:25–40.
28. Бельченко В. А. Специализированная помощь больным с травмой орбиты. Материалы VII Московской научно-практической нейроофтальмологической конференции “Актуальные вопросы нейроофтальмологии”. М., 2003. С. 12–17.
29. Bell R. B., Chen J. Frontobasilar fractures: contemporary management. Atlas Oral Maxillofac Surg Clin North Am. 2010;18(2):181–196.
30. Bagheri S. C., Dierks E. J., Kademani D. et al. Application of a facial injury severity scale in craniomaxillofacial trauma. J. Oral Maxillofac. Surg. 2006;64(3):408–414.
31. Данилевич М. О. Хирургическое лечение больных с краниофациальными повреждениями: Автореф. дис... канд. мед. наук. СПб., 1996. 108 с.
32. Еолциян С. А. и др. Современные подходы к хирургическому лечению краниоорбитальных повреждений. Вестник офтальмологии. 2006;9–13.
33. Manolidis S., Weeks B. H., Kirby M. et al. Classification and surgical management of orbital fractures: experience with 111 orbital reconstructions. J. Craniofac. Surg. 2002;13.
34. Cruse C. W., Blevins P. K., Luce E. A. Naso-ethmoid-orbital fractures. J. Trauma. 1980;20:551–556.
35. Wu W., Jing W., Selva D., Cannon P. S., Tu Y. et al. Endoscopic Transcaruncular Repair of Large Medial Orbital Wall Fractures Near the Orbital Apex. Ophthalmology. 2013;120(2):404–409.
36. Raveh J., Redli M., Markwalder T. M. Operative management of 194 cases of combined maxillofacial-frontobasal fractures: principles and surgical modifications. J. Oral. Maxillofac. Surg. 1984;42(9):555–564.
37. Sargent L. A. Nasoethmoid orbital fractures: diagnosis and treatment. Plast. Reconstr. Surg. 2007;120(7):16–31.
38. Young P. A., Rice D. H. Management of a type II nasoethmoid orbital fracture and near-penetration of the intracranial cavity with transnasal canthorhexy. Ear. Nose. Throat J. 2007;86(6):344–347.
39. Давыдов Д. В., Манакина А. Ю., Стебунов В. Э. Хронический посттравматический дакриоцистит у пациентов с посттравматическими деформациями средней зоны лица: особенности диагностики. М.: Бионика Медиа. 2013:47–49.
40. Черемисин В. М., Ищенко Б. И. Неотложная лучевая диагностика механических повреждений: Руководство для врачей. 2003. С. 448.
41. Лежнев Д. А. Лучевая диагностика травматических повреждений челюстно-лицевой области. Автореф. дисс. докт. мед. наук. МГМСУ. 2008. 15 с.
42. Александров Н. М., Аржанцев П. З., Агроскина А. П. и др. Травмы челюстно-лицевой области. М.: Медицина, 1986. 447 с.
43. Васильев А. Ю., Лежнев Д. А. Лучевая диагностика повреждений челюстно-лицевой области. М., ГЭОТАР-Медиа. 2010. 84 с.
44. Ипполитов В. П., Рабухина Н. А., Колескина С. С. Сравнительная клиничко-рентгенологическая оценка методов остеосинтеза при лечении больных с посттравматическими дефектами и деформациями костей верхней и средней зон лица. Стоматология. 2003;1:23–26.
45. Кугоева Е. Э. Компьютерная томография при травматических повреждениях орбиты и заболевания зрительного нерва: Дисс. канд. мед. наук. М., 1985. 177 с.
46. Pinto A., Brunese L., Daniele S., Faggian A. et al. Role of Computed Tomography in the Assessment of Intraorbital Foreign Bodies. Seminars in Ultrasound, CT and MRI. 2012;33(5):392–395.
47. Weyer N., Metzger M. C., Schulze D. et al. Fractures of the orbit — Evaluation of fracture localisation by computer tomography and cone beam tomography. Intern. J. Oral and Maxillofac. Surg. 2005;34:16–17.
48. Ploder O., Klug C., Voracek M. et al. Evaluation of computer-based area and volume measurement from coronal computed tomography scans in isolated blowout fractures of the orbital floor. J. Oral Maxillofac. Surg. 2002;60(11):1267–1272.

49. Markiewicz M.R., Dierksa E.J., Bell R.B. Does intraoperative navigation restore orbital dimensions in traumatic and post-ablative defects? *J. Cranio-Maxillofac. Surg.* 2012;40 (2):142–148.
50. Pautke C., Hoelzle F., Hohlweg-Majert B. et al. MRI as primary imaging modality for pediatric orbital trauma. *J. Cranio-Maxillofac. Surg.* 2008;36:85–87.
51. Lin K.Y., Ngai P., Echegoyen J.C., Tao J.P. Imaging in orbital trauma. *Saudi J Ophthalmology.* 2012;26 (4):427–432.
52. Burnstine M.A. Clinical recommendations for repair of isolated orbital floor fractures; an evidence-based analysis. *Ophthalmology.* 2002;109 (7):1207–1210.
53. Ellis E. *Orbital Trauma. Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America.* 2012;24 (4):629–648.
54. Hakelius L., Ponten B. Results of immediate and delayed surgical treatment of facial fractures with diplopia. *J. Maxillofacial Surgery.* 1973;1:150–154.
55. Ипполитов В. П., Вайнштейн Е. С., Шеина А. И. и др. Хирургическая коррекция офтальмологических осложнений у больных с травматическими деформациями скулоорбитальной области. *Вестник офтальмологии.* 1983;6:30–33.
56. Копылова Н. Е. Композитные гидрогелевые имплантаты в реконструктивно-пластической хирургии орбиты: Дисс. канд. мед. наук. М., 2005. 125 с.
57. Becelli R., Renzi G., Perugini M., Iannetti G. Craniofacial traumas: immediate and delayed treatment. *J. Craniofac Surg.* 2000;11 (3):265–269.
58. Кудинова Е. С. Оптимальные доступы при посттравматических деформациях и дефектах скулонослезничного комплекса. Дисс. ... докт. мед. наук. М., 2006. 204 с.
59. Karayan A.S., Kudina E.S., Bezrukov V.M. et al. Algorithm of the surgical treatment of posttraumatic midface deformities. *J. Cranio Maxillofac. Surg.* 2004;32 (1):106–107.
60. Брусова Л. А. Восстановительные операции на лице с применением силиконовых композиций. Дисс. докт. мед. наук. М., 1996.
61. Лазаренко В. И., Пац Л. И. Аллопластика формализованным донорским материалом в реконструктивной хирургии орбиты. *Глазное протезирование и пластическая хирургия в области орбиты: Сборник науч. трудов.* М., 1987. С. 101–103.
62. Mauriello J.A. Jr. Inferior rectus muscle entrapped by Teflon implant after orbital floor fracture repair. *Ophthalm. Plast. Reconstr. Surg.* 1990;6 (3):218–220.
63. Давыдов Д. В. Использование углеродных имплантатов для лечения травматической отслойки сетчатки: Дисс. канд. мед. наук. М., 2000. 113 с.
64. Joseph J. *Rhinoplasty and Facial Plastic Surgery. German Edition Curt Kabitzsch.* 1931:659–664.
65. Tessier P. The definitive plastic surgical treatment of severe facial deformities of craniofacial dysostosis. *Plast. Reconstr. Surg.* 1971;54 (5):419–434.
66. Laskin J.L., Edwards D.M. Immediate reconstruction of an orbital complex fracture with autogenous mandibular bone. *J. Oral Surg.* 1977;35 (9):749–751.
67. Goldberg R.A., Garbutt M., Shorr N. Oculoplastic uses of cranial bone grafts. *Ophthalmic Surg.* 1993;24 (3):190–196.
68. Караян А. С., Кудинова и др. Применение расщепленных нижнечелюстных аутотрансплантатов для реконструкции стенок глазницы. *Стоматология.* 2010;3:37–40.
69. Швырков М. Б., Буренков Г. И., Деменков В. Р. Огнестрельные ранения лица, ЛОР-органов и шеи. Руководство для врачей М.: Медицина. 2001. 400 с.
70. Вериге Е. Н., Кирюхина С. И., Вальский В. В. Хирургическая коррекция дефектов нижней стенки орбиты. Актуальные проблемы офтальмологии: Тез. докл. научно-практич. конф. посв. юбилею Зайковой М. В. Ижевск. 1995:125–127.
71. Сидоренко Е. И., Горбунова Е. Д., Лекишвили М. В. и др. Применение деминерализованных костных аллоимплантатов при пластике орбиты у детей с переломами её нижней стенки // Актуальные вопросы нейроофтальмологии: Материалы 7-й Московской научно-практ. нейроофтальмологической конф. М., 2003. С. 33–35.
72. Кабаков Б. Д., Малышев В. А. Переломы челюстей. М.: Медицина. 1981. 176 с.
73. Мулдашева И. Э., Султанов Р. З., Салихов А. Ю. Опыт использования биоматериала Аллоплант в хирургическом лечении посттравматических гипопальма и энтопальма // В сб. трудов Вестник Оренбургского государственного университета, спец. Выпуск "Новые технологии микрохирургии глаза". Оренбург. 2004:122–124.
74. Мулдашев Э. Р. Теоретические и прикладные аспекты создания аллотрансплантатов серии "Аллоплант" для пластической хирургии лица: Автореф. дисс. докт. мед. наук. СПб., 1994. 40 с.
75. Wolfe S.A. Application of craniofacial surgical precepts in orbital reconstruction following trauma and tumor removal. *J. Maxillofac. Surg.* 1982;10:212:223.
76. Кабаков Б. Д., Черныш В. Ф. Трансплантация гомохряща в челюстно-лицевой хирургии. Вопросы практической хирургии. Сб. трудов. Оренбург. 1976:126–129.
77. Салихов А. Ю. Первичная пластика биоматериалами Аллоплант в офтальмоонкологии Дисс. докт. мед. наук. Уфа. 2004;253 с.
78. Bairo F. Biomaterials and implants for orbital floor repair. *Acta Biomaterialia.* 2011;7 (9):3248–3266.
79. Meyer R.A., Gehrig J.D., Funk E.C., Beder O.E. Restoring facial contour with implanted silicone rubber: Report of two cases. *Oral Surg., Oral Medicine, Oral Pathology.* 1967;24 (5):598–603.
80. Yazici B., Akova B., Sanli O. Complications of Primary Placement of Motility Post in Porous Polyethylene Implants During Enucleation. *Am. J. Ophthalmology.* 2007;143 (5):828–834.
81. Polley J.W., Ringler S.L. The use of Teflon in orbital floor reconstruction following blunt facial trauma: a 20-year experience. *Plast. Reconstr. Surg.* 1987;79 (1):39–43.
82. Nitsche T., Yousefpour A., Bainton R. Chronic orbital infection caused by migration of an orbital Silastic implant. *Int. J. Oral and Maxillofac. Surg.* 2008;37 (1):90–92.
83. Ипполитов В. П., Хелминская Н. М., Бондаренко О. В. Реабилитация больных с посттравматическими деформациями средней зоны лица. Труды VI съезда Стомат. Асс. России. М., 2000. С. 303–304.
84. Mauriello J.A., Antonacci R., Mostafavi R. Hinged silicone covered metallic implant for repair of large fractures of the internal orbital skeleton. *Ophthalmic Plast. Reconstr. Surg.* 1995;11 (1):59–65.
85. Laxenaire A., Levy J., Blanchard P. et al. Silastic implants and reconstruction of the orbital floor: review of twenty year's experience. *Ann. Chir. Plast. Esthet.* 1996;41 (6):631–638.
86. Аммар Али Ахмед Табет. Коррекция остаточных посттравматических деформаций периорбитальной тканей индивидуальными силиконовыми имплантатами. Автореф. дисс. канд. мед. наук. Нижний Новгород, 2011.
87. Davis R.M. Late orbital implant migration. *Ann. Ophthalmol.* 1986;18 (6):223–224.
88. Каллахан А. Хирургия глазных болезней. М.: Медицина, 1963.
89. Миргазизов М. З., Гюнтер В. Э., Итин В. И. и др. Сверхэластичные имплантаты и конструкции из сплавов с памятью формы в стоматологии. М., 1993.
90. Acero J., Calderon J., Salmeron J. et al. The behaviour of titanium as a biomaterial: microscopy study of plates and surrounding tissues in facial osteosynthesis. *J. Maxillofac. Surg.* 1999;27:117–123.
91. Schon R., Metzger M.C., Zizelmann C. et al. Individually preformed titanium mesh implants for a true-to-original repair of orbital fractures. *Int. J. of Oral and Maxillofac. Surg.* 2006;35 (11):990–995.

92. Mustafa S. F., Evans P. L., Bocca A. et al. Customized titanium reconstruction of post-traumatic orbital wall defects: a review of 22 cases. *Int. J. Oral and Maxillofac. Surg.* 2011;40 (12):1357–1362.
93. Медведев Ю. А., Хоанг Т. А., Лобков А. А. Хирургическое лечение переломов скулоглазничного комплекса с применением конструкции из никелида титана. *Стоматология.* 2010;1:43–46.
94. Yaremchuk M. J. Chapter 86 — Augmentation of the Facial Skeleton. *Plastic Surgery Secrets Plus (Second Edition).* 2010:564–567.
95. Kozakiewicz M., Elgalal M., Walkowiak B. et al. Technical concept of patient-specific, ultrahigh molecular weight polyethylene orbital wall implant. *J. Cranio-Maxillofac. Surg.* 2013;41 (4):282–290.
96. Rubin P. A., Bilyk J. R., Shore J. W. Orbital reconstruction using porous polyethylene sheets. *Ophthalmology.* 1994;101 (10):1697–1708.
97. Yaremchuk M. J. Facial skeletal reconstruction using porous polyethylene implants. *Plastic and Reconstructive Surg.* 2003;111 (6):1818–27.
98. Ruedi T. P., Murphy W. M. *AO Principles of Fracture Management.* Thieme. 2000:860.
99. Швырков М. Б., Афанасьев В. В., Стародубцев В. С. Неогнестрельные переломы челюстей. М., 1999. 334 с.
100. Phillips J. H. Principles in compression osteosynthesis. Rigid fixation of the craniomaxillofacial skeleton (eds. Yaremchuk M. J., Gruss J. S., Manson P. N.). Butterworth-Heinemann. Boston. 1992:7.
101. Movassaghi K., Ver Halen J., Ganchi P. et al. Cranioplasty with subcutaneously preserved autologous bone grafts. *Plast Reconstr Surg.* 2006;117 (1):202–206.
102. Rosenberg A., Gratz K. W., Sailer H. F. Should titanium miniplates be removed after bone healing is complete? *Int. J. Oral and Maxillofac. Surg.* 1993;22 (3):185–188.
103. Sugara A. W., Kurlakosea M., Walshawa N. D. Titanium mesh in orbital wall reconstruction. *Int. J. Oral and Maxillofac. Surg.* 1992;21 (3):140–144.
104. Алавердов В. П. Применение конструкций из биорезорбируемых материалов для фиксации костных фрагментов в челюстно-лицевой хирургии. Автореф. дисс. канд. мед. наук, 2005.
105. Turvey T. A., Proffit W. P., Phillips C. Biodegradable fixation for craniomaxillofacial surgery: a 10-year experience involving 761 operations and 745 patients. Original Research Article *Int. J. of Oral and Maxillofac. Surg.* 2011;40 (3):244–249.
106. Bos R. R. M., Rozema F. R., Boering G. Resorbable poly (L-lactide) plates and screws for the fixation of unstable zygomatic fractures. *J. Oralmaxillofac. Surg.* 1987;45:751–753.
107. Bill J. S., Reuther J. F., Dittmann W. et al. Stereolithography in oral and maxillofacial operation planning. *Int. J. Oral and Maxillofac. Surg.* 1995; 24 (1):98–103.
108. Стучилов В. А., Никитин А. А., Евсеев А. В., Герасименко М. Ю. и др. Метод лазерной стереолитографии при хирургическом лечении травм средней зоны лица. *Клиническая стоматология.* 2001;3:24–28.
109. Давыдов Д. В., Решетов И. В., Копылова Н. Е. и др. Стереолитографическое моделирование при устранении деформаций орбиты различной этиологии. *Офтальмохирургия.* 2004;1.
110. Левченко О. В., А. З. Шалумов и др. Использование безрамной навигации для пластического устранения костных дефектов лобно-глазничной локализации. *Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии.* 2011;3:30–36.
111. Левченко О. В., Шалумов А. З., Крылов В. В. Пластика дефектов лобно-глазничной локализации с использованием безрамной навигации. *Нейрохирургия: науч. — практ. журнал.* 2010;3:30–35.
112. Левченко О. В., А. З. Шалумов, Крылов В. В. Использование безрамной навигации для пластического устранения костных дефектов лобно-глазничной локализации. *Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии.* 2011;3:30–36.

ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ

«РОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ АКАДЕМИЯ ГОЛОСА»

при поддержке:

Министерства культуры РФ

Академического ансамбля песни и пляски Российской Армии имени А. В. Александровна

приглашает вас принять участие в наших ключевых мероприятиях

IV Международный междисциплинарный конгресс «ГОЛОС»

Дата проведения: 16–21 сентября 2013 года.

Место проведения: Академический ансамбль песни и пляски Российской Армии имени А. В. Александрова.

Адрес: Москва, Земледельческий переулок, дом 20.

III Международном конкурсе вокальных и речевых педагогов

Подробности на сайте www.voiceacademy.ru.

Наши контакты:

E-mail: foncentr@mail.ru

Телефон: 8 (495) 726-97-60

По всем вопросам обращаться к управляющему делами Российской общественной академии голоса

Хаустову Ивану Николаевичу по тел.: 8 (965) 101-86-99.

medical institutions (30 patients, 11%). Among patients with primary epithelial tumors the majority (58,1%) had locally advanced process (T4); 63 patients had non-epithelial mostly relapsed tumors approved T2. The most important tactical moment in facial skull reconstruction is making the choice between single-step and double-step operation (postponed plastics after previous tumor removal). Our experience demonstrates that the main factor which may influence this choice is tumor characteristics. Localized tumor reduced after radiotherapy or chemotherapy, without regional lymphnodes affection is the subject to single-step surgery. This can be a basis for successful further rehabilitation achievement. Reconstructive surgery development and experience gain changed the conception of bone transplant role for dental prosthesis. Reconstruction goals evolution may be presented as a sequence of steps. On the first stage of reconstructive microsurgery development the main aims were: mandible integrity restoring, face symmetry achievement, dental prosthesis with their fixation to the healthy part of bone (cosmetic aim), arch bar prosthesis without maxilla defect filling. Second stage pursued the following aims: mandible restoring with the use of tubular bone, transplant contour modeling by multiple osteotomy, maxilla defect cover with any fascial or dermal flap in order to separate cavities. Third stage considered the following: choosing of tissues for plastics on the base of preoperative modeling and planning data, bone reconstruction (taking into account capabilities of dental prosthesis on the base of implantation technologies and ensemble prosthesis, final results achievement by combination of natural and artificial plastic materials. This approach seems to be universal for all facial bony anatomy reconstruction. Its most important part is the defining of bone transplant main function as a bearer for implants but not only as a material for contour plastics. Patient's appearance can be restored by using of various materials and methods (synthetic prosthetic devices, lipofilling, etc.)

Key words: microsurgical face reconstruction.

Актуальность

При лечении опухолей органов головы и шеи часто возникает необходимость резекции костных тканей. Лучевая терапия в дозах, превышающих 60 Грей, нередко провоцирует развитие радионекроза костей лицевого скелета. Основной задачей реконструкции лицевого скелета является восстановление опорных структур, особенно нижней и верхней челюсти, от функции которых зависит способность к обработке пищи в ротовой полости, речеобразование и, конечно, внешний облик пациентов [1].

В связи с этим в настоящее время для реконструкции нижней челюсти нет альтернативы микрохирургической аутотрансплантации костного фрагмента. В качестве кандидатов донорских структур для реконструкции лицевого скелета рассматривают малоберцовую кость, ость подвздошной кости, ребра с 5-го по 9-е, латеральную ость лопатки. В редких случаях для реконструкции малых дефектов — расщепленный диафиз лучевой кости. Каждая из указанных костей-доноров имеет свои преимущества и недостатки [2]. Эти особенности должны обязательно учитываться при планировании реконструктивной операции. Развитие реконструктивной хирургии и накопление опыта изменили понимание роли и места костного трансплантата для дентального протезирования. Актуальным является поиск технологий комплексной реконструкции лицевого скелета.

Материал и методы

В нашей клинике накоплен опыт более 270 пациентов, которым была выполнена микрохирургическая реконструкция лицевого скелета. Анализ когорты этих больных показал, что первичные местнораспространенные опухоли и рецидивы составляют основную группу. Именно при такой распространенности возникает необходимость в выполнении расширенных операций с резекцией подлежащих костных структур: первичные опухоли — 116 больных (43%), рецидивы опухолей — 128 больных (46%). Меньшую группу составили пациенты с уже состоявшимися дефектами после ранее проведенного лечения в других учреждениях — 30 больных (11%). Среди первичных опухолей эпителиального генеза преобладали с символом T4 (58,1%), незепителиальные

опухоли встретились у 63 пациентов. В этой группе также преобладали опухоли с символом T2 или рецидивы.

Главным тактическим приемом в реконструкции лицевого скелета является выбор одномоментной или отсроченной пластики по отношению к этапу удаления опухоли. Наш опыт показывает, что главный фактор, который может повлиять на выбор одномоментной или отсроченной пластики, — это характеристика опухоли. Локализованный процесс опухоли, положительно отреагировавший на лучевую и лекарственную терапию, без поражения лимфатических узлов является показанием к одномоментной операции. Это закладывает основу высоких показателей реабилитации пациентов. Далее мы приводим клинические наблюдения, демонстрирующие эти подходы. Как правило, благоприятный онкологический прогноз позволяет реализовать задачи медицинской и функциональной реабилитации в относительно короткие сроки. При этом в процессе динамического наблюдения могут выявляться метастатические опухоли. Пример реконструкции нижней челюсти в состоянии продолженного онкологического лечения.

Клиническое наблюдение

Больной Б., 53 года. Диагноз — рак слизистой дна полости рта слева с распространением на ретромаллярное пространство III стадии T4N1M0. Комбинированное лечение (предоперационный курс ХЛТ вСОД 30 ГР + хирургическое лечение 08.2007). Морфология: П 5631–58/оп: инфильтративный рост плоскоклеточного ороговевающего рака II степени лечебного патоморфоза с очагами некроза, фиброза, обызвествления. Опухоль врастает в скелетные мышцы, удалена в пределах здоровых тканей. В подчелюстной железе и подчелюстном лимфоузле, мягких тканях угла челюсти — без опухолевого роста. В 5 лимфоузлах клетчатки верхней трети шеи элементов опухоли не обнаружено. Морфология: № Т 73161–78/ОП. Описание: макро: Клетчатка с участком скелетной мышцы размером 9х3 см, подчелюстной железой размером 5х3х2 см, мягко-эластичной, с очагами уплотнения d до 1,5 см, желтовато-белыми на разрезе, вне которых ткань железы дольчатая, серовато-желтая. Из клетчатки выделено 20 лузлов d 0,5–5 см,

Таблица 2 Анализ результатов реконструкции тканей лица в зависимости от типа пластического материала
Table 2. Facial reconstruction results analysis in terms of plastic material used

Тип дефекта <i>Defect type</i>	Результаты <i>Results</i>	
	Вариант лоскута <i>Flap type</i>	Функциональная реабилитация % <i>Functional rehabilitation</i>
В/челюсть <i>maxilla</i>	Подвздошный <i>Iliac</i>	81
Альвеолярный отросток верхней челюсти <i>Alveolar process of maxilla</i>	Лучевой кожно-фасциально-костный <i>fibular cutaneous-fascial-bony</i>	100
Альвеолярный отросток нижней челюсти <i>Alveolar process of mandible</i>	Малоберцовый <i>Fibular</i>	84
Комбинированный дефект нижней челюсти, полости рта и мягких тканей <i>Combined defect of mandible, oral cavity and soft tissues</i>	Реберно-мышечный комплекс <i>Rib-muscular complex</i>	69
Комбинированный дефект лицевого скелета, полости рта и глотки <i>Combined defect of facial skull, oral cavity and farynx</i>	Висцеральный + костно-мышечный <i>(step-by-step) Visceral + bony-muscular</i>	75



Рис. 6. Фото больной с гигантоклеточной опухолью верхней челюсти слева, опухоль деформирует лицо

Figure 6. Patient with giant cell tumor of left maxilla with face distortion

пластического устранения анатомических изъянов, которые ранее даже не рассматривались как показания к операции. Желание пациентки полностью ортотопически точно и симметрично восстановить ткани полости рта позволило выбрать в качестве пластического материала составной кожно-мышечно-костный аутоотрансплантат для устранения дефекта верхней челюсти большого объема.

Клиническое наблюдение

Больная Л., 22 года. Анамнез: год назад появилась припухлость левой щеки. При обращении к врачу был установлен диагноз: остеобластома, предложена операция, от которой больная категорически отказалась. Занялась самолечением — проводилась магнитно-резонансная терапия в течение года. За год опухоль увеличилась в размерах в 2 раза. Обратилась в МНИОИ им. П. А. Герцена (рис. 10). При поступлении: состояние удовлетворительное. Жалобы на опухолевое образование в области левой щеки. При осмотре: лицо ассиметрично за счет опухолевого образования верхней челюсти слева.



Рис. 7. КТ лицевого скелета больной гигантоклеточной опухолью верхней челюсти слева. Тень опухоли занимает большую часть лицевого скелета слева, разрушает стенку орбиты, обтурирует носовые ходы, распространяется на мягкие ткани лица

Figure 7. CT scan of a patient with giant cell tumor of left maxilla: tumor substitutes the biggest part of left face skull, destroys orbit wall, occludes nasal passages, and spreads to facial soft tissues

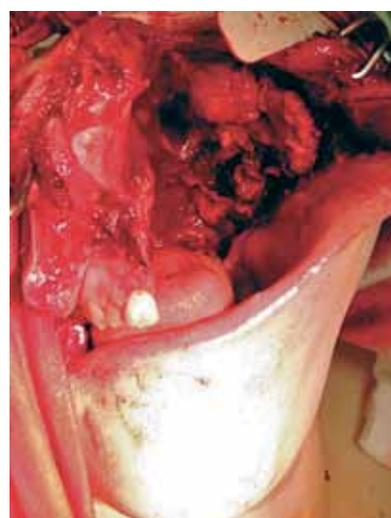


Рис. 8. Интраоперационное фото больной костной опухолью верхней челюсти слева, вид после блоковой резекции верхней челюсти

Figure 8. Intraoperation appearance of the patient with left maxilla tumor, view after lateral maxillary resection

Опухоль каменистой плотности до 4 см в диаметре, не смещается при пальпации, с выбуханием в полость носа по латеральной стенке левой половины носа, без инвазии в слизистую оболочку. Регионарные лимфоузлы не увеличены. Рентгенография легких: без инфильтративных и очаговых теней. УЗИ: при исследовании на шее визуализируются эхографически гиперплазированные лимфоузлы, без признаков атипии. КТ лицевого отдела черепа: отмечается вздутие и деструкция левой половины верхней челюсти за счет опухолевого образования — 5,5x4,3x5,8 см, неоднородной структуры с участками патологической оссификации. Опухоль обтурирует левую верхнечелюстную пазуху, вовлекает левую половину полости носа с деструкцией носовых раковин, распространяется на левую половину твердого неба и альвеолярные отростки. В правой верхнечелюстной пазухе определяется киста до 2,5x2,0 см, ячейки решетчатого лабиринта, лобная и клиновидная пазухи развиты правильно, пневматизированы в полном объеме. На уровне рото- и носоглотки — без признаков патологических изменений. Заключение: КТ-картина

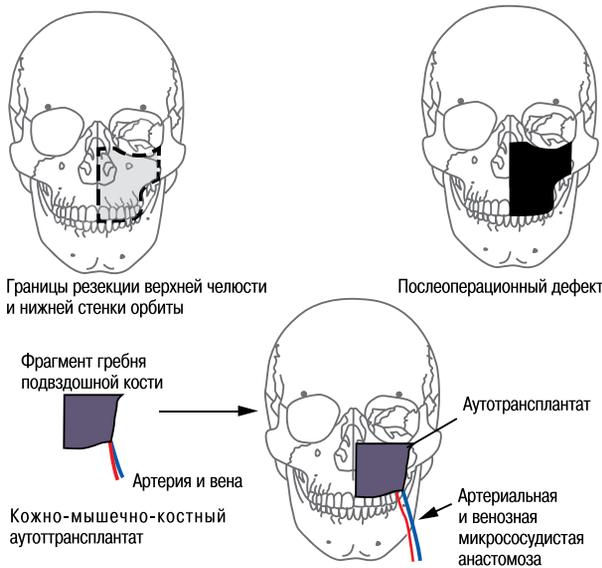


Рис. 9. Схема операции у больной Л. По поводу опухоли верхней челюсти слева

Figure 9. Operation scheme of patient L. with left maxillary tumor

опухоли верхней челюсти. Киста правой верхнечелюстной пазухи. Сканирование костей скелета: отмечается скопление радиофармпрепарата в области верхней челюсти слева. В других отделах скелета очаговой патологии не выявлено. Клиническая ситуация обсуждена на консилиуме с участием хирургов, радиологов и химиотерапевтов. Учитывая данные анамнеза, гистологическую структуру и распространенность опухолевого процесса, рекомендовано хирургическое лечение. С учетом молодого возраста пациентки для сокращения срока медицинской реабилитации принято решение удалить опухоль с одномоментной реконструкцией. Составлен план операции, состоящий из блоковой резекции верхней челюсти, микрохирургической реконструкции фрагментом ости под-

вздошной кости (рис. 9–12). 24.11.08 — операция: резекция верхней челюсти слева с микрохирургической пластикой кожно-мышечно-костным лоскутом из гребня подвздошной кости. Трахеостомия. Трансфациальным доступом произведена блоковая максилэктомия слева. Для устранения дефекта в левой подвздошной области сформирован микрохирургический ауто трансплантат, включающий фрагмент ости подвздошной кости, мышц, фиксирующихся к ости, и кожу подвздошной области (рис. 9). Произведена пересадка ауто трансплантата с фиксацией костного фрагмента в позицию альвеолярного отростка, восстановлением нижней стенки орбиты и скуловой кости. Приживление ауто трансплантата полное. Восстановлена целостность полости рта и контур лица. Послеоперационный период протекал гладко. Раны заживают первичным натяжением. После получения результатов планового морфологического исследования клиническая ситуация была повторно обсуждена на межотделенческом консилиуме с участием хирургов, радиологов и химиотерапевтов. Учитывая данные анамнеза, объем проведенного лечения, гистологическую структуру и распространенность опухолевого процесса, рекомендовано динамическое наблюдение. В удовлетворительном состоянии больная выписана из стационара с рекомендациями. Клинический диагноз: гигантоклеточная опухоль верхней челюсти слева. Состояние после хирургического лечения с микрохирургической пластикой в ноябре 2008 г. Морфология: P38183–205/оп гигантоклеточная опухоль верхней челюсти без признаков лечебного патоморфоза, с разрушением костных структур. Опухоль подрастает к слизистой носового хода без инвазии ее структуры. Во фрагменте тройничного нерва отмечается отек перинервия и набухание швановских клеток, элементов опухолевого роста не обнаружено. Динамическое наблюдение за пациенткой в течение 5 лет без признаков рецидива и метастазов (рис. 14). Приведенное наблюдение подтверждает мотивацию молодых пациентов на хирургическую реабилитацию в максимальном объеме, что мы и видим в данном наблюдении. Пациентка работает врачом-дерматологом.



Рис. 10. Внешний вид полости рта больной Л. — состояние после блоковой резекции верхней челюсти слева и микрохирургической реконструкции кожно-костно-мышечным ауто трансплантатом из подвздошной кости

Figure 10. Patient L's oral cavity view after en-block left maxilla resection and microsurgical reconstruction with cutaneous-bony-muscular autotransplantate from ilium



Рис. 11. Вид полости рта больной Л. Выполнено протезирование зубов альвеолярного отростка верхней челюсти слева

Figure 11. Patient L's oral cavity view. Prosthodontic treatment on left maxilla alveolar process performed



Рис. 12. Вид полости рта больной Л. В результате ортопедической реабилитации на основе микрохирургической реконструкции верхней челюсти достигнуто полное восстановление прикуса

Figure 12. Patient L's oral cavity view after orthopedic rehabilitation based on microsurgical maxilla reconstruction; jaw occlusion completely restored



Рис. 13. Внешний вид левой подвздошной области у больной Л., донорская зона забора фрагмента подвздошной кости и мягких тканей без деформаций

Figure 13. Left iliac region view of patient L. Donor zone after iliac fragment and soft tissues removal is without distortions

Результаты

Как следует из приведенных клинических примеров, нами применялась широкая гамма пластического костного материала для восстановления опорных структур лица. При этом во многом успех реконструктивной операции зависит от объема восстанавливаемых тканей, а следовательно, и от стадии опухолевого процесса. Большие по объему опухоли требовали больших резекций и, следовательно, более сложной реконструкции. В табл. 1 приведены сводные данные о ближайших и отдаленных результатах реконструкции тканей лица в зависимости от локализации и объема дефекта. Из данных табл. 2 следует закономерность зависимости как количества общих осложнений, так и осложнений со стороны пластического материала, от объема реконструкции тканей. Обширные дефекты приводят к необходимости формирования больших ауто трансплантатов, тем самым увеличивая риск различных осложнений на донорской и реципиентной ранах. К счастью, послеоперационная летальность не превышает разумных пределов, статистически достоверной разницы в зависимости от локализации дефекта не прослеживается. Осложнения, напрямую зависящие от объема операции, были только в группе с резекцией основания черепа в 2 наблюдениях — менингит и субдуральная гематома. Остальные случаи смерти были связаны с обострением сопутствующей патологии. Комментарии по поводу отдаленных результатов более сложны, потому что многофакторность патогенеза опухолей головы и шеи не позволяет однозначно провести параллели между локализацией и выживаемостью. Ясно, что создан прецедент длительного выживания у этой категории больных. Следовательно, актуальны попытки достижения высоких показателей реабилитации этих больных. Нами проведен анализ результатов функциональной реабилитации пациентов после реконструкции тканей лица в зависимости от разных факторов, в том числе от типа пластического материала. Все варианты реконструкции достигли своей цели в подавляющем числе наблюдений, что в первую очередь определяется высокой жизнеспособностью пересаженных тканей. Наименьший показатель реабилитации зафиксирован в группе композитных составных трансплантатов. Объяснением может служить то, что эти трансплантаты применяли у наиболее сложных больных, часть которых мы теряли в процессе наблюдения из-за про-

грессирования заболевания, а также необходимость растянутой во времени реабилитации за счет последовательных операций.

Важнейшим с точки зрения адаптации пациента к новым условиям является фактор восстановления естественного питания (рис. 15). В наших наблюдениях более быстро к нормальному питанию возвращались пациенты после операции на верхней челюсти за счет применения дополнительных ортопедических приспособлений. Разработка функции нижней челюсти занимала больше времени.

Важным показателем реабилитации являются сроки ее завершения. В наших наблюдениях мы обнаружили зависимость этого показателя от степени сложности дефекта, подлежащего устранению. На примере устранения дефекта нижней челюсти очевидно, что сквозные дефекты лица требуют более длительного времени для адаптации и реабилитации, затягиваясь до 4–5 месяцев (рис. 16). Важнейшим показателем оценки результатов реконструкции является внешний вид пациента, сформировавшийся в результате операции. Опросы в форме анкеты свидетельствуют о преобладающей положительной оценке результата (рис. 17). Важно отметить, что хирург может повлиять на дальнейшее улучшения показателя за счет выполнения этапных реконструкций.



Рис. 14. Фото больной Л., 5 лет после резекции и реконструкции верхней челюсти

Figure 14. Patient L., 5 years after resection and reconstruction of maxilla

Обсуждение результатов

Реконструктивные операции на лицевом скелете преследуют несколько целей — транспортную, изолирующую, объемную, пластическую и др. Для успешного достижения множества целей целесообразно разделить их на этапы. На первом этапе самой главной является транспорт пластического материала на зону дефекта и его изоляция от агрессивного воздействия содержимого полости рта и ротоглотки. Последующие цели

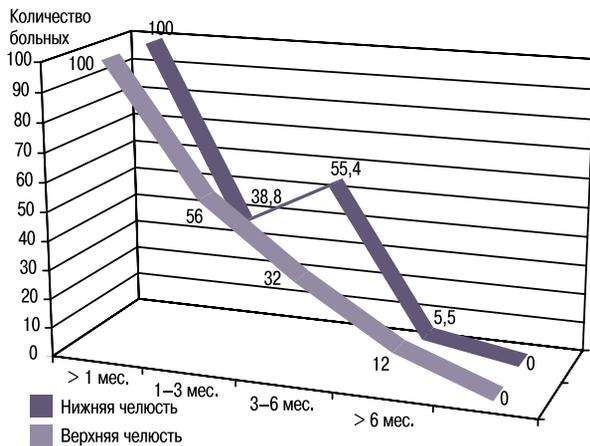


Рис. 15. Диаграмма динамики восстановления естественного питания в зависимости от зоны реконструкции
 Figure 15. Physiological nutrition recovery dynamics in accordance with reconstruction area (diagram)

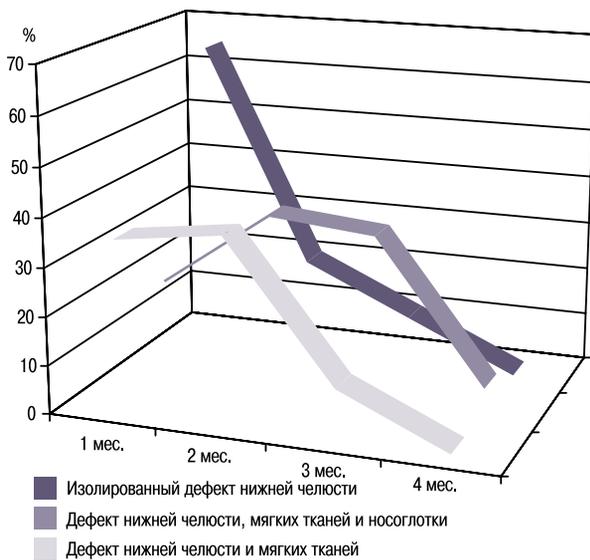


Рис. 16. Динамика сроков реабилитации в зависимости от локализации реконструированных тканей
 Figure 16. Rehabilitation duration dynamics in relation to localization of reconstructed tissues

являются производными от успеха первого этапа. К настоящему времени в арсенале реконструктивной хирургии накопился значительный опыт применения невазуляризированных ауто- и аллогенных костей, искусственных материалов. Однако очевидна ограниченность показаний для их применения только для небольшого по протяженности дефекта костей. Попытки применения васкуляризированной кости в составе лоскутов на сосудистой ножке показали значительные ограничения размера и структуры костных фрагментов — ребра на основе большой грудной мышцы и широчайшей мышцы спины, ключицы на подкожной мышце шеи, лопатки на трапецевидной мышце. Для восстановления половины нижней челюсти, способной быть опорой для зубных протезов, указанные пластические материалы не подходят.

В связи с этим в настоящее время для реконструкции нижней челюсти нет альтернативы микрохирургической аутотрансплантации костного фрагмента. В качестве кандидатов донорских структур для реконструкции лицевого скелета рассматривают

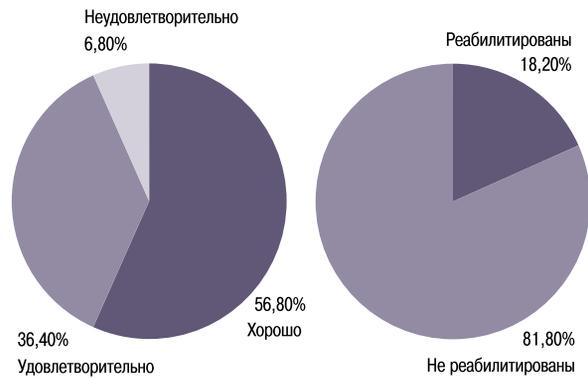


Рис. 17. Пропорции показателей уровня реабилитации внешнего вида пациентов
 Figure 17. Patients' appearance rehabilitation levels ratios

малоберцовую кость, ось подвздошной кости, ребра с 5-го по 9-е, латеральную ось лопатки. В редких случаях для реконструкции малых дефектов — расщепленный диафиз лучевой кости. Каждая из указанных костей-доноров имеет свои преимущества и недостатки. Эти особенности должны обязательно учитываться при планировании реконструктивной операции.

Развитие реконструктивной хирургии и накопление опыта изменили понимание роли и места костного трансплантата для дентального протезирования. Эволюцию целей реконструкции можно представить в виде следующих этапов.

На первом этапе развития реконструктивной микрохирургии: восстановление непрерывности дуги нижней челюсти, достижение симметрии контура лица, протезирование зубов в качестве косметического элемента с фиксацией на противоположную здоровую сторону; дефект верхней челюсти нецелесообразно закрывать, достаточно бюгельного протезирования. Второй этап: нижнюю челюсть необходимо восстановить из трубчатой кости; полностью моделируют контур трансплантата под здоровую половину путем множественных остеотомий; дефект верхней челюсти целесообразно закрыть любым видом фасциального или кожного лоскута для разобщения полостей. Третий этап: выбор пластического материала на основе предоперационного моделирования и планирования; реконструкция кости с учетом возможностей дентального протезирования на основе технологий имплантации и ансамблевого протезирования; достижение окончательного результата путем комбинации пластических материалов собственного и искусственного происхождения. Этот подход универсален для всех структур лицевого скелета. Важным компонентом этого подхода является определение функции костного трансплантата прежде всего как опорной основы для имплантатов, а не как материала для контурной пластики. Внешний облик пациента восстанавливается путем применения различных материалов и методик — синтетических протезов мягких тканей, липофилинга и др.

В заключении следует сказать, что реконструкция тканей лица является комплексной проблемой, в которой каждая "мелочь" играет большую роль в достижении гармонии лица и души онкологического пациента.

ЛИТЕРАТУРА//REFERENCES

1. Shah J. Surgery and Oncology Head and Neck, 2012.
2. Решетов И. В., Чиссов В. И. Пластическая реконструктивная микрохирургия в онкологии. М., 2001.

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ И ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ACTUAL QUESTIONS OF DIAGNOSTICS AND PROGNOSTIC FACTORS FOR THYROID CANCER

А.К. Голубцов, И.В. Решетов, Ю.А. Мохова

МНИОИ им. П.А. Герцена, ИПК ФМБА России, Москва
Контакты: Решетов Игорь Владимирович – reshetoviv@mail.ru

A.K. Golubtzov, I.V. Reshetov, Y.A. Mokhova

*Moscow P.A. Gertzen scientific research oncology center
Contacts: Reshetov Igor Vladimirovich – reshetoviv@mail.ru*

Статья содержит обзор по факторам прогноза и диагностике рака щитовидной железы (РЩЖ). Ряд прогностических факторов был определен во многих крупных исследованиях. Выделяются как пациент-, так и опухоль-ассоциированные факторы. Возраст и пол пациента относятся к независимым параметрам, влияющим на прогноз. Размер опухоли, гистологическое строение, инвазия (экстратиреоидное распространение), наличие отдаленных метастазов относятся к опухолевым факторам. The European Organization for Research on Treatment of Cancer предложила собственную классификацию РЩЖ, основанную на балльной системе. К вышеперечисленным факторам были добавлены пол пациента и число отдаленных метастазов. Количество баллов подсчитывается следующим образом: возраст +12 (если пациент мужчина), +10 (если у пациента низкодифференцированная фолликулярная карцинома), +10 (если опухоль прорастает капсулу ЩЖ), +15 (если имеется 1 отдаленный метастаз) и +30 (если много отдаленных метастазов). Пациенты с суммой баллов менее 50 относятся к первой группе, от 50 до 65 – ко второй, от 66 до 83 – к третьей, от 84 до 108 – к четвертой и более 108 – к пятой. Наиболее значимыми прогностическими факторами по результатам одновариантного анализа были возраст, расположение отдаленных метастазов, гистологические данные и способность метастазов поглощать йод. Мультивариантный анализ выделил с поправкой на возраст как прогностические факторы только гистологические данные и активность в отношении йода. На основании данных о прогностических факторах были выделены три группы риска. К низкой группе риска относятся пациенты молодого возраста с благоприятными опухоль-ассоциированными факторами, к группе высокого риска относятся пожилые пациенты с неблагоприятными опухоль-ассоциированными факторами. Молодые пациенты с неблагоприятными опухоль-ассоциированными факторами и пожилые пациенты с благоприятными относятся к промежуточной группе риска. Существенную помощь в диагностике и определении прогноза РЩЖ оказывают современные иммуноморфологические, молекулярно-генетические, морфометрические методы исследования. Кроме классических маркеров – тироглобулина, кальцитонина за последние 10 лет происходит интенсивное изучение существующих и поиск новых маркеров, позволяющих дифференцировать злокачественные и доброкачественные образования щитовидной железы и определить прогноз заболевания. Среди белков, экспрессируемых опухолевыми клетками, в качестве таких маркеров наиболее часто рассматривают цитокератин 19, НВМЕ-1 (Hector Battifora mesothelial-1) и галектин-3. Молекулярно-биологическая диагностика рака щитовидной железы в основном рассматривают мутации *braf* и *ret*-генов. При этом продолжается поиск новых ген-ассоциированных маркеров. Новые методы морфометрии – конфокальная микроскопия, атомно-силовая микроскопия, фазово-когерентная микроскопия обнаружили индивидуальные особенности строения клеток рака щитовидной железы, однако пока не выработаны четкие критерии для клинической интерпретации. Таким образом, необходимость поиска и оценки роли различных факторов прогноза определяется возможностью их применения в анализе особенностей характера заболевания, определении групп риска, и на основании полученных данных выработке адекватной тактики хирургического лечения.

Ключевые слова: рак щитовидной железы, диагностика, факторы прогноза.

The review concerning prognostic factors and specifics of thyroid cancer diagnostics is presented in this article. Some of these factors and parameters were previously defined in numerous large studies. Age and sex of the patient are qualified as independent parameters which might influence the future prognosis whilst tumor size, its histology, extraorganic invasion, and distant metastases existence are usually defined as tumor associated factors. The European Organization for Research on Treatment of Cancer (EORTC) proposed thyroid cancer classification based on system of points. Age of patient and number of distant metastases were added to the factors mentioned above. Calculation goes as follows: age +12 points (if patient is male), +10 (in case of low grade follicular carcinoma), +10 (thyroid capsule invasion), +15 (if 1 solitary distant metastasis registered), and +30 (if distant metastases are multiple). Patients with less than 50 points summarily fall into the 1st group (lowest risk), with 50–65 points – 2nd group, 66–83 points – 3rd group, 84–108 points – 4th group, and more than 108 points – 5th group. The most significant prognostic factors according to the univariate analysis are age, histology, location of distant metastases and their capability to absorb radioactive iodine. However, multivariate analysis shows that only histology and

iodine absorption ability with correction for age, should be identified as true prognostic factors. Basing on these data, three prognostic risk groups were defined. Low risk group includes young patients with advantageous tumor related factors, while elderly patients with disadvantageous factors are related to the high risk group. Young patients with disadvantageous factors and elderly patients with advantageous tumor associated factors belong to the group of intermediate risk. Extremely important information concerning diagnostics and prognosis of thyroid cancer can be acquired with the use of modern immunomorphological, moleculo-genetic, morphometric methods. Besides "classical" markers (thyreoglobulin, calcitonin) new informative markers which could be able to differentiate benign and malignant tumors and assess the disease prognosis are under investigation within the last 10 years. The most promising markers among tumor expressed proteins seem to be cytokeratin 19, HBME-1 (Hector Battifora mesothelial-1) and galaktin-3. Moleculo-biological diagnostics of thyroid cancer is mostly based on BRAF and RET genes mutations. Moreover, search of new efficient gene-associated markers is ongoing. New morphometric methods such as confocal microscopy, atomic-powered microscopy, phase-coherent microscopy revealed some highly individual specific features of thyroid tumor cells, however exact criteria for their clinical interpretation and practical implementation are not developed yet. Thus, the necessity of searching and evaluation of various prognostic factors is determined by their capabilities in risk groups' assessment which, therefore, helps to develop the most adequate treatment strategy.

Key words: thyroid cancer, diagnostics, prognostic factors.

Успех лечения больных раком щитовидной железы зависит от многочисленных факторов и условий, среди которых главную роль играют биологические черты карциномы и степень ее распространения к моменту начала лечения; адекватности выполненной операции; гормональной и иммунной реабилитации. Уникальное биологическое поведение рака щитовидной железы определяет продолжающиеся споры в отношении лечебного подхода как при высококодифференцированном, так и при медуллярном раке. Дискутабельным остается вопрос об объеме резекции при данных формах рака [14]. Несмотря на то что число больных РЩЖ прогрессивно увеличивается, до сих пор отсутствует единое мнение о выборе адекватного объема операции на щитовидной железе, а также показаний и объеме оперативного вмешательства на зонах регионарного лимфооттока (А.Ф. Романчишен и соавт., 2006) [1, 9, 59]. Это обусловлено различными оценками роли разных прогностических факторов в определении тактики оптимального лечения.

Таким образом, необходимость поиска и оценки роли различных факторов прогноза определяется возможностью их применения в анализе особенностей характера заболевания, определении групп риска, и на основании полученных данных выработке адекватной тактики хирургического лечения.

Прогностические факторы

«Большие» прогностические факторы и методы их оценки

Ряд прогностических факторов был определен во многих крупных исследованиях. Выделяются как пациент-, так и опухоль-ассоциированные факторы. Возраст и пол пациента относятся к независимым параметрам, влияющим на прогноз. Размер опухоли, гистологическое строение, инвазия (экстратиреоидное распространение), наличие отдаленных метастазов относятся к опухольевым факторам [3].

Европейская научно-исследовательская организация по лечению злокачественных опухолей щитовидной железы (EORTC, The European Organization for Research on Treatment of Cancer) предложила собственную классификацию РЩЖ, основанную на балльной системе. К вышеперечисленным факторам были добавлены пол пациента и число отдаленных метастазов. Количество баллов подсчитывается следующим образом: возраст +12 (если пациент мужчина), +10 (если у пациента низкодифференцированная фолликулярная карцинома), +10 (если опухоль прорастает капсулу ЩЖ), +15 (если имеется 1 отдаленный метастаз) и +30 (если много отдаленных метастазов). Пациенты с суммой баллов менее



Рис. 1. Подразделение пациентов с РЩЖ в зависимости от комбинации различных прогностических факторов [1]

Figure 1. Groups of thyroid cancer patients concordantly with combinations of various prognostic factors [1]

Таблица 1. Прогностические факторы
Table 1. Prognostic factors

	Одновариантный анализ <i>Univariate analysis</i>		Мультивариантный анализ <i>Multivariate analysis</i>	
	3-летняя выживаемость <i>3-year survival</i>	P	Коэффициент риска* (доверительный интервал) <i>Hazard ratio (Confidence interval)</i>	P
Возраст <i>Age</i>		0,004	1,02 (0,98–1,06)	0,38
≤45 лет <i>≤45 years old</i>	100 %			
46–60 лет <i>46–60 years old</i>	67 %			
>60 лет <i>>60 years old</i>	60 %	0,02		
Метастазы <i>Distant metastases</i>				
Только легкие <i>Lungs only</i>	77 %			
Только кости <i>Bones only</i>	56 %			
Гистология (папиллярный, фолликулярный) <i>Histology</i>		0,06	3,7 (1,1–12,1)	0,3
Папиллярный <i>Papillary</i>	75 %			
Фолликулярный <i>Follicular</i>	62 %			
Способность накапливать йод (нет против да) <i>Capability to absorb iodine</i>		0,02	3,4 (1,2–9,2)	0,2
Нет <i>No</i>	57 %			
Да <i>Yes</i>	82 %			
Хирургическое удаление метастазов <i>Surgical removal of metastases</i>		0,34		
Да <i>Yes</i>	76 %			
Нет <i>No</i>	66 %			
Уровень тиреоглобулина <i>Thyreoglobulin level</i>		0,09		
≤10 пкмоль/л <i>≤10 (picomol/l)</i>	88 %			
>10 пкмоль/л <i>>10 (picomol/l)</i>	76 %			

* коэффициент риска (отношение вероятности наступления некоторого («нехорошего») события для первой группы объектов к вероятности наступления этого же события для второй группы объектов. Если КР=1, то вероятность наступления события в группах одинаковая, если КР>1, то событие чаще происходит с объектами из первой группы, чем из второй, если КР<1, то событие чаще происходит с объектами из второй группы, чем из первой).

* hazard ratio: ratio of possibility of any unwanted event onset for the first group of objects to the same possibility for the second group. If HR=1, the possibility is equal for both groups; if HR>1, this possibility is higher for the 1st group than for the second one, and if HR<1, the event is more likely to happen in the second group.

50 относятся к первой группе, от 50 до 65 – ко второй, от 66 до 83 – к третьей, от 84 до 108 – к четвертой и более 108 – к пятой [12].

В своей работе Sampson и соавт. (2007) при наблюдении за пациентами, страдающими РЩЖ с отдаленными метастазами, сделал попытку определить вес каждого из прогностических факторов (табл. 1).

Таким образом, наиболее значимыми прогностическими факторами по результатам одновариантного анализа были возраст,

расположение отдаленных метастазов, гистологические данные и способность метастазов поглощать йод. Мультивариантный анализ выделил с поправкой на возраст как прогностические факторы только гистологические данные и активность в отношении йода [E. Sampson, J.D. Brierley, 2007].

Рядом американских медицинских учреждений были определены «ведущие» с их точки зрения прогностические факторы при карциноме фолликулярно-клеточной дифференцировки (табл. 2) [10].

Таблица 2. Прогностическая важность различных факторов при РЩЖ (данные американских клиник)
Table 2. Prognostic significance of various factors in thyroid cancer (USA clinics data)

<i>Memorial Sloan-Kettering Cancer Center</i>	<i>Mayo Clinic, 1987</i>	<i>Mayo Clinic, 1993</i>	<i>Lahey Clinic</i>	<i>Karolinska Institute</i>
Дифференцированность <i>Differentiation</i>	Возраст <i>Age</i>	Отдаленные метастазы <i>Distant Metastases</i>	Возраст <i>Age</i>	Плоидность ДНК <i>DNA ploidy</i>
Возраст <i>Age</i>	Дифференцированность <i>Differentiation</i>	Возраст <i>Age</i>	Метастазы <i>Distant Metastases</i>	Возраст <i>Age</i>
Метастазы <i>Distant Metastases</i>	Распространенность <i>Spread</i>	Полнота (достаточность) резекции <i>Resection Completeness</i>	Распространенность <i>Spread</i>	Метастазы <i>Distant Metastases</i>
Распространенность <i>Spread</i>	Размер <i>Tumor size</i>	Инвазия <i>Invasion</i>	Размер <i>Tumor size</i>	Распространенность <i>Spread</i>
Размер <i>Tumor size</i>		Размер <i>Tumor size</i>		Размер <i>Tumor size</i>

На основании данных прогностических факторов были выделены три группы риска. К низкой группе риска относятся пациенты молодого возраста с благоприятными опухоль-ассоциированными факторами, к группе высокого риска относятся пожилые пациенты с неблагоприятными опухоль ассоциированными факторами. Молодые пациенты с благоприятными опухоль-ассоциированными факторами и пожилые пациенты с неблагоприятными относятся к промежуточной группе риска (рис. 1) [3, 10].

По данным литературы роль других факторов, таких как темпы роста узлового образования, наличие множественных зачатков опухоли, наличие фонового заболевания неоднозначна и противоречива. Некоторые авторы относят сюда же и размеры опухолевого узла (В.Г. Петров и соавт., 2006; В.Г. Поляков и соавт., 2006; А.А. Рововой и соавт., 2006; А.Ф. Романчишен и соавт., 2006; В.Ж. Бржезовский и соавт., 2006).

Характерным для настоящего времени набором специальных методов исследования, используемых при обследовании больных с подозрением на РЩЖ, является:

1. УЗИ щитовидной железы и регионарных лимфатических узлов;
2. Пункционная биопсия ЩЖ под контролем УЗИ с последующим цитологическим исследованием мазков;
3. Определение уровня гормонов щитовидной железы (Т3, Т4) и гипофиза (ТТГ);
4. Сканирование и скинтиграфия щитовидной железы с туморотропным РПФ и без них (по показаниям);
5. Флюорография органов грудной клетки в 2 проекциях;
6. Рентгенография шеи и средостеня с контрастированием пищевода;
7. Компьютерная томография (в различных вариантах) органов шеи и средостеня по показаниям;
8. Срочное и плановое гистологическое исследование препаратов щитовидной железы [12].

Данные методы призваны обеспечить диагностику РЩЖ и высокий уровень оценки прогностических факторов. Однако несмотря на казалось бы достаточное число и разнообразие перечисленных методов исследования, проблема диагностики и дифференциальной диагностики РЩЖ, а также прогноза заболевания и выбора необходимого объема хирургического вмешательства остается нерешенной [12, 13] (Л.З. Вельшер и соавт., 2011).

Подавляющее число авторов подтверждают необходимость использования в дальнейшем для дифференциального диагноза дополнительных лабораторных и инструментальных методов и их комплексного применения, используя имеющиеся в распоряжении радионуклидный, рентгенологический, ультразвуково-

вой, цитологический и ряд других методов с учетом их слабых и сильных сторон [13].

«Малые» прогностические факторы

и методы их оценки

Существенную помощь в диагностике и определении прогноза РЩЖ оказывают современные иммуноморфологические, молекулярно-генетические, морфометрические методы исследования [14–16].

Иммуноморфологические методы исследования

Иммуноморфологические исследования (иммуногистохимическое и иммуноцитохимическое) в последние годы приобрели большое значение как в изучении генеза РЩЖ на биомолекулярном уровне (прежде всего его этиологической основы), так и среди методов уточняющей диагностики опухолей щитовидной железы. Именно они нередко помогают выбрать адекватную тактику лечения новообразований щитовидной железы. Эти методы диагностики основаны на экспрессии различными типами опухолевых клеток определенных структурных и функциональных биомолекул, белковых продуктов онкогенов и генов-супрессоров, в том числе и некоторых ферментов. Преимущества иммуноморфологических методов исследования по сравнению с молекулярно-биологическими методами связаны с возможностью выявления накопленного белкового продукта в конкретных клетках и тканях при сохранении их морфологической структуры. При этом идентификация различных опухолей щитовидной железы проводится с помощью высокоспецифичных антител, способных связываться со строго определенными антигенами, против которых они направлены. Иммуноцитохимический метод исследования по своей точности уступает послеоперационному иммуногистохимическому методу, но имеет важное преимущество перед ним – генез опухоли определяется до операции, что позволяет планировать адекватную тактику лечения [17].

Иммуноцитохимический метод помогает в определении источника метастазирования при невыявленном первичном очаге. Определены два маркера, имеющие относительную органоспецифичность при РЩЖ: тиреоглобулин для выявления метастазов и первичной диагностики папиллярного и фолликулярного рака и кальцитонин – для опухолей из С-клеток щитовидной железы [23].

Для диагностики медуллярного рака в качестве опухолевого маркера и прогностического фактора зарубежные иссле-

дователи помимо кальцитонина рассматривают и раково-эмбриональный антиген [11].

По данным литературы определение тиреоглобулина в сыворотке крови является достаточно эффективной методикой, позволяющей выявлять рецидивы, регионарные и отдаленные метастазы дифференцированным РЩЖ у больных в отдаленном периоде после тиреоидэктомии. Изменение уровня тиреоглобулина в процессе лечения может служить прогностическим критерием течения заболевания [12].

Последние 10 лет происходит интенсивное изучение существующих и поиск новых маркеров, позволяющих дифференцировать злокачественные и доброкачественные образования щитовидной железы и определить прогноз заболевания. Среди белков, экспрессируемых опухолевыми клетками, в качестве таких маркеров наиболее часто рассматривают цитокератин 19, HBME-1 (Hector Battifora mesothelial-1) и галектин-3 [21].

В работе P.C. Bryson и соавт. (2008) была изучена возможность применения иммуноцитохимического анализа с использованием антител к галектину-3, аутоаксину, интестинальному трилестниковому фактору 3 (TFF3), индуктору экстрацеллюлярной металлопротеазы матрикса (EMMPRIN) и некоторым другим белкам. В результате исследователи сделали вывод о наиболее высокой чувствительности и специфичности метода при использовании антител к галектину-3 (чувствительность 0,72 и специфичность 0,62) и EMMPRIN (чувствительность 0,63 и специфичность 0,49). Совместная оценка этих белков в результате обеспечивала чувствительность 0,80 и специфичность 0,70 [25].

Была продемонстрирована статистическая значимость различий ($p < 0,01$) в способности клеток доброкачественных и малигнизированных узлов щитовидной железы экспрессировать цитокератин 19, HBME-1 и галектин-3 [20].

При изучении 242 образцов ткани щитовидной железы была обнаружена высокая значимость HBME-1 как фактора, позволяющего различить высокодифференцированную карциному щитовидной железы и доброкачественные новообразования. В этой работе авторы предлагали повышать точность диагностики путем дополнительного определения пероксидазы щитовидной железы [22].

E.D. Rossi и соавт., изучив 23 случая низкодифференцированного/инсулярного РЩЖ и 9 случаев анапластического рака, используя панель HBME-1, галектин-3 и β -катенин, сделали вывод о том, что низкодифференцированный РЩЖ является переходной ступенью в процессе дедифференциации РЩЖ к анапластическому раку. При этом о данном переходе можно судить по экспрессии β -катенина, что может рассматриваться как неблагоприятный прогностический фактор. В то же время экспрессия HBME-1 и галектин-3 в клетках низкодифференцированного РЩЖ была сопоставима с величиной данного показателя в клетках высокодифференцированного РЩЖ, однако эти белки не были обнаружены в клетках анапластического рака [19].

По данным З.А. Афанасьевой, точность иммуноцитохимического и иммуногистохимического метода в диагностике опухолей щитовидной железы (с обязательным применением цитокератина 19 и HBME-1) составляет соответственно: при определении цитогенеза РЩЖ – 92 и 100 %, при диагностике лимфом щитовидной железы – 84,6 и 100 %, первично-множественных злокачественных опухолей щитовидной железы – 87,5 и 100 %, карциномы щитовидной железы у больных CUP-синдромом – 43,9 и 91,3 %, регионарных рецидивов РЩЖ – 100 и 100 %, при дифференциации злокачественных и доброкачественных узлов щитовидной железы – 73,8 и 100 % (З.А. Афанасьева, 2006).

По данным исследований Н.Н. Волченко и Е.Н. Славновой, точность иммуноцитохимии в определении цитогенеза первичной опухоли в щитовидной железе и ее метастазов составила 86 %, тогда как точность цитологических заключений – лишь 69 %. Иммуноцитохимическое исследование полностью совпало и подтвердило уверенное цитологическое заключение в 57 % и «неуверенное» цитологическое заключение, когда решался вопрос, недифференцированный рак или лимфома, папиллярная или медуллярная карциномы – в 43 % [38].

Молекулярно-генетические методы

На протяжении многих лет приоритетным направлением исследований в области онкологии был поиск молекулярных маркеров, пригодных для диагностических целей.

В последнее десятилетие была продемонстрирована возможность дифференциальной молекулярно-генетической диагностики фолликулярной карциномы и доброкачественных образований щитовидной железы. Были определены 3 гена, позволяющие дифференцировать эти процессы: циклин D2 (CCND2), протеин-конвертаза 2 (PCSK2) и фактор дифференцировки простаты (PLAB). Чувствительность предложенного метода составила 100 %, специфичность – 94,7 %, точность – 96,7 %. Применительно к фолликулярному варианту папиллярного рака точность метода составила 85,7 % [24].

Во многих работах были изучены мутации большинства известных онкогенов при папиллярном РЩЖ (RET/PTC, NTRK, NRAS, HRAS, KRAS, и BRAF), которые активируют митоген-активированный протеинкиназный сигнальный путь [31–33]. Эти мутации рассматривали как доказательство необходимости генетических изменений сигнальных протеинкиназных путей для трансформации клеток в клетки папиллярного РЩЖ.

В последнее время все больше доказательств получает утверждение о важной роли наследственных факторов в развитии фолликулярной и папиллярной форм РЩЖ: распознаны наследственные синдромы, предрасполагающие к развитию этих форм рака и характеризующиеся поражением многих органов: синдром Каудена, синдром семейного аденоматозного полипоза (Гарднера) и синдром множественной эндокринной неоплазии 1-го типа (МЭН1) [5]. По данным А.С. Белохвостова и соавт., полученным в 2007 г., определение мутаций генов p53, BRAF, APC, KRAS позволяет не только повысить чувствительность анализа при РЩЖ, но и определить наследственный характер заболевания [29].

Одним из наиболее ценных с диагностической и прогностической точки зрения генов является BRAF [26]. В течение длительного времени наиболее часто упоминаемыми в связи с папиллярным РЩЖ были мутации генов тирозинкиназных рецепторов RET/PTC и NTRK. В дальнейшем была обнаружена активирующая мутация гена BRAF как наиболее частая при спорадических случаях РЩЖ (по разным данным она обнаруживается в среднем в 40 % случаев). Наиболее часто мутация представляет собой трансверсию тимина в аденин в позиции 1799 (ранее определенную как 1796). Это приводит к замене валина на глутамат (V600E) [30]. Дополнительным механизмом активации BRAF при папиллярном РЩЖ являются внутрихромосомальные изменения, ведущие к формированию AKAP9-BRAF-объединенного гена, кодирующего онкопротеин при помощи активированной BRAF-киназы [28].

В ряде работ было установлено, что папиллярный РЩЖ с мутациями RET/PTC, RAS или BRAF обладает различными патоморфологическими характеристиками и клинической картиной развития заболевания. Так, фолликулярные варианты

Таблица 3. Диагностическая ценность цитологического, молекулярно-генетического анализов и их сочетания [27]
 Table 3. Diagnostic value of cytology, molecule-genetic analysis and their combination [27]

	Чувствительность (ИП/ИП+ЛО) (%) <i>Sensitivity</i>	Специфичность (ИО/ЛП+ИО) (%) <i>Specificity</i>	Прогностическая ценность положитель- ного результата (ИП/ ИП+ЛП) (%) <i>Prognostic value of positive result</i>	Прогностическая цен- ность отрицательного результата (ИО/ИО+ЛО) (%) <i>Prognostic value of negative result</i>	Точность ИП+ИО/все) (%) <i>Accuracy</i>
Цитология (положи- тельная при злокаче- ственном новообразо- вании) <i>Cytology (positive in case of malignancy)</i>	59,0	94,9	85,2	82,3	83,0
Молекулярный анализ (мутации в злокаче- ственном новообразо- вании) ¹ <i>Molecular analysis (mutations in tumor)</i>	78,2	96,2	91,0	89,9	90,2
Молекулярный анализ (мутации в злокаче- ственном новообразо- вании) ² <i>Molecular analysis (mutations in tumor)</i>	79,8	100	100	89,9	92,8
Цитология и молеку- лярный анализ ¹ <i>Cytology and molecu- lar analysis</i>	89,7	94,9	89,7	94,9	93,2
Цитология и молеку- лярный анализ ² <i>Cytology and molecu- lar analysis</i>	90,5	98,7	97,4	94,9	95,7

ИП – истинно положительные (*true positive*)
 ИО – истинно отрицательные (*true negative*)
 ЛО – ложноотрицательные (*False negative*)
 ЛП – ложноположительные (*false positive*)
¹ – образцы фолликулярной аденомы, оцененные как ложноположительные (*samples of follicular adenoma evaluated as false positive*)
² – образцы фолликулярной аденомы, оцененные как истинно положительные (*samples of follicular adenoma evaluated as true positive*)

папиллярного рака щитовидной железы, реже формирующие метастазы в лимфатические узлы, но обладающие более высокой предрасположенностью метастазировать в легкие, ассоциируются с мутациями RAS или рекомбинациями PAX8-пероксисомных пролиферативно-активированных рецепторов γ [34]. В противоположность этому при папиллярном РЩЖ с мутациями BRAF наиболее часто обнаруживают инвазию за пределы щитовидной железы, и такой вариант рака с большей вероятностью будет прогрессировать в недифференцированные формы [35, 36].

В исследовании, включавшем изучение цитологических образцов 235 узлов щитовидной железы (174 пациента) была определена частота мутаций генов BRAF, RAS, RET, TRK и PPR-гамма. Наличие мутации было определено в 67 из 235 образцов. Из них в 34,3 % были определены мутации RAS, в 49,3 % – мутации BRAF и в 16,4 % – мутации RET/PTC. Наличие мутации было ассоциировано с онкопроцессом в 91,1 % случаев, с наличием доброкачественных изменений – только в 8,9 %. При этом мутации BRAF и RET/PTC были ассоциированы с РЩЖ во всех случаях, в то время как мутации RAS были ассоциированы как с РЩЖ (74 %), так и с фолликулярной аденомой, хотя и значительно реже (26 %). По заключению авторов сочетание молекулярно-генетических с классическими цитологическими исследованиями позволяет повысить точность до 93,2 % по сравнению с только молекулярным анализом (90,2 %) и традиционной цитологией (83,0 %) (табл. 3) [27].

Важнейшую роль играет определение генетических мутаций при медуллярной карциноме. Учитывая, что случаи медуллярной карциномы могут быть как спорадическими, так и семейными (MEN 2A, MEN 2B, синдром семейного медуллярного рака), генетическое тестирование позволяет выявить пациентов с высоким риском развития заболевания и тех, у кого оно протекает бессимптомно. Семейные формы являются результатом мутаций RET-протоонкогена. Выявление этих мутаций позволяет проводить ранее или профилактическое хирургическое вмешательство [11]. Ранее была подтверждена значимость выявления именно RET-мутаций при обследовании пациентов с медуллярным раком (B. Salehian, R. Samoa, 2013). Роль RAS-мутаций, в том числе HRAS, при спорадическом медуллярном RET-негативном раке пока не была точно определена. В то же время мутации генов BRAF, AKT1 и CTNBN1, похоже, не играют значимой роли в развитии медуллярного РЩЖ [37].

Таким образом, на данный момент в литературе наиболее часто в качестве генетических маркеров, позволяющих проводить дифференциальную диагностику и определять прогноз заболевания, рассматривают гены BRAF(V600E), RET/PTC, PAX-8/PPR γ) [18].

Морфометрические методы

Когерентная фазовая микроскопия

Основой данного метода является возможность при помощи специального оборудования регистрировать в клетках зави-

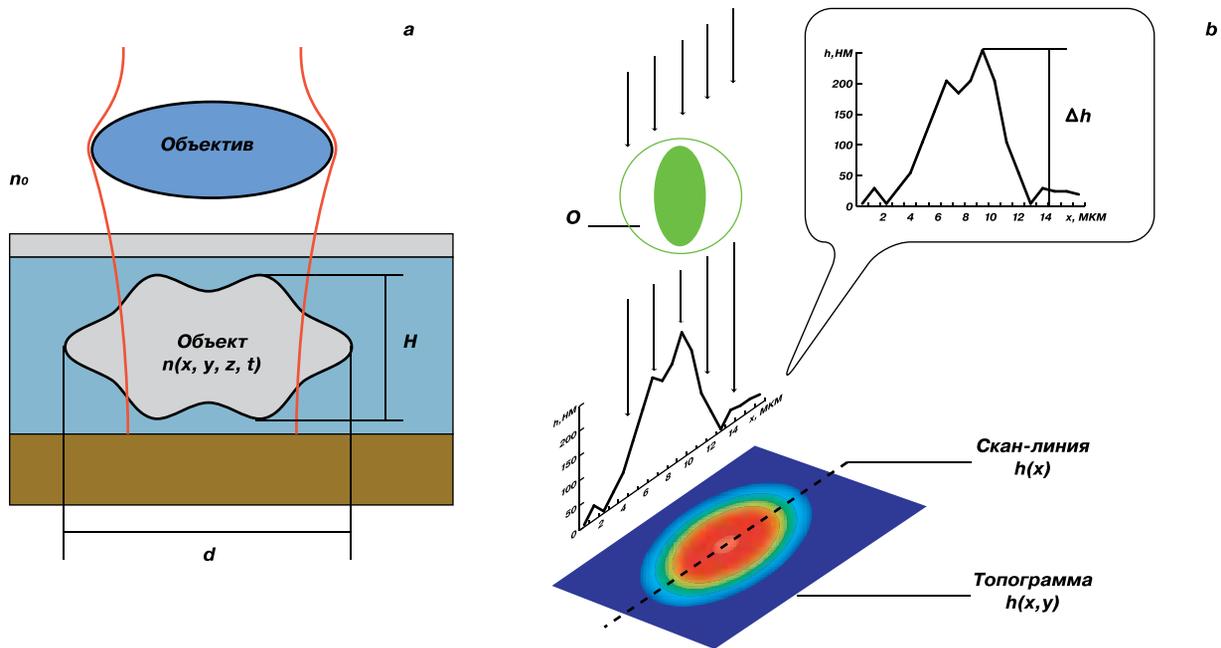


Рис. 2. Оптическая модель клетки. (а) Объект (клетка) представлена оптической неоднородностью $n(x, y, z, t)$ в иммерсионной среде с показателем преломления n_0 . (б) Волновой фронт падающей волны (источник когерентного излучения – лазер, $\lambda=633$ нм) модулируется объектом. Деформированный волновой фронт в микроскопе преобразуется в топограмму – оцифрованное двумерное распределение оптической разности хода (фазовой толщины) [55]

Figure 2. Optical cell model. (a) Object (cell) is represented by optical inhomogeneity $n(x, y, z, t)$ in immersion medium with refractive index n_0 . (b) Wave front modulated by object (emitting source – laser, $\lambda=633$ nm). Misshapen wave front gets converted into topogram (digitized 2-D distribution of optical motion differential) in microscope [55]

симые от метаболизма флуктуации различных параметров с частотами от сотен долей до сотен герц (P. Rapp, 1979). Благодаря этому появилась возможность исследовать связь между структурой и функцией, изучать изменения функционального состояния клетки в динамике. Результатами многих исследований стало обнаружение связи между функциональным состоянием объекта и показателем фазовой толщины (оптическая разность хода, ОРХ). В свою очередь ОРХ, измеряемая интерференционным методом, связана с макроскопическим параметром показателем среды – показателем преломления (рис. 2) [55].

Уникальность метода когерентной фазовой микроскопии заключается в том, что он не только позволяет изучать строение отдельных клеток и их органелл с высоким пространственным разрешением (50–100 нм), но и следить за изменением функционального состояния с временным разрешением 1–10 мс. Метод когерентной фазовой микроскопии не требует трудоемкой подготовки препаратов, окрашивания и фиксации, изучаются живые неокрашенные клетки [57].

С использованием метода когерентной фазовой микроскопии был разработан уникальный программно-аппаратный комплекс, позволяющий изучать изменение функционального состояния клетки в динамике. Для этого клетка исследуется в объективе с микросеткой, где каждая точка имеет свои координаты. В каждой из выделенных точек измеряют флуктуации фазовой толщины, изменяющиеся во времени в зависимости от метаболических процессов, протекающих в клетке. Измерения проводились на ядрышках, ядре и цитоплазме. В «нормальных» клетках и клетках рака наблюдались периодические изменения функциональной активности в ядрышке, ядре и цитоплазме: при снижении метаболических процессов в ядре они увеличивались в цитоплазме, и наоборот. Эти изменения сопровождались явлениями секреции [57].

Были определены спектры колебаний флуктуаций фазовой толщины для «нормальных» клеток и клеток папиллярного РЩЖ. Различия получены как в значении частот колебания спектров, так и в их интенсивности, поскольку «нормальные» клетки и часть клеток папиллярного рака гормонально активны. При РЩЖ интенсивность флуктуаций может в несколько раз превышать этот показатель для «нормальных» клеток, что объясняет интенсивность метаболических процессов в клетках папиллярного рака, в отличие от нормальных клеток [56]. Полученные параметры могут быть использованы для дифференциальной диагностики РЩЖ и доброкачественных новообразований щитовидной железы.

Атомно-силовая микроскопия

Использование метода атомно-силовой микроскопии (АСМ) открывает новые возможности в цитологической диагностике, поскольку за 8–10 мин позволяет получить изображение поверхности клеток с разрешением порядка нескольких нанометров [41, 43].

Физической основой АСМ служит взаимодействие между острием зонда, сканирующего исследуемый образец, и анализируемой поверхностью [42]. При этом характерное расстояние между зондом и поверхностью образца при сканировании не превышает 10 нм. В процессе сканирования зонд движется строка за строкой по изучаемому образцу. При этом его острие приподнимается и опускается, очерчивая микрорельеф поверхности образца. АСМ обладает рядом преимуществ, что дает возможность успешно применять этот метод в цитологии [39, 40, 44]. АСМ позволяет:

- изучать структуру и физические свойства поверхностей в различных средах,
- получать трехмерное изображение клеток и макромолекул на их поверхности,
- исследовать поведение макромолекул и живых клеточных систем в условиях, приближенных к физиологическим [45–48].

В последние годы появляется все больше работ, посвященных использованию АСМ в изучении различных видов рака [49–52].

В работе М. Prabhupе и соавт. (2012), проведенной с применением АСМ, было установлено, что клетки РЩЖ в 3–5 раз мягче по сравнению с нормальными клетками щитовидной железы. При этом степень изменения данного параметра зависела от времени, проходящего между пробоподготовкой и самим исследованием. Автор указывает, что время культивирования – важный фактор, способный повлиять на процессы, происходящие в клетках, и оно должно учитываться при проведении сравнительного анализа [53].

Исследование цитологических препаратов, проведенных с помощью АСМ, позволило обнаружить характерное для РЩЖ изменение ядерно-цитоплазматического соотношения по высоте в сторону увеличения с 1,9 до 2,5 (Н.Н. Волченко, Е.Н. Славнова, С.С. Сухарев, 2011). Этот параметр может служить объективным критерием дифференциальной диагностики между ПРЩЖ и фолликулярной аденомой и выработкой соответствующей тактики лечения (В.И. Чиссов, И.В. Решетов, Н.Н. Волченко).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Shah J. Хирургическая тактика в отношении шейных лимфоузлов. Материалы межрегиональной конференции с международным участием «Рак щитовидной железы и эндемический зоб». Екатеринбург, 2007. С. 27–28.
2. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2010 году. М., 2012. 260 с.
3. Shah J. Риск общепринятой стратегии хирургического и адьювантного лечения рака щитовидной железы. Онкохирургия. 2009.;1(2):13.
4. Петрова Г.В., Грецова О.П., Харченко Н.В. Злокачественные новообразования щитовидной железы в России. Материалы межрегиональной конференции с международным участием «Рак щитовидной железы и эндемический зоб». Екатеринбург, 2007. С. 224.
5. Казубская Т.П. Диагностика наследственной предрасположенности к папиллярному и фолликулярному раку щитовидной железы. Онкохирургия. 2009;1(2):17.
6. Бирин Л.М., Волкова В.Л. Применение полипропиленовой сетки в замещении дефекта гортани при хирургическом лечении местнораспространенного рака щитовидной железы. Онкохирургия. 2009;1(2):58.
7. Simard E.P., Ward E.M., Siegel R. et al. Cancers with increasing incidence trends in the United States: 1999 through 2008. CA Cancer J Clin. 2012 Jan 4. doi: 10.3322/caac.20141. [Epub ahead of print]
8. Фадеев В.В. IV Всероссийский тиреологический конгресс и клинические рекомендации по диагностике и лечению рака щитовидной железы. Клиническая и экспериментальная тиреология. 2007; 3(4): 6–9.
9. Буторин А.С., Привалов В.А., Яйцев С.В. Органосохраняющий подход к лечению многофокусного рака щитовидной железы. Материалы межрегиональной конференции с международным участием «Рак щитовидной железы и эндемический зоб». Екатеринбург, 2007. С. 32.
10. Shah J., Patel S.G., Singh B. Head and neck surgery and oncology. Fourth edition. 2012. Elsevier. 838 p.
11. Griebeler M.L., Gharib H., Thompson G.B. Medullary Thyroid Carcinoma. Endocr Pract. 2013 P.1–31. [Epub ahead of print]
12. Романчишен А.Ф. Хирургия щитовидной и околощитовидной желез. 2009. ИПК «Вестн». Санкт-Петербург. 647 с.
13. Севрюков Ф.Е. Видеоассистированные операции при опухолях щитовидной железы с биопсией сторожевого лимфатического узла. Дисс. канд. мед. наук. 2009. 157 с.
14. Афанасьева З.А. Комплексная диагностика, лечение и реабилитация больных раком щитовидной железы. Диссертация на соискания ученой степени доктора медицинских наук. Казань, 2005. 252 с.
15. Букаева И.А., Смирнова Е.А., Павловская А.И. и др. Значение аргирофильных белков области ядрышковых организаторов в разграничении доброкачественного и злокачественного роста эпителиальных опухолей щитовидной железы. Архив патологии. 2001;3:15–18.
16. Dabbs D. Diagnostic Immunohistochemistry. 2006. Churchill Livingstone; 2 edition 848 p.
17. Петров С.В., Хасанов Р.Ш., Афанасьева З.А. Иммуноморфологические исследования в диагностике опухолей щитовидной железы. Российский онкологический журнал. 2005;5:50–54.
18. Vitale M. SEREX: a promising approach for identification of thyroid cancer serological biomarkers. Clin. Endocrinol. (Oxf). 2013 Jan 29. doi: 10.1111/cen.12161. [Epub ahead of print].
19. Rossi E.D., Straccia P., Palumbo M. et al. Diagnostic and Prognostic Role of HBME-1, Galectin-3, and β -Catenin in Poorly Differentiated and Anaplastic Thyroid Carcinomas. Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol. 2012. [Epub ahead of print]
20. Cui W., Sang W., Zheng S. et al. Usefulness of cytokeratin-19, galectin-3, and Hector Battifora mesothelial-1 in the diagnosis of benign and malignant thyroid nodules. Clin. Lab. 2012;58(7–8):673–80.
21. Mataraci E.A., Ozgüven B.Y., Kabukçuoğlu F. Expression of cytokeratin 19, HBME-1 and galectin-3 in neoplastic and nonneoplastic thyroid lesions. Pol. J Pathol. 2012;63(1):58–64.
22. Paunovic I., Isic T., Havelka M. et al. Combined immunohistochemistry for thyroid peroxidase, galectin-3, CK19 and HBME-1 in differential diagnosis of thyroid tumors. APMIS. 2012;120(5):368–379.
23. Савостикова М.В. Иммуноцитохимическое исследование в диагностике и оценке важнейших факторов прогноза злокачественных и доброкачественных образований. Дисс. канд. мед. наук. М., 2007. 207 с.
24. Weber F., Shen L., Aldred M.A. et al. Genetic classification of benign and malignant thyroid follicular neoplasia based on a three-gene combination. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2005;90(5):2512–21.
25. Bryson P.C., Shores C.G., Hart C. et al. Immunohistochemical distinction of follicular thyroid adenomas and follicular carcinomas. Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. 2008;134(6):581–586.
26. Eszlinger M., Paschke R. Molecular fine-needle aspiration biopsy diagnosis of thyroid nodules by tumor specific mutations and gene expression patterns. Mol. Cell Endocrinol. 2010;322(1–2):29–37.
27. Cantara S., Capezzone M., Marchisotta S. et al. Impact of proto-oncogene mutation detection in cytological specimens from thyroid nodules improves the diagnostic accuracy of cytology. J Clin. Endocrinol. Metab. 2010;95(3):1365–69.
28. Ciampi R., Knauf J.A., Kerler R. et al. Oncogenic AKAP9-BRAF fusion is a novel mechanism of MAPK pathway activation in thyroid cancer. J Clin. Invest. 2005; 115:94–101
29. Белохвостов А.С., Абрамов А.Ю., Маркова С.И. и др. Исследование генов p53, APC, B-RAF и K-RAS, в ДНК, выделенной из различных биологических образцов у лиц с онкологическими заболеваниями щитовидной железы. Материалы межрегиональной конференции с международным участием «Рак щитовидной железы и эндемический зоб». Екатеринбург, 2007. 54 с.
30. Mesa C. Jr, Mirza M., Mitsutake N. et al. Conditional activation of RET/PTC3 and BRAFV600E in thyroid cells is associated with gene expression profiles that predict a preferential role of BRAF in extracellular matrix remodeling. Cancer Res. 2006 ;66(13):6521–29.
31. Kimura E.T., Nikiforova M.N., Zhu Z. et al. High prevalence of BRAF mutations in thyroid cancer: genetic evidence for constitutive activation of the RET/PTC-RAS-BRAF signaling pathway in papillary thyroid carcinoma. Cancer Res 2003; 63: 1454–57.

32. Soares P., Trovisco V., Rocha A.S. et al. *BRAF mutations and RET/PTC rearrangements are alternative events in the etiopathogenesis of PTC. Oncogene* 2003; 22: 4578–80.
33. Fratini M., Ferrario C., Bressan P. et al. *Alternative mutations of BRAF, RET and NTRK1 are associated with similar but distinct gene expression patterns in papillary thyroid cancer. Oncogene*. 2004; 23: 7436–40.
34. Castro P., Rebocho A.P., Soares R.J. et al. *PAX8-PPAR γ rearrangement is frequently detected in the follicular variant of papillary thyroid carcinoma. J Clin. Endocrinol. Metab.* 2006;91:213–20.
35. Nikiforova M.N., Kimura E.T., Gandhi M. et al. *BRAF mutations in thyroid tumors are restricted to papillary carcinomas and anaplastic or poorly differentiated carcinomas arising from papillary carcinomas. J Clin. Endocrinol. Metab.* 2003;88:5399–404.
36. Namba H., Nakashima M., Hayashi T. et al. *Clinical implication of hot spot BRAF mutation, V599E, in papillary thyroid cancers. J Clin. Endocrinol. Metab.* 2003;88:4393–97.
37. Schulten H.J., Al-Maghrabi J., Al-Ghamdi K. et al. *Mutational screening of RET, HRAS, KRAS, NRAS, BRAF, AKT1, and CTNNB1 in medullary thyroid carcinoma. Anticancer Res.* 2011;31(12):4179–83.
38. Волченко Н.Н., Славнова Е.Н., Сухарев С.С. и др. *Атомно-силовая микроскопия в онкоцитологии. Российский онкологический журнал.* 2001;5:12–17.
39. Murphy M.F., Lator M.J., Manning F. et al. *A Comparative Study of the Conditions Required to Image Live Human Epithelial and Fibroblast Cells Using Atomic Force Microscopy. J. Microscopy Research and Technique.* 2006; 69(9):757–765.
40. Гуцина Ю.Ю., Олюнина Л.И., Гончарова А.Л. и др. *Исследование морфологии поверхности клеток Azotobacter Chroococcum в условиях гипертермии методом атомно-силовой микроскопии. Рентгеновские, синхротронные и нейтронные исследования.* 2005;5:87–92.
41. Кирпичников М.П. *Молекулярная диагностика детских инфекций методом атомно-силовой микроскопии. В мире науки.* 2006;9:82–85.
42. Мионов В.Л. *Основы сканирующей зондовой микроскопии. М., 2005. 144 с.*
43. Чиссов В.И., Волченко И.Я., Решетов И.В. и др. *Материалы Всероссийской науч. конф. с международным участием "Нанотехнологии в онкологии 2008". М., 2008. С. 80–81.*
44. Prabhune M., Belge G., Dotzauer A. et al. *Comparison of mechanical properties of normal and malignant thyroid cells. Micron.* 2012;43(12): 1267–72.
45. Webb H.K., Truong V.K., Hasan J. et al. *Physico-mechanical characterisation of cells using atomic force microscopy – Current research and methodologies. J Microbiol. Methods.* 2011;86(2):131–139.
46. Dorobantu L.S., Gray M.R. *Application of atomic force microscopy in bacterial research. Scanning.* 2010;32(2):74–96.
47. Dorobantu L.S., Goss G.G., Burrell R.E. *Atomic force microscopy: a nanoscopic view of microbial cell surfaces. Micron.* 2012; 43(12):1312–22.
48. Scheuring S., Dufre \tilde{n} e Y.F. *Atomic force microscopy: probing the spatial organization, interactions and elasticity of microbial cell envelopes at molecular resolution. Mol. Microbiol.* 2010;75(6):1327–36.
49. Sariisik E., Docheva D., Padula D. et al. *Probing the interaction forces of prostate cancer cells with collagen I and bone marrow derived stem cells on the single cell level. PLoS One.* 2013;8(3):e57706.
50. Rebelo L.M., de Sousa J.S., Mendes Filho J. et al. *Comparison of the viscoelastic properties of cells from different kidney cancer phenotypes measured with atomic force microscopy. Nanotechnology.* 2013;8;24(5):055102.
51. Hörner S., Fabritz S., Herce H.D. et al. *Cube-octameric silsesquioxane-mediated cargo peptide delivery into living cancer cells. Org. Biomol. Chem.* 2013;11(14):2258–65.
52. McEwen G.D., Wu Y., Tang M. et al. *Subcellular spectroscopic markers, topography and nanomechanics of human lung cancer and breast cancer cells examined by combined confocal Raman microspectroscopy and atomic force microscopy. Analyst.* 2013;138(3):787–97.
53. Prabhune M., Belge G., Dotzauer A. et al. *Comparison of mechanical properties of normal and malignant thyroid cells. Micron.* 2012; 43(12) :1267–72.
54. Rapp P. *An atlas of cellular oscillators. J Exp. Biol.* 1979;81:281–306.
55. Тычинский В.П. *Динамическая фазовая микроскопия: возможен ли «диалог» с клеткой?. Успехи физических наук.* 2007;177(5):535–552.
56. Волченко Н.Н., Тычинский В.П., Решетов И.В. и др. *Современные методы цитологической диагностики папиллярного рака щитовидной железы. Онкохирургия.* 2008;1:116.
57. Волченко Н.Н., Тычинский В.П., Решетов И.В. и др. *Использование когерентной фазовой микроскопии для исследования папиллярного рака щитовидной железы. Альманах клинической медицины.* 2006;12:49.
58. Чиссов В.И., Решетов И.В., Славнова Е.Н. и др. *Применение атомно-силовой микроскопии в онкоцитологии для определения тактики хирургического лечения. Онкохирургия.* 2011;5:39–44.
59. Хвостовой В.В., Сычев М.Д., Киселев И.Л. и др. *Тактика лечения папиллярного рака щитовидной железы с регионарным распространением в паратрахеальные лимфатические узлы. Онкохирургия.* 2011;3:41–45.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ДЛИТЕЛЬНОЙ ОБЩЕЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ ПАЦИЕНТА С ЕДИНИЧНЫМИ МЕТАСТАЗАМИ РАКА ЛЕГКОГО В ГОЛОВНОЙ МОЗГ

CLINICAL CASE OF PROLONGED OVERALL SURVIVAL OF LUNG CANCER PATIENT WITH A FEW METASTASES TO THE BRAIN

А. М. Зайцев, М. И. Куржупов, О. Н. Кирсанова

ФГБУ МНИОИ им. П. А. Герцена Минздрава России, Москва
Контакты: Кирсанова Ольга — o.n.kirsanova@gmail.com

A. M. Zaitzev, M. I. Kurzhupov, O. N. Kirsanova

*Moscow P. A. Herten Scientific Research Cancer Center
Contacts: Kirsanova Olga — o.n.kirsanova@gmail.com*

Рак легкого стоит на первом месте по частоте метастазирования в головной мозг (40–60% случаев). Лечение больных раком легкого с отдаленными метастазами остается не до конца решенной проблемой, результаты лечения по-прежнему неудовлетворительны. Наиболее частой причиной гибели больных раком легкого являются интракраниальные метастазы. Без лечения средняя продолжительность жизни таких больных составляет 44 дня. При симптоматической терапии кортикостероидами продолжительность жизни можно увеличить до 2 месяцев. Стандартом при единичном поражении является их хирургическое удаление с последующим облучением всего вещества головного мозга. При множественных очагах применяется облучение всего головного мозга. Мы приводим собственное успешное длительное клиническое наблюдение больного с единичными метастазами в головной мозг низкодифференцированной аденокарциномы легкого. По поводу первичной опухоли проведено комбинированное лечение (расширенная операция + лучевая терапия). Через 19 месяцев наступило прогрессирование в виде двух очагов в головном мозге и метастаза в надпочечник. Реализован план комплексного лечения: произведено последовательное удаление обоих интракраниальных очагов (в правой теменной области и в правой лобной доле) с последующим облучением головного мозга и терапией производными нитрозомочевины. Второй безрецидивный период составил 16 мес, после чего больной отметил нарастание слабости, периодические немотивированные подъемы температуры, потливость по ночам. При обследовании выявлен рецидив в правой лобной доле, в области ранее удаленного очага, а также массивный рецидив в верхнем левом гемитораксе с признаками распада, параканкрозного воспаления. Тактика лечения обсуждена на консилиуме. С учетом наличия гнойного распада в легком, продолженного роста как в зоне первичной опухоли, так и в области метастаза в головной мозг, специализированного лечения пациенту не рекомендовалось. В течение 2 месяцев проводилась симптоматическая терапия кортикостероидами в возрастающих дозах. В июле 2013 г. больной скончался. Приведенное наблюдение демонстрирует возможность комбинированного лечения распространенного рака легкого с наличием метастазов в головном мозге. Больной с удовлетворительным качеством жизни прожил 17 месяцев после обнаружения единичных метастазов в головной мозг при медиане выживаемости данной группы больных 11,5 месяца.

Ключевые слова: рак легкого, метастазы в головной мозг, нейроонкология.

Lung cancer is the first malignant tumor that metastasizes to the brain most often; the incidence of brain metastases attains 40-60 percent. The treatment of such category of patients remains a problem which is far from being solved, and the results of their treatment are still unsatisfactory. Intracranial brain metastases are the most frequent cause of death. Medium survival of such patients is rarely longer than 44 days without treatment; supportive care with steroids can prolong it up to 2 months. Standard treatment in case of solitary metastatic site implies its surgical removal followed by whole brain irradiation which also can be applied as a sole treatment in case of multiple metastases. Here we introduce an interesting clinical case of successful prolonged follow up of the lung cancer patient with a few solitary brain metastases. Previously this patient underwent combined treatment (extended radical surgery and radiotherapy) concerning his primary tumor (low grade adenocarcinoma). Disease progression occurred after 19 months presenting two brain metastatic sites in the right parietal region and right frontal lobe, and adrenal involvement. Complex treatment plan had been implemented without severe complications: sequential removal of both intracranial lesions followed by whole brain irradiation and nitrosourea based chemotherapy. The second progression free survival was about 16 months, but then the patient reported new growing symptoms such as weakness, unmotivated fever, and night sweat. Diagnostic procedures revealed the relapse in previously treated area in right frontal lobe and massive local relapse in the left lung with necrosis and surrounding inflammation of lung tissue. All things considered, specific treatment was not indicated to this patient any longer, but supportive care including increasing doses of steroids was held within 2 months until patient's death. This case demonstrates the capabilities of complex approach to the disseminated lung cancer treatment which might provide quite satisfactory quality of life and prolonged survival (up to 17 months).

Key words: lung cancer, brain metastases, neurooncology.

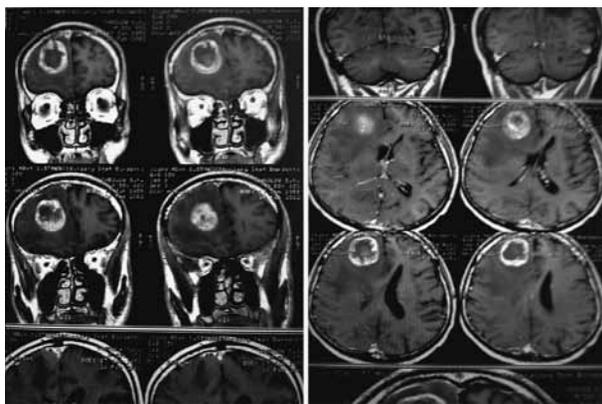


Рис. 1а. МРТ головного мозга в Т1-режиме с контрастным усилением, фронтальная проекция, до первой операции. Метастатическая опухоль в правой лобной области головного мозга, размерами 34x34x36 мм, накапливающая контраст, преимущественно по периферии, окруженная зоной перифокального отека

Figure 1a. Frontal MRI of brain in T1 regimen with contrast: before first surgery. Metastatic site in right frontal lobe 34x34x36 mm, accumulates contrast mostly on periphery, surrounded by perifocal oedema

Рис. 1б. МРТ головного мозга в Т1-режиме с контрастным усилением, аксиальная проекция, до операции. Метастатическая опухоль в правой лобной области головного мозга, размерами 34x34x36 мм, накапливающая контраст, преимущественно по периферии, окруженная зоной перифокального отека

Figure 1b. Axial MRI in T1 regimen with contrast, before surgery. Metastatic site in right frontal lobe 34x34x36 mm, accumulates contrast mostly on periphery, surrounded by perifocal oedema

Вторичные опухоли головного мозга выявляются в среднем в 5 раз чаще, чем первичные [1]. Поражение головного мозга выявляется при аутопсии у 25–50 % онкологических больных [2]. В Российской Федерации статистики по метастатическому поражению головного мозга нет, но считается, что в среднем ежегодно выявляется 14–16 новых случаев на 100 000 населения [3, 4, 10]. Рак легкого стоит на первом месте по частоте метастазирования в головной мозг (40–60 % случаев) [3]. Лечение больных раком легкого с отдаленными метастазами остается не до конца решенной проблемой, результаты лечения остаются неудовлетворительными как в России, так и в мире. Наиболее частой причиной гибели больных раком легкого являются интракраниальные метастазы. По данным I.T. Gavrilovich (2005), у 30 % больных немелкоклеточным раком легкого интракраниальные метастазы выявляются в течение первых двух лет после установления диагноза [5]. По данным Д.О. Рябухи (2010), средний срок манифестации метастатического поражения головного мозга при аденокарциноме составлял 11 месяцев, при плоскоклеточном раке – 10 месяцев, при мелкоклеточном раке – 11 месяцев, при недифференцированном раке – всего 4 месяца [6]. Без лечения средняя продолжительность жизни таких больных составляет 44 дня. При симптоматической терапии кортикостероидами продолжительность жизни можно увеличить до 2 месяцев. Стандартом при единичном поражении является хирургическое удаление с последующим облучением всего вещества головного мозга. При множественных очагах применяется облучение всего головного мозга.

По данным Онкологической группы лучевой терапии (RTOG) 1997 г. все пациенты с внутримозговыми метастазами делятся на три класса в зависимости от значения индекса Карновского, контролируемости первичного заболевания, наличия экстракраниальных метастазов. Так, выживаемость в 1-м RPA-классе составляет 14,5 месяца, во 2-м RPA классе – 11,5 месяца, в 3-м RPA-классе – 8 месяцев в случае комплексного лечения [7, 12].

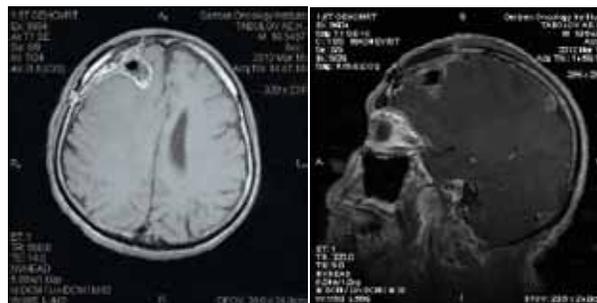


Рис. 2а. Контрольная МРТ головного мозга в Т1-режиме с контрастным усилением, аксиальная проекция (16.03.12) – опухоль правой лобной доли удалена, данных за ишемические и геморрагические осложнения нет

Figure 2a. Control axial MRI of brain in T1 regimen with contrast after surgical treatment – tumor removed, no sign of local ischemia or hemorrhage

Рис. 2б. Контрольная МРТ головного мозга в Т1-режиме с контрастным усилением, сагитальная проекция, с контрастным усилением (16.03.12) – опухоль правой лобной доли удалена, данных за ишемические и геморрагические осложнения нет. В правой теменной области опухоль 11x20x12 мм, окруженная зоной перифокального отека

Figure 2b. Control sagittal MRI of brain in T1 regimen with contrast after surgical treatment – tumor removed, no sign of local ischemia or hemorrhage. Other tumor localized in the right parietal region, 11x20x12 mm, with the zone of perifocal oedema.

По данным современных нейровизуализационных и патоморфологических исследований, показатель встречаемости множественных метастазов при раке легкого достигает 70–80 %, на единичные и солитарные метастазы приходится только 20–30 % наблюдений метастатического поражения головного мозга [8].

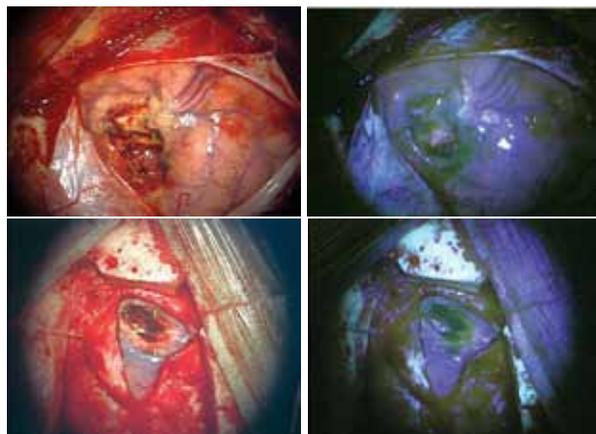


Рис. 3. Флюоресцентная диагностика: а – вид головного мозга и внутримозгового метастаза в белом свете; б – режим флюоресценции (красный цвет – опухоль, темно-синий – мозговая ткань); в – полость удаленной опухоли в белом свете; г – режим флюоресценции (нет флюоресцирующих участков – опухоль удалена)

Figure 3. Fluorescent diagnostics: a – brain tissue and metastasis in white light; b – fluorescence regimen (red – tumor, dark blue – brain tissue); c – cavity after tumor removal in white light; d – fluorescence regimen (no fluorescent zones – tumor removed)

Мы приводим собственное клиническое наблюдение успешного длительного ведения больного с единичными метастазами в головной мозг низкодифференцированной аденокарциномы легкого. По поводу первичной опухоли проведено комбинированное лечение (расширенная операция + лучевая терапия). По поводу прогрессирования процесса в виде единичных метастазов в головной мозг, наступившего через 19 месяцев безрецидивного

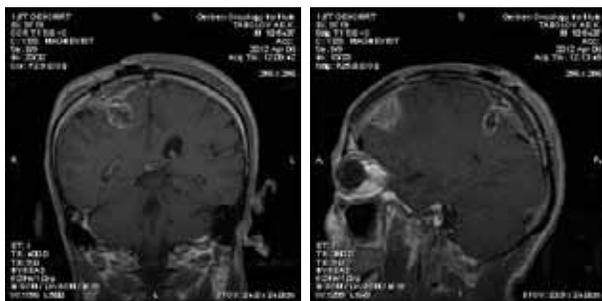


Рис. 4а. Контрольная МРТ головного мозга в T1-режиме с контрастным усилением, фронтальная проекция, с контрастным усилением (06.04.12) — опухоль правой теменной доли удалена, данных за ишемические и геморрагические осложнения нет

Figure 4a. Control frontal MRI of brain in T1 regimen with contrast after surgical treatment — tumor of the right parietal region is removed, no sign of local ischemia or hemorrhage

Рис. 4б. Контрольная МРТ головного мозга в T1-режиме с контрастным усилением, сагитальная проекция, с контрастным усилением (06.04.12) — опухоль правой теменной доли удалена, данных за ишемические и геморрагические осложнения нет

Figure 4b. Control sagittal MRI of brain in T1 regimen with contrast after surgical treatment — tumor of the right parietal region is removed, no sign of local ischemia or hemorrhage

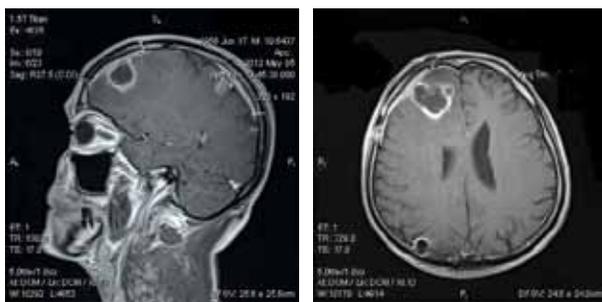


Рис. 5а. Контрольная МРТ головного мозга в T1-режиме с контрастным усилением, сагитальная проекция, с контрастным усилением (05.05.12): в правой теменной доле данных за продолженный рост нет, в правой лобной доле в кортикальных отделах конвексительно, прилежа к послеоперационной полости, отмечается очаг контрастирования до 13x14x9 мм, окруженный перифокальным отеком

Figure 5a. Control sagittal MRI of brain in T1 regimen with contrast: no sign of tumor in the right parietal region; focal contrast accumulation up to 13x14x9 mm in the cortical part of the right frontal lobe, lying down the postoperative cavity, with perifocal oedema

Рис. 5б. Контрольная МРТ головного мозга в T1-режиме с контрастным усилением, аксиальная проекция, с контрастным усилением (05.05.12): в правой лобной доле в кортикальных отделах конвексительно, прилежа к послеоперационной полости, отмечается очаг контрастирования до 13x14x9 мм, окруженный перифокальным отеком

Figure 5b. Control axial MRI of brain in T1 regimen with contrast: no sign of tumor in the right parietal region; focal contrast accumulation up to 13x14x9 mm in the cortical part of the right frontal lobe, close to postoperative cavity, with perifocal oedema

периода, проведено комплексное лечение в объеме удаления 2 очагов с последующим облучением головного мозга и терапией производными нитрозомочевины. Второй безрецидивный период составил 16 мес.

Больной Т., 55 лет, работник нефтеперерабатывающей промышленности, курильщик, поступил в отделение нейрохирургии МНИОИ им. П.А. Герцена 11.03.2012. Из анамнеза известно, что в июне 2010 г. при обследовании по месту жительства в связи со снижением массы тела выявлен периферический рак верхней доли левого легкого, T4N0M0 IIIb стадии. В МНИОИ 11.08.2010 выполнена операция «Видеоторакоскопия слева,

ревизия плевральной полости, торакотомия, стернотомия, верхняя лобэктомия слева (паллиативная), медиастинальная лимфаденэктомия». Послеоперационный период протекал удовлетворительно, больной выписан на 14-е сутки. При гистологическом исследовании № Т 43441 — низкодифференцированная аденокарцинома легкого с лимфоваскулярной инвазией, с подрастанием к сосудам, без поражения лимфоузлов (исследованы бронхопульмональные лимфоузлы слева, трахеобронхиальные, лимфоузлы переднего средостения, наивысшие лимфоузлы, лимфоузлы легочной связки, паратрахеальные). Тактика дальнейшего лечения обсуждена на консилиуме, рекомендована лучевая терапия. С 29.09.10 по 17.11.10 проведен курс дистанционной лучевой терапии на зону средостения до СОД 70 Гр, лечение сопровождалось эзофагитом II степени. С января 2012 г. появились головные боли в правой лобно-височной области, эпизоды потери сознания, головокружения, эпизоды дереализации, онемение в левых конечностях. При МРТ головного мозга 24.02.12 с внутривенным контрастированием выявлена опухоль правой лобной доли, других очагов не визуализировалось (рис. 1а, б). Обратился в МНИОИ. При обследовании также был выявлен метастаз в левый надпочечник (30x16 мм). Данных за другую очаговую патологию не получено. С учетом возраста пациента, неврологического статуса (индекс Карновски 70 %), наличия экстракраниального очага (надпочечник), по RPA классификации (recursive partitioning analyses) пациент был отнесен ко II классу. 16.03.12 проведена операция «Микрохирургическое удаление метастатической опухоли правой лобной доли с интраоперационной флуоресцентной диагностикой, интраоперационной фотодинамической терапией». Интраоперационно визуализирована опухоль серого цвета сразу под корой, кровотоочивая, с четкими границами. Путем попеременной диссекции и коагуляции произведено удаление опухоли в пределах перифокальной зоны, под контролем ФД. Проведен сеанс ФДТ: длительность 20 мин, мощность лазера 800 Вт, плотность энергии 100 Дж/см², диффузор 2 см. При контрольной МРТ головного мозга с контрастным усилением (16.03.12) — опухоль правой лобной доли удалена, данных за ишемические и геморрагические осложнения нет (рис. 2а, б). Однако в правой теменной области визуализирована ранее не выявлявшаяся дополнительная опухоль 11x20x12 мм, окруженная зоной перифокального отека. С учетом контроля других экстрацеребральных очагов, удовлетворительного соматического статуса больного и размеров очага решено выполнить нейрохирургическое лечение. 05.04.12 проведена операция «Микрохирургическое удаление метастатической опухоли правой теменной доли с ИОУЗИ-контролем, ИОФД, ИОФДТ». Интраоперационно кора визуально не изменена. При помощи УЗИ лоцирован опухолевый очаг (рис. 3а). ТМО вскрыта У-образным разрезом. Рассечена утолщенная арахноидея, выявлена опухоль желтого цвета, некротизированная, бессосудистая. Путем попеременной диссекции и коагуляции произведено удаление опухоли под контролем ФД (рис. 3б). Гемостаз. Сеанс ФДТ: мощность 800 Вт, плотность энергии 100 Дж/см², диффузор 2 см, длительность 15 мин. При контрольной МРТ головного мозга с контрастным усилением (06.04.12) — опухоль правой теменной доли удалена, данных за ишемические и геморрагические осложнения нет (рис. 4а, б). Послеоперационный период протекал гладко, послеоперационные раны зажили первичным натяжением, швы сняты, 13.04.12 выписан в удовлетворительном состоянии. В неврологическом статусе — умеренный неврологический дефицит в виде легкой лобной симптоматики. При контрольном МРТ головного мозга с контрастным усилением

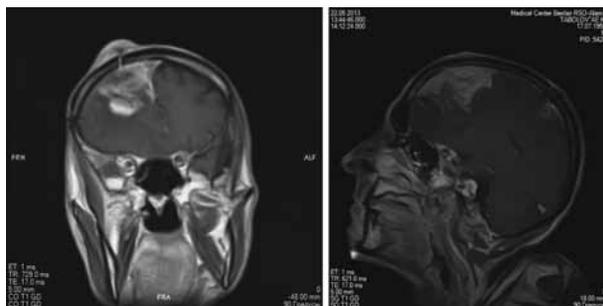


Рис. 6а. МРТ головного мозга в T1-режиме с контрастным усилением, фронтальная проекция от 22.05.2013. Выявляется очаг контрастирования в правой лобной доле, в области ранее удаленного очага, размерами 45x57x43 мм, с массивным перифокальным отеком, смещением срединных структур на 7 мм
Figure 6a. Frontal MRI of brain in T1 regimen with contrast. Local contrast accumulation is evident in the right frontal lobe, on the site of previously removed tumor, 45x57x43 mm, with massive perifocal oedema and median structures dislocation (7 mm)

Рис. 6б. МРТ головного мозга в T1-режиме с контрастным усилением, сагитальная проекция от 22.05.2013. Выявляется очаг контрастирования в правой лобной доле, в области ранее удаленного очага, размерами 45x57x43 мм, с массивным перифокальным отеком
Figure 6b. Sagittal MRI of brain in T1 regimen with contrast. Local contrast accumulation is evident in the right frontal lobe, on the site of previously removed tumor, 45x57x43 mm, with massive perifocal oedema

(05.05.12): в правой теменной доле данных за продолженный рост нет, в правой лобной доле в кортикальных отделах конвексисто-прилежа к послеоперационной полости, отмечается очаг контрастирования до 13x14x9 мм, окруженный перифокальным отеком, в послеоперационной области в правой лобной доле без признаков продолженного роста (рис. 5а, б). По поводу раннего рецидива проведена лучевая терапия в виде облучения всего головного мозга до СОД 30 Гр, РОД 2–3 Гр. Перенес удовлетворительно. После окончания лучевой терапии проведено 6 курсов монохимиотерапии темодалом.

В течение 10 мес пациент наблюдался, был социально активен. Рекомендованные сроки планового обследования соблюдал не пунктуально, КТ грудной клетки не выполнялось. При МРТ головного мозга – без данных за прогрессирование. С начала 2013 г. отметил нарастание слабости, периодические немотивированные подъемы температуры, потливость по ночам. В мае 2013 г. при контрольном МРТ выявлен рецидив в правой лобной доле, в области ранее удаленного очага (рис. 6а, б). Также при КТ органов грудной клетки визуализирован массивный рецидив в верхнем левом гемитораксе с признаками распада, параканкрозного воспаления. Тактика лечения обсуждена на консилиуме. С учетом наличия гнойного распада в легком, продолженного роста как в зоне первичной опухоли, так и в области метастаза

в головной мозг, специализированного лечения пациенту не рекомендовалось. В течение 2 месяцев проводилась симптоматическая терапия кортикостероидами в возрастающих дозах. В июле 2013 г. больной скончался.

Заключение

Приведенное наблюдение демонстрирует возможности комбинированного лечения распространенного рака легкого с наличием метастазов в головном мозге. Больной с удовлетворительным качеством жизни прожил 17 месяцев после обнаружения единичных метастазов в головной мозг, при медиане выживаемости данной группы больных 11,5 месяцев.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Карахан В.Б., Семенова Ж.Б., Брюховецкий А.С. и др. Проблемы диагностики и хирургии метастатических опухолей мозга. Вестник московского онкологического общества. 2004;1: 3–4.
2. Posner J.B. Clinical manifestations of brain metastasis. Brain Metastasis. Eds.: L. Weiss, H.A. Gilbert, J.B. Posner. Boston: G.K. Hall. 1980; 189–207.
3. Коновалов А.Н., Козлов А.В., Черкаев В.А. и др. Опухоли центральной нервной системы. Онкология: национальное руководство. М., 2008;1012–1044.
4. Коршунов А.Г. Классификация опухолей нервной системы. Клиническая неврология / под ред. А.Н. Коновалова. М., 2004. Т. III, ч. 1, гл. 6, с. 171.
5. Gavrilovic I.T., Posner J.B. Brain metastases: epidemiology and pathophysiology. J Neurooncol. 2005;75(1):5–14.
6. Рябуха Д.О., Сидоренко Ю.С., Григоров С.В. и др. Клико-эпидемиологическая оценка метастазирования в ЦНС у больных раком легкого. Паллиативная медицина и реабилитация. 2010;1:47–50.
7. Smedby K.E., Brandt L., Bäcklund M.L. et al. Brain metastases admissions in Sweden between 1987 and 2006. Br. J Cancer. 2009;101(11): 1919–1924.
8. Soffietti R., Ruda R., Mutani R. Management of brain metastases. J. Neurology. 2002;249:1357–1369.
9. Getman V., Devyatko E., Dunkler D. et al. Prognosis of patients with non-small cell lung cancer with isolated brain metastases undergoing combined surgical treatment. Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2004;25(6):1107–1113.
10. Гайдар Б.В., Парфенов В.Е., Бисенков Л.Н. и др. Хирургическое лечение больных раком легкого с метастазами в головной мозг. Российская нейрохирургия. 2004;1(12).
11. Чиссов В.И., Филоненко Е.В., Решетов И.В. и др. Интраоперационная флуоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия у больных с метастатическим поражением головного мозга. Российский онкологический журнал. 2011;2:4–7.

Организация и проведение медицинских конференций и форумов в 2013г.
109509, Москва, ул. Авиамоторная, д. 55, корпус 31
8 (495) 544-41-62, 8 (926) 530-97-78, e-mail: mm.belova@gmail.com

План медицинских научно-практических конференций на 2013 г.

Название мероприятия	Врачи-участники	Дата	Место
V Международный Конгресс «Актуальные проблемы социально-психологического здоровья»	Детские и взрослые психиатры, психологи, педиатры, терапевты, реабилитологи и другие специалисты	24–27 сентября 2013г.	Москва
Междисциплинарная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы оториноларингологии и педиатрии»	Детские и взрослые оториноларингологи, аллергологи, иммунологи, педиатры, терапевты	26 сентября	Ярославль
Научно-практическая конференция «Актуальные вопросы пульмонологии и аллергологии»	Детские и взрослые пульмонологи, аллергологи, иммунологи, педиатры, терапевты, ЛД	28 сентября	Санкт-Петербург
Конференция для оториноларингологов Центрального Федерального округа	Детские и взрослые оториноларингологи, терапевты, педиатры Центрального Федерального округа	02–03 октября	Москва,
Юбилейная научно-практическая конференция «Заболевания верхних дыхательных путей»	Детские и взрослые оториноларингологи, терапевты, педиатры Ставропольского Края	октябрь	Ставрополь
Ежегодная научно-практическая конференция «Инфекционные заболевания верхних и нижних дыхательных путей»	Детские и взрослые пульмонологи, оториноларингологи, аллергологи, иммунологи, педиатры, терапевты, ЛД	17 октября	Москва
Школа «Новые технологии в оториноларингологии»	Взрослые и детские оториноларингологи, аллергологи, иммунологи, ЛД, педиатры, терапевты и другие специалисты	23 октября	Воронеж
2-я научно-практическая конференция «Инфекционные заболевания верхних и нижних дыхательных путей»	Детские и взрослые пульмонологи, оториноларингологи, аллергологи, иммунологи, педиатры, терапевты, ЛД	13 ноября	Ставрополь
«Актуальные вопросы пульмонологии и аллергологии»	Детские и взрослые пульмонологи, аллергологи, иммунологи, педиатры, терапевты	Дата на согласовании	Краснодар
Междисциплинарный форум «Актуальные вопросы семейной медицины»	Терапевты, гастроэнтерологи, неврологи, эндокринологи, дерматологи, оториноларингологи, пульмонологи, аллергологи, иммунологи, кардиологи, гинекологи, урологи, андрологи, дерматологи, ЛД и другие специалисты	08 ноября	Санкт-Петербург
Научно-практическая конференция «Актуальные вопросы гастроэнтерологии»	Гастроэнтерологи, терапевты, клинические фармакологи, ЛД	22 ноября	Саратов
II-й Форум «Актуальные вопросы неонатологии, дошкольного возраста, школьной и подростковой медицины»	Педиатры, школьные и подростковые врачи, детские гастроэнтерологи, неврологи, дерматологи, оториноларингологи, пульмонологи, аллергологи, иммунологи, кардиологи, гинекологи, урологи, андрологи, дерматологи, ЛД и другие специалисты	5–6 декабря	Саратов



V научно-практическая конференция оториноларингологов Центрального федерального округа РФ «Актуальное в оториноларингологии»

Генеральный партнер



Главные партнеры



Организатор конференции



Уважаемые коллеги!

2-3 октября 2013 года состоится очередная V научно-практическая конференция оториноларингологов Центрального федерального округа РФ «Актуальное в оториноларингологии», посвященная 140-летию образования клиники оториноларингологии МОНИКИ и 75-летию со дня рождения профессора В.Г. Зенгера. Конференция пройдет в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Московской области «Московском областном научно-исследовательском клиническом институте им. М.Ф. Владимирского» (г. Москва, ул. Щепкина, 61/2).

Организаторы конференции:

- Координационный совет по здравоохранению Центрального федерального округа РФ
- Министерство здравоохранения Московской области
- Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»

Целью очередной конференции является обсуждение актуальных вопросов оториноларингологии, касающихся способов диагностики, консервативного и хирургического лечения у детей и взрослых.

Технический организатор конференции:

компания «Медкон»

Основные тематические направления конференции:

1. Современные методы диагностики и лечения заболеваний верхних отделов дыхательных путей;
2. Современные аспекты профилактики и лечения заболеваний ЛОР-органов у детей;
3. Актуальные вопросы диагностики и лечения патологии уха;
4. Новые технологии в оториноларингологии.

В рамках конференции планируется проведение секционных курсов по ринологии и отиатрии. Для участия необходимо прислать заявку по электронной почте lormoniki@gmail.com и приложить копию диплома и сертификата специалиста.

Для участников конференции будет подготовлен сборник тезисов.

Для получения требований к оформлению тезисов, а также для получения материалов конференции и сертификата участника необходимо зарегистрироваться по адресу lormoniki@gmail.com или позвонить по телефонам: +7(495)544-41-62, +7(495)785-15-18 (информация для регистрации: город, ФИО, место работы, должность, специальность, контактный телефон).
www.lormoniki.ru

ИНСТРУКЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

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

Рукопись статьи должна включать:

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

Страницы должны быть пронумерованы.

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

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

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ ДОЛЖЕН СОДЕРЖАТЬ:

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

РЕЗЮМЕ

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

ТЕКСТ

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

Объем лекций и обзоров не должен превышать 12 стр.

Оригинальные статьи должны иметь следующую структуру:

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

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

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

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

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

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

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

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

При авторском коллективе до 4 человек включительно упоминаются все авторы (с инициалами после фамилий), при больших авторских коллективах упоминаются три первых автора и добавляется «и др.» (в иностранной литературе "et al."). В некоторых случаях в качестве авторов книг выступают их редакторы или составители. После фамилии последнего из них в скобках следует ставить «ред.» (в иностранных ссылках "ed.").

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

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

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

Редколлегия оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи.

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

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