

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ «МОСКОВСКИЙ
ОБЛАСТНОЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ
ИНСТИТУТ ИМ. М.Ф. ВЛАДИМИРСКОГО»

На правах рукописи

Утиашвили Натэла Иосифовна

**Оценка эффективности применения ботулотоксина типа А в
профилактике послеоперационных слюнных свищей**

14.01.14 - стоматология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Сипкин Александр Михайлович

Научный консультант:

кандидат медицинских наук

Мисиков Виктор Казбекович

Москва – 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
Глава 1 . ОБЗОР ЛИТЕРАТУРНЫХ ИСТОЧНИКОВ	11
1.1 Физиология слюнных желез, классификация заболеваний	11
1.2. Опухоли слюнных желез, основные аспекты диагностики и хирургического лечения.....	13
1.3. Слюнные свищи, этиология, клиника, классификация.....	17
1.3.1. Методы диагностики свищей слюнных желез.....	19
1.3.2. Методы лечения слюнных свищей.....	22
1.4. Иннервация околоушных слюнных желез.....	25
1.5. Общая характеристика системных антихолинэргических препаратов...	26
1.6. Ботулинотерапия при патологии слюнных желез.....	28
1.6.1. Механизм действия препаратов ботулотоксина типа А, общие показания к применению.....	29
1.6.2. Применение препаратов ботулотоксина типа А в лечении слюнных свищей.....	33
Глава 2 . МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	35
2.1. Общая характеристика пациентов.....	35
2.2. Методы исследования пациента до проведения оперативного лечения.....	37
2.2.1. Клинический метод.....	37
2.2.2. Методы ультразвуковой диагностики.....	39
2.2.3. Цитологическое исследование пунктата новообразования.....	41
2.2.4. Метод распределения пациентов по группам.....	42

2.2.5. Сиалометрия.....	42
2.3. Метод предоперационной инъекции препарата ботулотоксина типа А в околоушную слюнную железу, поражённую новообразованием.....	44
2.4. Метод субтотальной резекции околоушной слюнной железы.....	45
2.5. Метод определения количества раневого отделяемого из послеоперационной области.....	46
2.6. Метод определения содержания слюны в послеоперационном раневом отделяемом.....	46
2.7. Методика послеоперационного ведения пациентов.....	48
2.8. Методика оценки эффективности применения инъекций препарата ботулотоксина типа А в профилактике образования послеоперационных слюнных свищей.....	51
2.9. Методы статистического анализа данных.....	52
Глава 3 . РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	53
3.1. Оценка результатов сиалометрии до и после инъекций препарата ботулотоксина типа А.....	53
3.2 Результаты метода определения количества раневого отделяемого из послеоперационной области.....	60
3.5 Клинический пример предоперационной внутрижелезистой инъекции препарата ботулотоксина типа А.....	66
3.6 Клинические примеры лечения послеоперационных слюнных свищей.....	70
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	79
ВЫВОДЫ.....	84

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	86
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	87
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	88
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	100

Введение

Актуальность исследования

Лицо не только своеобразное произведение искусства, это невероятно тонко продуманный "инструмент". Инструмент, который помогает общаться, формирует первое впечатление у собеседника, является главным критерием оценки красоты и самооценки. Именно поэтому любые патологии челюстно-лицевой области, их хирургическое лечение, возможные последствия и осложнения оперативных вмешательств довольно тяжело переносятся пациентами на психоэмоциональном уровне.

До 5% процентов всей стоматологической патологии приходится на заболевания слюнных желез (А. К. Иорданишвили, 2014). Согласно одной из множества классификаций различают: сиалодениты, сиалозы, сиалолитиаз, сиалоаденопатии, кисты, врождённые пороки развития, травматические повреждения, опухоли слюнных желез.

От трёх до пяти процентов от всех новообразований челюстно-лицевой области приходится на опухоли слюнных желёз (А. К. Иорданишвили, В. В. Лобейко, 2014). Как известно, новообразования слюнных желез являются одними из самых сложных в челюстно-лицевой хирургии для диагностики и лечения. По данным А. А. Тимофеева, 2012, среди всех слюнных желез опухоли околоушной железы составляют 92,0 %, поднижнечелюстной – 6,5 %, подъязычной – 0,5 %, а малых слюнных желез – 1,0 %. В 94% случаев это доброкачественные опухоли. Лечение этих опухолей сводится к их хирургическому удалению. Объёмы операции зависят от локализации и характера новообразования. Так, например, при новообразованиях подчелюстной слюнной железы, всегда проводится экстирпация последней без или с забором окружающей ткани. При локализации процесса в околоушной слюнной железе, объёмы вмешательства могут колебаться от удаления новообразования до паротидэктомии. При сохранении части

железистой ткани существует риск возникновения послеоперационного слюнного свища или сиалоцеле. Согласно статистическим данным, они образуются в 39 % случаев после субтотальных резекций околоушных слюнных желез (R. L. Witt R. L., 2009). Обычно хирурги, не дожидаясь их появления, предпринимают следующие меры по профилактике в ближайшем послеоперационном периоде: тугие бинтования, назначение антихолинэргических средств. С возникшими свищами борются путём введения склерозантов (70% спирт, 5% раствор йода) в послеоперационную область. Не смотря на небольшую частоту образований свищей и существующие методики профилактики, все эти меры тяжело переносятся пациентами. Большинство из них жалуются на бессонницу из-за сильно тугих повязок, на учащённое сердцебиение (из-за приёма атропина), болезненные ощущения при введении склерозантов. Кроме того, лицам с сопутствующей патологией не рекомендован, а иногда и противопоказан приём холинолитиков, что удлиняет сроки наложения на послеоперационную область давящих повязок и, как следствие, время пребывания в стационаре.

Есть работы отечественных и зарубежных авторов (J. Venson, 2007; А. Р. Артеменко, 2009), где отмечено успешное применение ботулотоксина типа А при лечении гиперсаливации различного генеза (боковой амиотрофический склероз, болезнь Паркинсона, при различных нарушениях глотательного рефлекса), хронических слюнных свищей различной этиологии (Michael Williams, 2015). Гипотеза о том, что локальные инъекции ботулотоксина А могут использоваться для снижения саливации, изучается с конца 1990-х годов. Терапевтический эффект основан на подавляющем действии токсина на холинергические рецепторы клеток слюнных желез. Так как секреция жидкости стимулируется активацией этих рецепторов, инъекции ботулотоксина А снижают саливацию желез. В 1999 году Стэффиери с коллегами впервые предложили использовать ботулинотерапию слюнных свищей после неудачных результатов консервативного лечения. Исследования

подтвердили эффективность и безопасность ботулинотерапии в лечении слюнных свищей. Ткань железы чрезкожно инъецировалась в суммарной дозе от 10 до 20 Ед БОТОХ (Allergan) в два-три подхода. Всё это выполнялось в амбулаторных условиях с минимальным дискомфортом для пациента. Местный блок холинэргических рецепторов, достигаемый введением ботулотоксина типа А, помогал избегать общих побочных эффектов антихолинэргических препаратов. Снижение секреции слюны вело к временной остановке саливации, а в последующем к атрофии железы и к закрытию свищевого хода.

Опираясь на всё вышеизложенное, можно сделать вывод о том, что послеоперационные осложнения в челюстно-лицевой области, в виде слюнных свищей и сиалоцеле, часто встречаются в практике хирурга. Проблемы послеоперационного ведения и восстановления таких пациентов являются актуальными до настоящего времени, а их решение заключается в разработке более эффективных схем борьбы с ними.

Цель исследования

Повышение эффективности и качества профилактики послеоперационных свищей и сиалоцеле околоушных слюнных желез.

Задачи исследования

1. Изучить влияние ботулотоксина типа А на саливацию околоушных слюнных желез по данным сиалометрии.
2. Определить оптимальные сроки введения препарата ботулотоксина типа А для инъекций в околоушную слюнную железу.
3. Изучить влияние ботулотоксина на состояние послеоперационной области.
4. Разработать алгоритм применения ботулотоксина типа А в профилактике послеоперационных слюнных свищей и сиалоцеле.

Научная новизна исследования

Изучено влияние ботулотоксина типа А на саливацию околоушных слюнных желез у пациентов с новообразованиями слюнных желез.

Определены оптимальные сроки внутрижелезистого введения препарата ботулотоксина типа А для профилактики послеоперационных слюнных свищей.

Впервые изучено влияние ботулотоксина типа А на состояние послеоперационной раны пациентов после субтотальной резекции околоушной слюнной железы.

Разработан алгоритм профилактики образования слюнных свищей после хирургического вмешательства на околоушных слюнных железах с помощью предоперационных инъекций препарата ботулотоксина типа А.

Внедрена в клиническую практику методика профилактики послеоперационных слюнных свищей после хирургического лечения новообразований околоушных слюнных желез с помощью инъекций препарата ботулотоксина типа А.

Практическая значимость исследования

Разработанный алгоритм ведения пациентов с опухолями околоушных слюнных желез позволил снизить процент послеоперационных слюнных свищей.

Внедрение в научную и клиническую практику методики профилактики послеоперационных осложнений после хирургического лечения околоушных слюнных желез с применением инъекций препарата ботулотоксина типа А позволило сократить срок пребывания пациентов в стационаре на 3 койко-дня.

Сформулированы показания к проведению инъекций ботулотоксина типа А в профилактике послеоперационных сиалоцеле и слюнных свищей околоушных слюнных желез.

Положения, выносимые на защиту

Применение предоперационных внутрижелезистых инъекций препарата ботулотоксина типа А позволяет избирательно воздействовать на слюнную железу, вызывая снижение её саливаторной функции, что является благоприятным условием для профилактики образования послеоперационных слюнных свищей, для сокращения периода реабилитации пациентов.

Личный вклад автора

Автором был самостоятельно выполнен анализ литературных данных по теме исследования, проспективный анализ историй болезни, клиническое обследование пациентов, интерпретация результатов лабораторного и инструментального исследования, анализ результатов лечения (100 пациентов с доброкачественными новообразованиями околоушных слюнных желез). Так же автором самостоятельно выполнены следующие этапы работы: проведение сиалометрии, внутрижелезистых инъекций препарата ботулотоксина типа А под контролем УЗИ, ассистенция и самостоятельное выполнение операции «Резекция околоушной слюнной железы субтотальная», курирование пациентов в послеоперационном периоде, сбор, анализ, систематизация и интерпретирование данных, полученных в процессе исследования, их статистическая обработка, издание статей и выступления по теме выполненной научной работы.

Апробация работы

Результаты научной работы доложены и обсуждены на 21 Международной конференции челюстно-лицевых хирургов и стоматологов "Новые технологии в стоматологии", Санкт-Петербург (СЗГМУ) 11-13 мая 2016г.; на 23 Международном конгрессе Европейской Ассоциации черепно-челюстно-лицевых хирургов (EACMF), Лондон (Великобритания) 13-16 сентября 2016г.; на совместной научной конференции сотрудников отделения челюстно-лицевой хирургии ГБУЗ МО МОНИКИ, кафедры челюстно-

лицевой хирургии и хирургической стоматологии ГБУЗ МО МОНИКИ 28 октября 2016; на международной конференции TOXINS 2017: Basic Science and Clinical Aspects of Botulinum and Other Neurotoxins, Барселона (Испания) 18-21 января 2017г.; на 24 Международном конгрессе Европейской Ассоциации черепно-челюстно-лицевых хирургов (EACMF), Мюнхен (Германия) 18-21 сентября 2018г.; на IX Ксеофоруме, Стамбул (Турция) 27-30 сентября 2018г.; III межвузовской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы стоматологии», Москва (Россия), 24 октября 2018 г; на I Международной конференции молодых учёных-стоматологов, Москва (Россия), 03 марта 2020 г.; Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Применение высоких инновационных технологий в профилактической медицине», г. Аниджан (Узбекистан), 22-12 июня 2020; на VIII Международном междисциплинарном конгрессе по заболеваниям органов головы и шеи, Москва (Россия), 28-31 мая 2020

Внедрение результатов исследования

Результаты проведённого диссертационного исследования внедрены в клиническую деятельность отделения челюстно-лицевой хирургии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. Результаты диссертационного исследования внедрены в учебный процесс кафедры челюстно-лицевой хирургии и госпитальной хирургической стоматологии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского.

Соответствие паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 14.01.14 - стоматология; формуле специальности; области исследований согласно пункту 3; отрасли наук: медицинские науки. Стоматология – это область науки, которая занимается изучением этиологии, патогенеза основных стоматологических заболеваний, разработкой методов их профилактики,

диагностики и лечения. Совершенствование методов профилактики, ранней диагностики и современных методов лечения стоматологических заболеваний будет способствовать сохранению здоровья населения страны.

Публикации

Результаты, полученные в ходе выполнения диссертационного исследования опубликованы в пяти работах, из которых две входят в перечень рецензируемых научных журналов и изданий, определённых ВАК РФ.

Получен патент на изобретение "Способ хирургического лечения опухоли околоушной слюнной железы" RU 2618165 С1 от 02.05.2017 г.

Объём и структура диссертации

Диссертация изложена на 103 страницах машинописного текста и состоит из введения, глав: «Обзор литературных источников», «Материалы и методы исследования», «Результаты исследования», - заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы и приложений.

Список литературы содержит 105 источников, из которых 55 на русском, 50 на иностранных языках. Работа содержит 35 рисунков, включая фотографии, графики, диаграммы, 7 таблиц.

Диссертационная работа выполнена в рамках научного направления института «Разработка методов диагностики, лечения и реабилитации больных с дефектами мягких и костных тканей различной этиологии, атрофией альвеолярных отростков челюстей, осложненными формам верхнечелюстного синусита, заболеваниями слюнных желёз, височно-нижнечелюстного сустава и слизистой оболочки полости рта с использованием эндоскопической и микрохирургической техники, дентальной имплантации и криохирургии».

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРНЫХ ИСТОЧНИКОВ

Лицо не только своеобразное произведение искусства, это невероятно тонко продуманный "инструмент". Инструмент, который помогает общаться, формирует первое впечатление у собеседника, является главным критерием оценки красоты и самооценки. Именно поэтому патологические процессы челюстно-лицевой области, различные травмы, доброкачественные и злокачественные новообразования, в том числе и заболевания слюнных желез различного этиопатогенеза, хирургическое и консервативное лечение, тяжело переносятся пациентами на психоэмоциональном уровне.

1.1 Физиология слюнных желез, классификация заболеваний

Механизм запуска процесса пищеварения определяется в первую очередь количеством и составом вырабатываемой слюны [11, 19, 36], которая включает в себя как минеральные компоненты (анионы хлоридов, бикарбонатов, сульфатов, фосфатов; катионы натрия, калия, кальция магния, а также микроэлементы: железо, медь, никель и др.), так и органические соединения (амилаза и мальтаза, альбумины, глобулины, ферменты, лизоцим, муцин, аминокислоты, гормоны и гормоноподобные вещества, активаторы и ингибиторы фибринолиза, интерферон, кислая и щелочная фосфатазы и др.) [23]. Благодаря такому составу слюна представляет собой биологически активную жидкость (рН 6,8-7,4), обеспечивая надежное участие в процессах расщепления пищи и функционирования желудочно-кишечного тракта [41, 44]. У взрослого человека за сутки образуется 0,5-2 л слюны [48]. В её выработке принимают участие 3 пары больших и малые слюнные железы. Патология слюнных желёз многообразна и именно поэтому представляет огромный интерес [37,38]. До 5% от всех стоматологических заболеваний приходится на слюнные железы. Разработано множество классификаций, но

наиболее удобной и применимой в клинической практике на настоящий момент является вариант И. Ф. Ромачёвой и В. В. Афанасьева.

Согласно ему, различают:

1. Сиалоаденопатии - врождённые нарушения развития слюнных желез. К ним относятся пороки развития протоков (расширение — эктазия, сужение — стриктура); дистопия (гетеротопия) слюнных желез; недоразвитие, либо отсутствие слюнных желез.

2. Травматические поражения слюнных желез. К ним относят: слюнные свищи, сужение (стриктура) протока; полное заращение слюнного протока, киста слюнной железы («слюнная опухоль»).

3. Сиалозы - реактивно-дистрофические заболевания слюнных желез. Чаще всего развиваются на фоне эндокринных заболеваний, могут выявляться у больных с психосоматическими заболеваниями, быть следствием заболеваний желудочно-кишечного тракта или заболеваний мочеполовой сферы, диагностироваться у пациентов с такими заболеваниями крови, как лейкоз, лимфогранулематоз и др. Сиалозы также могут быть аллергического или аутоиммунного генеза (синдромы Шегрена, Микулича, Кюттнера, Хирфорда, АОП, метаболический и др.).

4. Сиаладениты - воспалительные заболевания слюнных желез. Среди них по течению различают острые и хронические. Острые в зависимости от возбудителя могут быть вирусные (вызванные вирусами эпидемического паротита, гриппа, цитомегаловируса, Эпштейна— Барр, аденовирусом, герпеса и др.), бактериальные (на фоне пневмонии, тифа, дизентерии, кори и др.) и послеоперационные. Хронический сиалоаденит по форме проявления может быть интерстициальный, паренхиматозный (рецидивирующий) и протоковый (сиалодохит).

В отдельную категорию стоит выделить лимфогенный сиалоаденит, локализующийся в околоушной слюнной железе. Иными словами в

литературе он носит названия: ложный паротит Герценберга—Рубашова, лимфогенный паротит.

По этиологии сиалоадениты также могут быть травматическими и специфическими (актиномикоз, туберкулез, сифилис слюнной железы).

5. Сиалолитиаз (или слюнокаменная болезнь) – заболевание, характеризующееся образованием конкрементов в протоковой системе околоушной, поднижнечелюстной, подъязычной или малых слюнных желез.

6. Кисты слюнных желез – опухолеподобные новообразования больших и малых слюнных желез.

7. Опухоли слюнных желез.

1.2 Опухоли слюнных желез, основные аспекты диагностики и хирургического лечения

На новообразования слюнных желез приходится от 3% до 5% всех новообразований челюстно-лицевой области (Mendenhal W.M., Riggs C.E.Jr., et al., 2005). По данным Тимофеева А.А., 2012, опухоли околоушной железы составляют до 92,0 % [74], поднижнечелюстной – 6,5 %, подъязычной – 0,5 %, а малых слюнных желез – 1,0 %. В 94% случаев это доброкачественные опухоли [46]. Опухоли больших слюнных желез обычно возникают с одной стороны, одинаково часто располагаясь справа и слева. Двустороннее поражение наблюдается в основном при аденолимфоме. Среди малых слюнных желез опухолевыми процессами наиболее часто поражаются железы слизистой оболочки твердого (реже мягкого) неба. Опухоли подъязычных слюнных желез наблюдаются крайне редко. Соотношение доброкачественных и злокачественных опухолей для околоушной железы 6:1, для подчелюстных 3,3:1, для малых 1:3,5 (по данным А. И. Пачеса).

Лечение этих опухолей сводится к их хирургическому удалению [54]. Как правило, подчелюстные и малые слюнные железы всегда удаляются полностью, а варианты хирургического лечения новообразований околоушных слюнных желез, в виду топографии и анатомического строения, колеблются от энуклеации опухоли до паротидэктомии с или без выделения ветвей лицевого нерва [47]. В настоящее время количество рецидивов после лечения злокачественных опухолей слюнных желез достигает 30-33%. Количество рецидивов после лечения плеоморфных аденом составляют 20-25%, причем 2/3 из них, по данным литературы, перерождается в рак [3].

С целью предварительной диагностики для определения адекватного объёма будущего хирургического лечения любому оперативному вмешательству на околоушных слюнных железах предшествует клиничко-лабораторное и специальное обследование.

К специальным методам исследования относятся:

- *Ультразвуковое исследование (УЗИ, сонография, ультрасонография, эхография)* является одним из самых удобных, объективных и распространённых методов диагностики новообразований слюнных желез. Оно занимает первые позиции в диагностике и оценке состояния мягких тканей вследствие широкой доступности, точности и единства интерпретации результатов. Ультразвуковая диагностика позволяет оценить размеры, локализацию, наличие оболочки, четкость контура, васкуляризацию, однородность структуры новообразования, присутствие в нем эхогенных включений, степень поражения железы опухолевым процессом, наличие увеличенных регионарных лимфатических узлов и их взаимоотношения с окружающими анатомическими образованиями, а также степень звукопроводения (высокая, средняя, низкая). Стандартная методика сонографии позволяет визуализировать опухоль слюнной железы (до 97 % случаев). Определенные трудности в получении необходимой информации возникают при расположении опухоли в глубоком отделе околоушной

железы. Доброкачественные опухоли характеризуются наличием четких, ровных контуров, без признаков инвазии.

- *Контрастная сиалография* (рентгенографическое исследование) позволяет выявить опухоли слюнных желез в 83 % случаев. Контрастное вещество вводится в железу через катетер или канюлю, установленную в проток. По объёму и характеру окрашенной ткани, судят о наличии патологии. Доброкачественные опухоли на сиалограммах оттесняют протоки в сторону, не вызывая изменений их структуры. Злокачественные новообразования характеризуются разрушением целостности и прерывистостью протоков.

- *Рентген-компьютерная томография (РКТ)* применяется для получения уточняющей информации о состоянии протоковой системы железы. Данный метод рекомендуется использовать в сочетании с контрастной сиалографией или внутривенным введением рентгеноконтрастного вещества.

- *Магнитно-резонансная компьютерная томография (ядерно-магнитно-резонансная компьютерная томография, МРТ, ЯМРТ, MRI)* имеет высокую диагностическую ценность в плане уточнения топографо-анатомической локализации опухолей и их взаимоотношений с окружающими тканями и органами.

- *Метод термографии (термовизиография, тепловидение)* основан на контактном или дистанционном измерении поверхностной температуры тела в инфракрасном или сверхвысокочастотном (радио) диапазоне и получении изображения различной интенсивности серых тонов. Применение холестерических жидких кристаллов позволяет получить цветное изображение. Оценка термограмм слюнных желез включает определение температурной асимметрии, наличие патологических очагов гипо- или гипертермии, а проведение количественного анализа состоит в измерении градиента температуры в симметричных участках и площади патологической зоны.

Большинство доброкачественных опухолей слюнных желез выглядят как очаги локальной гипотермии, сосудистые опухоли — локальной гипертермии. Злокачественные новообразования характеризуются локальной гипертермией в проекции опухоли и регионарных лимфатических узлов, а при инфильтративном росте отмечается нечеткость контуров патологического очага.

- *Цитологическое исследование* пунктатов опухоли слюнной железы позволяет в большинстве случаев верифицировать диагноз новообразования, провести дифференциальную диагностику с другими заболеваниями, установить клеточный состав и характер опухоли (рис. 1). Наиболее простым и доступным методом получения морфологического материала тканей опухолей, располагающихся в толще железы, является тонкоигольная аспирационная биопсия. Специфичность и чувствительность данного метода колеблется в пределах 60 - 86 %. Если опухоль расположена в глубоком отделе слюнной железы, предпочтительно проводить ее пункцию под контролем УЗИ [28].

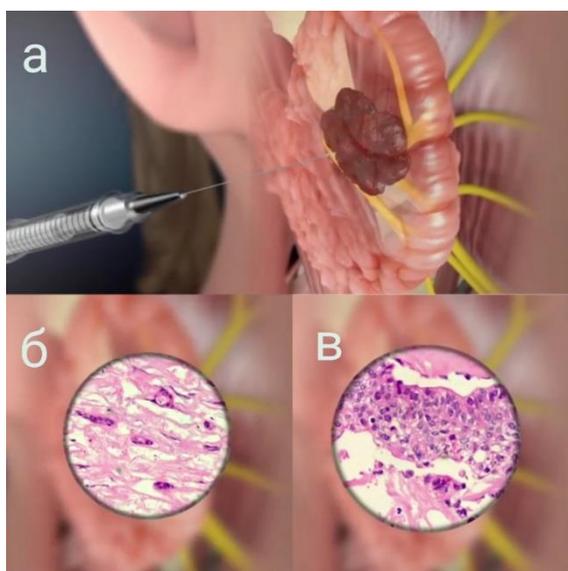


Рисунок 1. а – тонкоигольная аспирационная биопсия;

б – цитологическая картина доброкачественного процесса;

в – цитологическая картина злокачественного процесса.

После проведения обследования выставляется клинический диагноз, определяется объём предстоящего хирургического лечения. Так, при плеоморфных аденомах околоушных слюнных желез, из-за высокого риска рецидивов, минимальными операциями являются субтотальная и сегментарная резекция ОСЖ [31]. По данным мировой литературы в 39% случаев после данных видов хирургических вмешательств образуются наружные слюнные свищи и сиалоцеле [101]. Их лечение, как правило, имеет затяжной характер. В настоящее время не существует единого протокола лечения слюнных свищей и сиалоцеле, профилактики их образования.

1.3 Слюнные свищи, этиология, клиника, классификация

Слюнной свищ - патологический эпителизированный ход, соединяющий ткань железы с кожей или с полостью рта [96].

Причинами возникновения свищей могут быть воспалительные процессы, огнестрельные и неогнестрельные травмы, а также проведённые оперативные вмешательства в области слюнных желез [9, 51, 57, 69]. Наиболее часто встречаются слюнные свищи околоушной железы, что объясняется ее анатомо-конституциональным положением на наружной поверхности ветви нижней челюсти, в то время как подчелюстные и подъязычные железы находятся под надежной защитой тела челюсти и располагаются с внутренней стороны. Более частая встречаемость послеоперационных слюнных свищей именно околоушных слюнных желез обусловлена тем, что при наличии новообразований в подчелюстных слюнных железах, последние всегда удаляются полностью, а хирургическое лечение новообразований околоушных слюнных желез, в виду топографии и анатомического строения позволяет лишь частично резецировать здоровую железистую ткань. Соответственно дольки сохранённого участка железы играют главную роль в механизме образования послеоперационных слюнных

свищей: продуцируемый секрет самостоятельно эвакуируется через рану или скапливается под лоскутом (сиалоцеле). При этом больных беспокоит истечение слюны из свищевого отверстия, усиливающееся при приёме пищи, особенно во время жевания. Из-за раздражения кожи щеки и шеи вытекающей слюной может возникнуть экзема. Согласно мировым статистическим данным, указанные осложнения образуются в 39 % случаев после субтотальных резекций околоушных слюнных желез [104]. В связи с этим в раннем послеоперационном периоде хирурги предпринимают следующие меры профилактики: тугое бинтование, назначение антихолинергических препаратов, щадящая диета (без пищевых раздражителей), в некоторых случаях перевод на парентеральное питание. Сформировавшийся послеоперационный свищевой ход и постоянное выделение слюны создает дискомфорт, влияющий на качество жизни пациентов на неопределённый период времени.

Основными критериями классификации свищей слюнных желез является их расположение и происхождение, а также степень выраженности нарушения оттока слюны.

По расположению свищи делятся на:

- наружные, при котором слюна вытекает через отверстие на кожу лица, шеи или в наружный слуховой проход;
- и внутренние, устье которых открывается на поверхности слизистой оболочки полости рта.

Наличие наружного свища создаёт постоянное раздражение кожных покровов лица и шеи из-за постоянного вытекания слюны, а действие протеолитических ферментов способствует возникновению дерматита [43]. В отличие от наружных, внутренние свищи не вызывают расстройств и не требуют лечения. Более того, иногда при слюнно-каменной болезни хирургически создают соустья в области расширенной части

поднижнечелюстного или околоушного протока по типу внутреннего свища для обеспечения лучшего оттока секрета [20].

Различают свищи:

- полные, которые образуются в результате разрыва протока, при этом вся слюна выделяется через свищ;
- неполные, возникающие при ранении стенки протока, в этом случае, помимо выделения слюны через свищ, частично сохраняется отток слюны через устье протока [55].

1.3.1 Методы диагностики свищей слюнных желез

Диагностика слюнного свища не представляет особой сложности, основным клиническим признаком является связь выделений с приёмами пищи. К данным дополнительного обследования относятся: зондирование свищевого хода, введение контрастной жидкости в железу через устье выводного протока, либо отверстие свищевого хода, магнитно-резонансную и компьютерную томографию, ультразвуковое сканирование [44, 50, 2]. А с помощью сиало- и фистулографии можно получить наиболее яркую и точную картину [18]. Например, при введении контрастной жидкости в неполный свищ, её часть будет вытекать через устье протока в полость рта и наоборот, при введении контраста в устье протока, он вытекает через свищ. В таком случае вся функционально активная часть железы и проток будут окрашены контрастной массой. При введении контраста в устье протока железы при полных слюнных свищах, он не выделяется из свищевого хода и не вытекает из устья протока при введении в свищевой ход.

Для исследования секреторной активности слюнных желез проводят сиалометрию [2, 13, 24, 25, 39]. Обычно секрецию определяют путем сбора паротидной слюны или сбора секрета из поднижнечелюстных желез. Сиалометрия позволяет оценить функцию каждой железы. Для получения достоверного результата необходимо проводить исследование натошак,

например с 9 до 10 часов утра. До выполнения замера слюны пациенту назначается 8 капель 1% раствора пилокарпина гидрохлорида, разведенного в 1/3-1/2 стакана с водой per os, после этого производится подсчёт количества вырабатываемой слюны в течение 20 минут с момента появления первой капли секрета.

Для исследования саливаторной функции околоушных слюнных желез используются капсулы Лесли-Ющенко-Красногорского. Капсулы предназначены только для околоушных слюнных желез, их присасывают к слизистой оболочке щеки в области устья Стеннонова протока и собирают секрет в течение 20 минут. В 1965 году Т. Б. Андреева предложила проводить сиалометрию специальными металлическими канюлями (затупленными инъекционными иглами), в настоящее время используются пластиковые катетеры для венепункции.

Для оценки саливаторной функции всех желез проводят сиалометрию смешанной слюны, путём её сплёвывания в пробирку в течение 10-15 мин натошак. Оценить саливаторную способность слюнных желез можно по времени, затрачиваемому для полного рассасывания стандартного кусочка рафинированного сахара весом 5 г. За норму принято считать 50-60 с.

Количество слюны, выделяющейся за 20 мин из околоушной слюнной железы у здоровых людей, составляет 0,9-5,1 мл, но чаще 1,1-2,5 мл, из подчелюстной слюнной железы — 0,9-6,8 мл, чаще 1-3 мл. В клинической практике руководствуются значениями количественной оценки секреции слюны в пределах 1-3 мл для околоушной слюнной железы и 1-4 мл для подчелюстной слюнной железы [14].

Наиболее простым в использовании, точным методом в настоящее время является способ, предложенный Раткиной Н. Н. [4]. До проведения сбора слюны на лабораторных электронных весах взвешиваются стоматологические сорбционные прокладки и стандартные ватные валики. Сорбционные

прокладки имеют специальную капиллярную поверхность, которая позволяет зафиксировать их к слизистой оболочке щеки, таким образом, чтобы устье Стеннонова протока находилось по центру. На дне полости рта под языком, в проекции устьев выводных протоков подчелюстных и подъязычных слюнных желез устанавливаются ватные валики. Взвешивают прокладки с правой и левой стороны отдельно через 5 минут, а ватные валики взвешивают совместно. Чтобы получить усреднённый достоверный результат исследование необходимо проводить не менее трёх раз в разные посещения, а после рассчитывать среднюю массу слюны. Для гравиметрического метода сиалометрии В. Alhner et al. (1982) разработаны показатели нормы массы слюны, для околоушной слюнной железы от 0,5–0,8 г/5 мин., для подчелюстных и подъязычных - от 0,8–1,2 г/5 мин.

Сиалометрия позволяет установить степень нарушения функции слюнных желез [32].

При наружных слюнных свищах с целью уточнения диагностики необходимо проводить биохимический анализ отделяемого. В настоящее время в судебной медицине широко применяется SERATEC α -Amylase Test — хроматографический иммунотест для быстрого обнаружения следов слюны человека (SERATEC α -Amylase Test Инструкция по применению).

1.3.2 Методы лечения слюнных свищей

Для лечения слюнных свищей применяются консервативные и хирургические методы [8].

К консервативным методам при лечении неполных свищей следует отнести: прижигание свищевого хода 5% раствором йода, 70% спиртовым раствором, рентгенотерапию вместе с электрокоагуляцией свищевого хода, системное назначение антихолинергических средств (0,1% раствор атропина сульфата), тугое бинтование [8]. Однако недостатками при применении данных методов могут являться: большие сроки лечения, длительное ношение

тугих повязок, болезненность при введении склерозантов. Основными хирургическими методами лечения являются иссечение свищевого хода и удаление слюнной железы. Последнее ведёт к снижению слюноотделения в связи с потерей органа.

При неполных свищах практически все хирургические методики (Сапожкова, Жакова, Лимберга, Лангебека, Опеля и др., 1926-1943гг.) заключаются в иссечении свищевого хода и ушивании образовавшейся раны [91]. Так, например, согласно методу, предложенному К. П. Сапожковым (1926), производят иссечение свищевого хода, с последующим наложением кисетного шва на подкожную клетчатку.

Жаков М. П. (1943) рекомендовал иссекать свищевой ход, захватывая дольки железы, двумя полулунными разрезами, а затем накладывать узловые пластиночные швы. Наиболее распространённым и признанным большинством хирургов считается способ, предложенный Лимбергом А. А. (1943), заключающийся в иссечении свищевого хода (рис. 2а) с последующим закрытием дефекта перемещёнными встречными треугольными лоскутами (рис. 2б) [55].

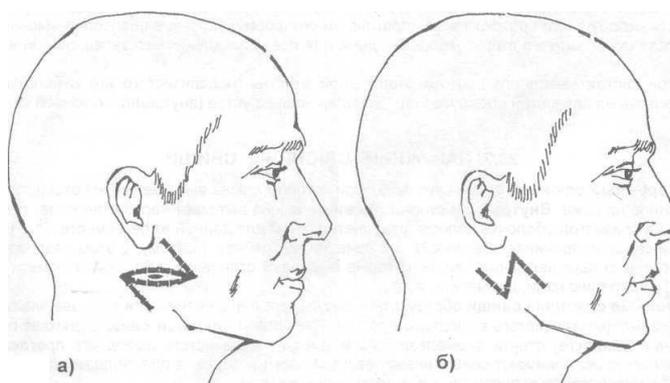


Рисунок 2. Пластика наружного слюнного свища методом Лимберга А.А.

а - иссечение свищевого хода;

б - перемещение треугольных лоскутов.

В литературе также описана методика установки трансплантата Аллодерм между железой и лоскутом в целях профилактики возникновения синдрома Люси Фрей и формирования слюнного свища [61].

При полных свищах наиболее приемлема операция, позволяющая восстановить непрерывность околоушного протока [10, 73]. Она заключается в сшивании концов протока над введенной в него тefлоновой или полиэтиленовой трубкой. Для пластического восстановления околоушного протока применяют методику Г. А. Васильева. Операция заключается в том, что после выделения из рубцовых тканей оставшейся части протока её подшивают к языкообразному лоскуту, выкраенному на слизистой оболочке щеки (рис. 3а) Лоскут выкраивают основанием кпереди, погружают в ткани щечной области, фиксируют к нему оставшуюся часть протока, слизистую оболочку щеки ушивают над полнослойным слизистым лоскутом (рис. 3г), тем самым формируя слюнный проток [55].

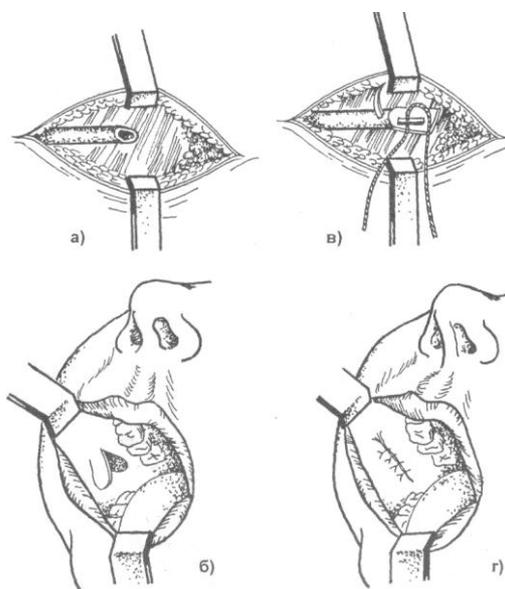


Рисунок 3. а - выделение свищевого хода;

б – формирование языкообразного лоскута из слизистой щеки;

в – выведение свищевого хода в сформированное ложе;

г – ушивание раны.

Несмотря на немалое количество методик, не существует единого мнения по поводу оптимального метода борьбы со слюнными свищами. В частности, для лечения послеоперационных слюнных свищей и сиалоцеле в настоящее время применяются различные методы консервативного лечения. Первый шаг к уменьшению секреции слюны - снизить пероральный приём пищи, некоторые ограничиваются щадящей диетой с отсутствием пищевых раздражителей, другие врачи заменяют её на парентеральное питание. Следующий шаг - постоянные аспирации содержимого (в случае сиалоцеле) и тугие бинтования, назначения антихолинергических препаратов. Если слюнные свищи и сиалоцеле не поддаются лечению, применяют более агрессивные методы. Были описаны различные методики лечения слюнных свищей с применением лучевой терапии даже после радикального иссечения новообразования [63, 71, 84, 85, 95, 97, 99, 101, 102, 103].

1.4 Иннервация околоушных слюнных желез

Парасимпатические механизмы играют ведущую роль в регуляции слюноотделения околоушных желез. Прерываясь в подчелюстном и ушном ганглиях, парасимпатические волокна идут из мозгового ствола в составе VII и IX пары черепно-мозговых нервов к слюнным железам. Кроме этого, к подчелюстные слюнные железы имеют и симпатическую иннервацию из верхнего шейного сплетения [29]. Активация симпатического действия достигается посредством медиатора норадреналина, мобилизации жидкости при этом не происходит, тем не менее изменяется белковый состав слюны за счёт нарастания экзоцитоза из определённых клеток. Активация парасимпатического действия достигается за счёт ацетилхолина, вазоактивного интестинального полипептида и субстанции Р. При преобладании парасимпатических импульсов секреция слюны усиливается и происходит расширение сосудистого звена [1]. Синергизм двух систем регуляции слюноотделения достигается в точках встречи симпатических волокон с парасимпатическими. Несмотря на то, что некоторые

симпатические волокна отвечают за регуляцию сосудистого тонуса, в большей степени последний зависит от самостоятельного центрального контроля, поэтому вовлечение его в секреторные рефлекторные механизмы отсутствует. При нарушении любого звена цепи рефлекса, а также при поражении органически может меняться рефлекторная деятельность слюнных желез. Под сложным контролем вышестоящих отделов мозга находится рефлекторное слюноотделение, которое реализуется в зависимости от функционального состояния мозга, и характеризуется изменением секреции слюны [39].

1.5 Общая характеристика системных антихолинэргических препаратов

Так как основным медиатором регуляции слюноотделения является ацетилхолин, чтобы подавить секрецию слюнных желез, назначают антихолинэргические препараты [16]. К таким препаратам относят атропин, который блокирует м-холинорецепторы в области соединения окончаний постганглионарных парасимпатических (холинэргических) нервов с иннервируемой тканью, делая их нечувствительными к ацетилхолину [33]. То атропин является не только блокатором возбуждения парасимпатических нервов, но и отчасти антагонистом его влияния. При поступлении атропина в организм уменьшается секреция не только слюнных желез, а также бронхиальных, желудочных, потовых, которые также получают симпатическую холинэргическую иннервацию, угнетается секреция поджелудочной железы, учащаются сердечные сокращения, так как уменьшается тормозящее действие блуждающего нерва на сердечную мышцу, снижается электротонус гладкомышечных органов (бронхов, органов брюшной полости и др.). При увеличенной активности блуждающего нерва действие атропина выражено сильнее. Атропин также используется в офтальмологии для предварительного расширения зрачков перед осмотром глазного дна. Во время расширения зрачка в связи с нарушением оттока

жидкости из камер возможно повышение внутриглазного давления. Расслабление ресничной мышцы цилиарного тела ведёт к параличу аккомодации. Проникая через гематоэнцефалический барьер, атропин оказывает сложное влияние на центральную нервную систему. Большие дозировки атропина стимулируют кору головного мозга, что может быть причиной выраженного психического и двигательного возбуждения, беспокойства, судорожных, галлюцинаторных явлений. В терапевтических дозах атропин стимулирует дыхательный центр.

Эффекты, которые оказывает атропин на весь организм ведёт к следующим ограничениям в применении: тахикардия, мерцательная аритмия, хроническая сердечная недостаточность, ИБС, митральный стеноз, артериальная гипертензия, острое кровотечение; тиреотоксикоз (возможно усиление тахикардии); повышенная температура тела (может быть причиной дальнейшего повышения вследствие подавления активности потовых желез); рефлюкс-эзофагит, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, сочетающаяся с рефлюкс-эзофагитом (снижение моторики пищевода и желудка и расслабление нижнего пищеводного сфинктера могут способствовать замедлению опорожнения желудка и усилению гастроэзофагеального рефлюкса через сфинктер с нарушенной функцией); заболевания ЖКТ, сопровождающиеся непроходимостью: ахалазия пищевода, стеноз привратника (возможно снижение моторики и тонуса, приводящее к непроходимости и задержке эвакуации содержимого желудка); атония кишечника у больных пожилого возраста или ослабленных больных (возможно развитие непроходимости), паралитическая непроходимость кишечника (возможно развитие непроходимости); заболевания с повышенным внутриглазным давлением: закрытоугольная (мидриатический эффект, приводящий к повышению внутриглазного давления, может вызывать острый приступ) и открытоугольная глаукома (мидриатический эффект может вызывать некоторое повышение внутриглазного давления; может

потребоваться коррекция терапии); неспецифический язвенный колит (высокие дозы могут угнетать перистальтику кишечника, повышая вероятность паралитической непроходимости кишечника; кроме того, возможно проявление или обострение такого тяжелого осложнения, как токсический мегаколон); сухость во рту (длительное применение может вызывать дальнейшее усиление выраженности ксеростомии); печеночная недостаточность (снижение метаболизма) и почечная недостаточность (риск развития побочных эффектов вследствие снижения выведения); хронические заболевания легких, особенно у детей младшего возраста и ослабленных больных (уменьшение бронхиальной секреции может приводить к сгущению секрета и образованию пробок в бронхах); миастения (состояние может ухудшаться из-за ингибирования действия ацетилхолина); гипертрофия предстательной железы без обструкции мочевыводящих путей, задержка мочи или предрасположенность к ней или заболевания, сопровождающиеся обструкцией мочевыводящих путей (в т.ч. шейки мочевого пузыря вследствие гипертрофии предстательной железы); гестоз (возможно усиление артериальной гипертензии); повреждения мозга у детей, детский церебральный паралич, болезнь Дауна (реакция на антихолинергические ЛС увеличивается). В офтальмологических формах атропин противопоказан людям возрастом старше 40 лет и при синехиях радужной оболочки из-за имеющейся опасности проявления не диагностированной глаукомы. Существуют и другие холинолитические препараты, но ни один из них не обладает возможностью избирательно влиять на ту или иную железу, и при внутреннем приёме ведёт к нежелательным побочным эффектам, что влияет на общее состояние пациента.

1.6 Ботулинотерапия при патологии слюнных желез.

С конца 1990-х годов изучается гипотеза о том, что для снижения саливации различного генеза могут использоваться локальные инъекции

ботулотоксина типа А. Терапевтический эффект основан на подавляющем действии токсина на холинергические рецепторы клеток. Так как секреция жидкости стимулируется активацией этих рецепторов, инъекции ботулопротеина А снижают саливацию желез [66, 87].

1.6.1 Механизм действия препаратов ботулотоксина типа А, общие показания к применению

Ботулотоксин типа А (БТА) блокирует SNAP–25, самый активный транспортный белок. Таким образом, он оказывает воздействие везде, где работают транспортные белки – в мышечной ткани, в экзокринных железах, в болевых рецепторах [6].

Ботулинический токсин вырабатывается спорами анаэробной бактерии *Clostridium botulinum*. При проникновении ботулотоксина в живой организм может развиваться ботулизм – инфекционное заболевание, которое проявляется вегетативными расстройствами и периферическими параличами мышц, вследствие нарушения периферической холинергической медиации, вызываемого ботулиническим нейротоксином.

Ботулинический токсин представлен смесью различных белков, в зависимости от последовательности и количества которых, определяется принадлежность его к одному из восьми подтипов: А, В, С1, С2, D, E, F, G. Самый сильнодействующий подтип на сегодняшний день – А. Ботулизм у человека могут вызвать серотипы А, В, E, F, G. Основными составными частями лекарственных форм являются нейротоксин (биологически активный компонент ботулотоксина) и нетоксичные протеины, которые отвечают за стабилизацию молекулы нейротоксина.

Главный и основной принцип механизма работы всех подтипов ботулинического токсина состоит в пресинаптической блокаде транспортных белков, они обеспечивают доставку везикул ацетилхолина через кальциевые каналы нервных окончаний периферического холинергического синапса с

последующим высвобождением ацетилхолина в синаптическую щель. То есть ботулотоксин работает и оказывает влияние везде, где есть транспортные белки [17].

Область применения ботулинического токсина включает следующие 4 группы различных синдромов:

– увеличение активности поперечно–полосатой мускулатуры при гемифациальном спазме, страбизме, блефароспазме, спастическая кривошее и других фокальных дистониях, спастичности, ДЦП, ригидности, гиперфункциональных мимических морщинах, треморе, тиках и т.д.) [35, 66, 75, 80];

– увеличение активности мышц сфинктеров при геморрое и трещинах прямой кишки, вагинизме, ахалазии кардии, нарушениях мочеиспускания – детрузорно–сфинктерной диссинергии, спастическом запоре [56, 64, 79];

– болевой синдром [4, 7, 60, 75, 94];

– увеличение функциональной активности экзокринных желез (потливость, слюнотечение, слезотечение) [41, 52, 53].

После инъекции ботулотоксина необратимо и очень быстро (в среднем через 2-14 дней) развиваются клеточные эффекты и проявляется миорелаксирующее действие, которое также может проявляться мгновенно или отсроченно на 3–4 недели [26]. Восстановление иннервации тканей начинается через 1–2 месяца после проведённой инъекции и происходит за счёт отрастания новых нервных терминалей от аксонов, где прежде была заблокирована доставка ацетилхолина [48].

Применение ботулотоксина в неврологии при гиперсаливации различного генеза (амиотрофический склероз, болезнь Паркинсона, при различных нарушениях глотательного рефлекса) уже закрепились во врачебной практике благодаря множественным успешно проведённым

исследованиям, как за рубежом, так и в нашей стране [34]. В настоящее время существует несколько разработанных протоколов инъекций. А.Р. Артеменко и др. (2009) рекомендуют введение Лантокса в дозах: до 30 ед. в околоушную, до 15 ед. в подчелюстную железу с каждой стороны. Инъекции в поднижнечелюстную железу следует проводить под контролем УЗИ, чтобы избежать диффузии или даже прямой инфильтрации токсина в находящиеся рядом с ней подбородочно-подъязычную и двубрюшную мышцы. Число инъекционных точек в околоушную слюнную железу колеблется от 1 (краниально, медиально и каудально) и до 10-ти точек, в подчелюстную слюнную железу - от 1 до 3-х [59, 62, 65, 72, 75, 83, 89, 90, 98, 100]. Используемые дозировки также колеблются: Ботокс 10-100 Ед; Диспорт 20-300 Ед на пациента [5,27]. Согласно рекомендациям Международного консенсуса по применению ботулинотерапии слюнотечения у взрослых и детей, доза для инъекции околоушной слюнной железы взрослого пациента составляет 50 ЕД Ботокса [92]. Для блокады околоушных слюнных желез БТА вводится над углом нижней челюсти у заднего края большой жевательной мышцы, избегая введения в толщу мышцы (рис. 4).



Рисунок 4. Точка инъекции БТА в околоушную слюнную железу.

Побочные эффекты: проходящая сухость во рту, дисфагия – минимальны и кратковременны [58]. В некоторых исследованиях инъекции в околоушную слюнную железу так же проводятся под ультразвуковым контролем, во избежание вовлечения соседних структур, хотя её пункция вслепую не представляет особой сложности ввиду поверхностного

анатомического расположения. Сиалометрические данные показали, что введение ботулотоксина в слюнную железу приводит к уменьшению количества вырабатываемой слюны. Эффект достигается через 5-7 дней, его продолжительность варьируется от 12 до 16 недель. Концентрация слюны в первые стадии лечения увеличивается, а затем снижается.

1.6.2 Применение препаратов ботулотоксина типа А в лечении слюнных свищей

В 1999 году Стэффиери с коллегами впервые предложили использовать ботулотоксин типа А в качестве лечения слюнных свищей после неудачных попыток традиционных консервативных методик [97]. Их исследования подтвердили эффективность и безопасность ботулинотерапии в лечении слюнных свищей. В последующем в мировой научной литературе появилось множество единичных исследований, описаний клинических случаев успешного лечения слюнных свищей различной этиологии и различного срока давности при помощи инъекций препаратов ботулотоксина типа А [67, 72, 86, 105].

Дозировки препаратов в разных докладах колеблются от 20 до 200 ЕД в железу. На сегодняшний день не существует единого протокола инъекций и ведения пациентов со слюнными свищами [82]. В каждом описанном в литературе случае находили место сочетания различных методик. В некоторых из них инъекции ботулотоксина сопровождалась пероральным приёмом антихолинергических средств, лучевой терапией, хирургическим иссечением, а также наложением тугих повязок. Достижение эффекта в различных случаях происходило, как в первые сутки после инъекции, так и на 7-14 [70]. Количество точек и способы инъекций, выбор препарата также отличаются у различных авторов [93]. Некоторые предпочитают проводить введение ботулотоксина в железу под ультразвуковым контролем для более

высокой точности инъекции. Практически во всех исследованиях не описываются осложнения. Отсутствие побочных эффектов со стороны лицевого нерва во всех описанных случаях можно объяснить тем, что ботулотоксин типа А действует на синапсы нервных окончаний, то есть инъекции в области нервно-мышечных терминалей ведут к более стойкому парезу. Инъекции ближе к нервному стволу оказывают менее выраженный эффект на лицевую мускулатуру [79].

Местная блокада холинергических рецепторов, достигаемая введением ботулотоксина типа А, помогает избежать общие побочные эффекты антихолинергических препаратов. Снижение секреции слюны ведёт к временной остановке саливации, а в последующем к атрофии железы и к закрытию свищевого хода или регрессии сиалоцеле. Можно предположить, что аспирация содержимого кисты и дальнейшее погашение функции слюнной железы ведёт к облитерации хирургического дефекта и разрешению сиалоцеле [101].

Как было установлено ранее большинство сиалоцеле и свищей регрессируют с течением времени, и лишь у малого количества пациентов переходят в хроническое течение, плохо поддающееся консервативной терапии. Будет ли эффект препаратов ботулотоксина типа А постоянным - неизвестно. Его инъекции при моторных нарушениях эффективны в течение 3-4 месяцев за счет атрофии и денервации мышечных волокон. За 3-4 месяца развиваются новые ацетилхолиновые рецепторы, прорастают новые аксоны, соединяясь с этими рецепторами, восстанавливая нервно-мышечную связь. Частота рецидивов после инъекций ботулотоксина типа А у пациентов с синдромом Люси Фрей разительно отличается от этих сроков у пациентов с нейромышечными расстройствами, то есть это 15 месяцев против 6. Эти сроки регенерации нервных окончаний потовых желез по сравнению с таковыми у нервномышечных до сих пор не изучены [81].

Конечно, применение консервативных или хирургических методов лечения слюнного свища или сиалоцеле не всегда приводит к желаемым результатам, что диктует специалистам необходимость разработки эффективных методов профилактики образования слюнных свищей в ходе операции или предоперационной подготовки пациентов. Положительный эффект применения ботулотоксина при моторно-мышечных нарушениях, позволяет расширить показания к его применению при лечении патологий, связанных с нарушением слюноотделения, например, в лечении ретенционных кист и множественного сиалолитиаза околоушных слюнных желёз, что повысит органносохранность. Однако, перед специалистами остаются неосвещенными следующие вопросы, как отсутствие разработанного алгоритма профилактики и лечения слюнных свищей и сиалоцеле, нехватка объективной сравнительной оценки ботулинотерапии слюнных свищей и других методов, отсутствие долгосрочных наблюдений, сведений побочных эффектах.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диссертационное исследование проведено на базе отделения челюстно-лицевой хирургии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (г. Москва).

2.1 Общая характеристика пациентов

За период 2015-2018гг. в клинике челюстно-лицевой хирургии ГБУЗ МО МОНИКИ было проведено 100 субтотальных резекций околоушных слюнных желез (таблица 1).

Таблица 1.

Сводные демографические данные пациентов, прооперированных с 2015 по 2017 гг.

ПОЛ		ВОЗРАСТ (В ГОДАХ)					ВСЕГО
		20-30	30-40	40-50	50-60	60-70	
Мужской		5(5%)	9(9%)	17(17%)	8(8%)	5(5%)	44(44%)
Женский		11(11%)	13(13%)	16(16%)	12(12%)	4(4%)	56(56%)
ИТОГО	абс.	16	22	33	20	9	100
		16%	22%	33%	20%	9,0%	100%

Отбор пациентов осуществлялся согласно разработанным критериям включения и исключения, которые определялись целями и задачами исследования.

Критерий включения – пациенты, которым планируется проведение операции «Резекция околоушной слюнной железы субтотальная».

Критерии исключения:

- наличие сопутствующего соматического заболевания в некомпенсированной форме;

- злокачественное новообразование околоушной слюнной железы;
- рецидив опухоли околоушной слюнной железы;
- опухолеподобное поражение околоушной слюнной железы.

Использование таких критериев позволило исключить из анализа группу пациентов, которым проведены операции в объёме удаления новообразования околоушной слюнной железы, резекции глоточного отростка и паротидэктомии.

Всё это создало условия для формирования сравнимых групп.

В диссертационной работе обобщены данные лабораторного-инструментального обследования и лечения 100 пациентов с новообразованиями околоушных слюнных желез. Пациенты находились в возрасте от 20 до 70 лет, из них женщин - 56, мужчин - 44.

Исходя из поставленных задач, пациенты были распределены на две группы методом случайного выбора.

В контрольную группу (I) были включены 50 пациентов с новообразованиями околоушных слюнных желез, которым не проводились инъекции препарата ботулотоксина типа А в паренхиму железы на предоперационном этапе.

Основную группу (II) составили 50 пациентов с новообразованиями околоушных слюнных желез, которым проводились предоперационные инъекции препарата ботулотоксина типа А в железистую ткань, окружающую новообразование.

2.2. Методы исследования пациента до проведения оперативного лечения

2.2.1 Клинический метод

Успех лечения пациентов различных возрастных групп с доброкачественным опухолевым поражением околоушных слюнных желёз во многом зависит от предоперационного обследования и планирования хирургического лечения. Пациентам обеих групп было проведено стандартное обследование, которое включало в себя: анализ жалоб, сбор анамнеза, клинический осмотр с применением инструментальных и клиничко-лабораторных методов обследования.

В течение сбора анамнеза и жалоб, подробно выяснялось в течение какого времени пациент отмечал наличие новообразования и с чем связывал его появление, сопровождалось ли это постоянными или периодическими болевыми ощущениями, дискомфортом при глотании, слабостью мимической мускулатуры, отмечалось ли наличие связи вышеуказанных жалоб с приёмом пищи. Из анамнеза выяснялось о возможных периодах обострения: покраснение кожи и появление отёка в данной области. При обследовании учитывалась информация о сопутствующей и перенесённой патологии, перенесённых ранее оперативных вмешательствах, об аллергологическом и психиатрическом статусе, анамнезе вредных привычек и социальных условиях проживания пациента.

Местное обследование пациента определяло локализацию новообразования, его размеры, отношение к окружающим тканям, наличие или отсутствие болевого синдрома, пареза мимической мускулатуры. Учитывалось состояние мягких тканей вокруг новообразования, наличие гиперемии, отёка.

Также оценивалось состояние слизистой оболочки полости рта: увлажнённость, наличие эрозий или язв, гиперемии устья Стеннонового

протока поражённой железы, прозрачность и количество отделяемого из протока при массаже поражённой опухолью слюнной железы.

Всем пациентам после беседы и разъяснения всех возможных осложнений и последствий, на руки выдавалось информационное письмо, называемое «Информация для пациента» (см. приложение 1), после тщательного ознакомления с которым, они подписывали добровольное информированное согласие на проведение исследования и использование его результатов в диссертационной работе.

После подписания согласия пациенты проходили комплексное лабораторное исследование в плане предоперационной подготовки, включающее в себя: общий и биохимический анализ крови и мочи, показатели свёртываемости крови, анализ на группу крови и резус-принадлежность, а также анализы на специфические инфекции (сифилис, вирусные гепатиты, ВИЧ-диагностику). При обнаружении отклонений значений от нормальных показателей, пациенты консультировались врачами-специалистами для коррекции. Инструментальные методы исследования включали ультразвуковое исследование слюнных желез, а также МР- или КТ диагностику по показаниям. После которых всем пациентам проводилась пункция новообразования с последующим цитологическим исследованием пунктата.

Пациенты с отягощённым аллергологическим статусом и иммунопатологией были консультированы аллергологом и иммунологом.

Абсолютными противопоказаниями к проведению инъекций препарата ботулотоксина типа А являлись аллергия к компонентам препарата; повышенная температура; острые инфекционные или неинфекционные заболевания; беременность; лактация. В таком случае инъекции препарата не проводились, пациенты включались в контрольную группу.

Абсолютными противопоказаниями к проведению операции на околоушных слюнных железах являлись наличие тяжёлой некомпенсированной общей патологии (гипертоническая болезнь, сахарный диабет, ревматические заболевания, острые инфекционные заболевания), неудовлетворительное общее состояние пациента. В таком случае оперативное лечение откладывалось до нормализации общего состояния пациента.

На основании полученных данных разрабатывался план лечения, определялись сроки проведения инъекций препарата ботулотоксина типа А и объёмы предстоящей операции.

При проведении оперативного вмешательства «Резекция околоушной слюнной железы субтотальная» руководствовались соблюдением требований асептики, антисептики и правил техники безопасности.

2.2.2. Методы ультразвуковой диагностики

Одним из самых удобных, объективных и распространённых методов диагностики новообразований слюнных желез является ультразвуковое исследование. Оно играет важную роль в диагностике состояния мягких тканей благодаря своей распространённой доступности, единства и точности интерпретации результатов. С помощью ультразвуковой диагностики возможно в полной мере оценить размеры, расположение, кровоснабжение, эхогенность и эхоструктуру опухоли и окружающих тканей, а также состояние протоковой системы слюнных желез.

Нами для данных целей использовался аппарат - УЗИ «Philips CX-50. Преимущественно применялись датчики прямолинейного сканирования с частотой 5–17 МГц. Во время проведения исследования использовали В-режим, цветное дуплексное и энергетическое картирование, а также, при необходимости, импульсно-волновую доплерографию. Основным и главным

преимуществом данного метода диагностики является то, что для пациента не требуется дополнительная подготовка к исследованию. Сканирование можно проводить в положении пациента лежа на спине с повернутой набок головой или в положении сидя. При изучении тканей в В-режиме возможно оценить размеры, топографию, контуры и структуру изучаемой опухоли и окружающих тканей. Получить представление об особенностях васкуляризации новообразования и слюнной железы можно с помощью использования цветового дуплексного доплеровского картирования и импульсно-волновой доплерографии.

Проведение ультразвуковой диагностики возможно только при первичном обнаружении опухоли. В случае наличия оперативного лечения околоушной слюнной железы в анамнезе, пациентам назначалась магниторезонансная томография мягких тканей головы и шеи с контрастированием. В последующем данным пациентам планировалось проведение операции объёмом не менее чем паротидэктомия, что исключало их из нашего исследования.

При анализе полученных данных ультразвукового исследования определялись размеры, васкуляризация, локализация новообразования, отношение его к окружающим тканям: наличие капсулы или инфильтративное прорастание. Благодаря чему определялся объём будущей операции. В том случае, если новообразование располагалось в глоточном отростке железы, то пациенту планировалось проведение операции «Резекция глоточного отростка железы», что исключало его из нашего исследования. Если новообразование выполняло всю структуру железы, то проведение операции «Паротидэктомия» также исключало его из исследования.

Таким образом с помощью метода ультразвуковой диагностики нами проводился отбор пациентов.

2.2.3 Цитологическое исследование пунктата новообразования

Следующим этапом после ультразвуковой диагностики являлось цитологическое исследование пунктата для постановки предварительного диагноза.

Пункция проводилась следующим способом: кожа над новообразованием обрабатывалась антисептическим раствором ("Асептолин"), затем шприцом «Луер» объёмом 20 мл осуществлялся прокол кожи над новообразованием, игла устанавливалась в стабильном положении на определённой глубине и выполнялась аспирация, создающая вакуум в шприце. Основным критерием расположения иглы в опухоли являлось смещение новообразования при движении иглы. Содержимое, попавшее в шприц, переносилось на предметное стекло и распределялось тонким слоем по его поверхности. Пунктат, нанесённый на стекло подсушивался на воздухе, маркировался и направлялся в цитологическую лабораторию, где после окрашивания по Паппенгейму или Романовскому–Гимзе проводилось морфологическое исследование клеточного состава и межклеточного матрикса патологического очага.

Если по результатам цитологического исследования пунктата, был поставлен диагноз, соответствующий доброкачественному опухолевому поражению околоушной слюнной железы, то пациенту планировалось проведение операции «Субтотальная резекция околоушной слюнной железы», что являлось критерием включения в наше исследование. В случае подтверждения злокачественности новообразования, пациент исключался из исследования.

Таким образом, на данном этапе предварительная диагностика позволила определить объём будущей операции и, соответственно, необходимость проведения ботулинотерапии.

2.2.4. Метод распределения пациентов по группам

После отбора пациентов в исследование, проводилось их распределение по группам методом случайного выбора лотерейным способом.

Пациенту предлагалось ознакомиться с проводимым исследованием, на руки выдавались бланки «Информация для пациента» и «Информированное согласие пациента». В том случае если пациент давал согласие на участие в исследовании, проводилось его определение в группу. Предлагалось вытянуть карточку из коробки, в которой изначально равномерно были распределены 50 зелёных и 50 синих карточек. Выбор зелёной карточки определял пациента в основную группу (II), синей – в контрольную (I).

2.2.5 Сиалометрия

Пациентам основной (II) группы планировалось проведение инъекций ботулотоксина типа А. Для первичной оценки его эффективности в данной группе проводилась диагностика функционального состояния слюнных желез до и после инъекции. Нами использовался один из наиболее удобных способов - сиалометрия по методу Раткиной Н. Н. (2012)

Достоинствами данного метода является простота проведения, недостатком является условность получаемых результатов. В связи с этим мы проводили данное исследование всем пациентам в одно и то же время суток, натощак.

Первая сиалометрия проводилась до инъекции препарата ботулотоксина типа А. Пациенту утром натощак с 8 до 10 утра на устье протока околоушной слюнной железы устанавливалась сорбционная стоматологическая прокладка Dry Tips (Molnlycke Health Care, Швеция). Через 5 минут производилось взвешивание последней на лабораторных весах (Digital Scale ML-CF1).

Результаты сиалометрии измерялись измерялись в миллиграммах, вырабатываемых за 5 минут (мг/5мин) (рис. 5).

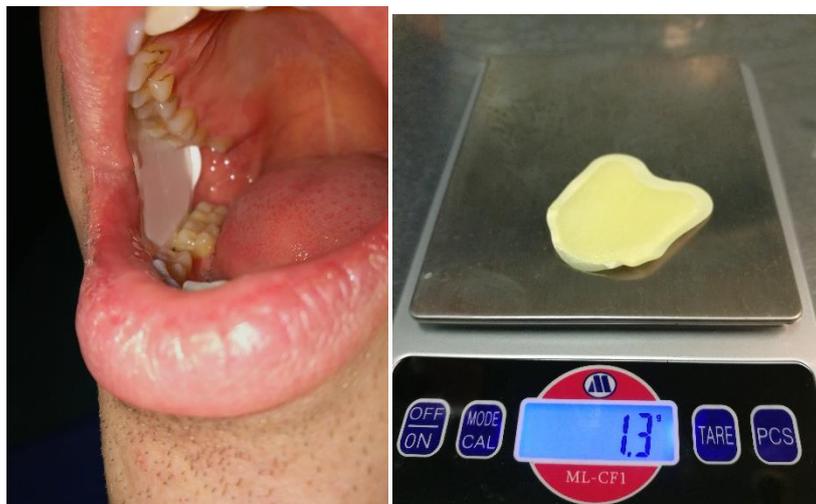


Рисунок 5. Установка сорбционной прокладки на устье Стеннонового протока. Взвешивание прокладки на лабораторных весах.

Затем пациенту инъецировался препарат ботулотоксина типа А в паренхиму железы, окружающую новообразование (метод проведения описан в главе 2.3). На 3-е, 7-е и 14-е сутки после введения повторно проводилась сиалометрия инъецированной железы. Полученные данные вносились в таблицу, анализировались и служили основой для определения сроков введения и выбора дозировки препарата ботулотоксина типа А.

2.3 Метод предоперационной инъекции препарата ботулотоксина типа А в околоушную слюнную железу, поражённую новообразованием

Основным этапом нашей работы являлось введение препарата ботулотоксина типа А в паренхиму околоушной слюнной железы, окружающую новообразование. Для более точного выполнения инъекций мы использовали ультразвуковую поддержку (рис. 6).



Рисунок 6. Инъекция препарата ботулотоксина типа А в околоушную слюнную железу под ультразвуковым контролем.

Кожа околоушно-жевательной и зачелюстной областей обрабатывалась растворами антисептиков (0,05% водный раствор хлоргексидина), далее устанавливался ультразвуковой датчик над новообразованием, оценивались размеры, глубина его расположения, отношение к окружающим тканям, выстраивалась траектория для проведения иглы. 50 ЕД препарата "Ксеомин" разводились в 1 мл физиологического раствора. При помощи шприца "Луер" объёмом 1 мл с иглой размерами 29Gx12,7 паренхима железы, окружающая новообразование, инъецировалась разведённым препаратом. Для более равномерного распределения препарата проводилось не менее 10 уколов.

При выборе дозировки за основу бралось постановление Международного консенсуса по применению ботулинотерапии слюнотечения у взрослых и детей (Reddihough D. ,2010), согласно которому дозировка препарата для инъекции в околоушную слюнную железу составляла 50 ЕД.

2.4 Метод субтотальной резекции околоушной слюнной железы.

Не ранее чем на 14-е сутки после инъекции проводилась операция «Субтотальная резекция околоушной слюнной железы с выделением ветвей лицевого нерва». Кожа лица и шеи обрабатывалась растворами антисептиков.

Под эндотрахеальным наркозом или местной анестезией производился разрез по Ковтуновичу. Создавался доступ к стволу лицевого нерва по одному из существующих методов: нахождение ствола нерва в области выхода его из шило-сосцевидного отверстия с последующим выделением ветвей к периферии (задний доступ или антеградное выделение); нахождение периферических ветвей (краевой в области нижнего полюса железы, щечной по ходу выводного протока железы, скуловых). Далее проводилось препарирование его всех ветвей. При расположении опухоли в нижнем отделе околоушной железы, препарирование проводилось по краевой ветви. В средних отделах - по щёчной ветви. Если опухоль располагалась в верхнем полюсе околоушной железы, то выделение опухоли и препарирование проводилось по височным, скуловым и реже щечным ветвям (рис. 7).



Рисунок 7. Вид раны после проведения субтотальной резекции ОСЖ.

Если опухоль распространялась на значительную часть железы, то препарирование проводилось по всем веткам лицевого нерва. По ходу операции удалялись опухоль и прилежащая железистая ткань. Проток железы сохранялся или перевязывался. Рана дренировалась латексным выпускником и послойно ушивалась. Удалённые ткани направлялись на гистологическое исследование. Накладывалась асептическая давящая повязка.

2.5 Метод определения количества раневого отделяемого из послеоперационной области

После хирургического лечения пациентам обеих групп ежедневно проводились перевязки послеоперационной области. Для определения эффективности инъекций препарата ботулотоксина типа А необходимо было оценить количество отделяемого из послеоперационной раны.

Для наибольшей достоверности исследования все перевязки проводились в 08:00 натошак. После снятия повязки проводилась антисептическая обработка линии швов. Затем из раны отдавливало скопившееся за сутки содержимое, которое собиралось в мерную часть шприца «Луер» объёмом 20 мл. Латексный выпускник, установленный в рану во время операции, удалялся на 1-е сутки после операции, в целях профилактики формирования наружного слюнного свища. Замер количества отделяемого из послеоперационной раны проводился на 1, 3, 5 и 7-е сутки после операции. Данные исследования вносились в таблицу.

2.6 Метод определения содержания слюны в послеоперационном раневом отделяемом

Для определения содержания слюны в раневом отделяемом у пациентов после субтотальной резекции околоушной слюнной железы, мы использовали экспресс-диагностику с помощью тест-кассет SERATEC α -Amylase Test (рис. 8).



Рисунок 8. Иммунотест SERATEC α -Amylase Test, набор.

SERATEC α -Amylase Test — хроматографический иммунотест для быстрого обнаружения следов слюны человека. В качестве активных составляющих тест содержит два моноклональных мышиных анти-альфа-амилазных антитела. Альфа-амилаза присутствует во многих тканях организма, но её концентрация в слюне и панкреатическом соке является наибольшей. Благодаря своей чувствительности и специфичности, данный способ позволяет обнаружить следы слюны в раневой жидкости.

Преимущества данной методики:

- простота в применении;
- высокая скорость получения результатов (10 минут);
- высокая диагностическая чувствительность. Слюна человека дает положительный результат при разведениях от 1:1 до 1:5000 при использовании прилагающегося буферного раствора.

Методика проведения теста: все компоненты теста приводились к комнатной температуре; в углубление тест-кассеты наносились 3 капли пробы (ок. 120 мкл); начинали отсчёт времени; определяли результат после 10 минут тестирования при комнатной температуре.

При присутствии альфа-амилазы слюны в пробе определялись две полоски, при отсутствии - одна полоска: Полоса результата (Т): видна при присутствии альфа- амилазы в пробе. Цветовая интенсивность полосы отображает концентрацию альфа-амилазы. Индикатором правильного проведения исследования являлась окрашенная полоса контроля (С), если последняя не была видна, то результат теста считался недействительным и требовал повтора (рис. 9).

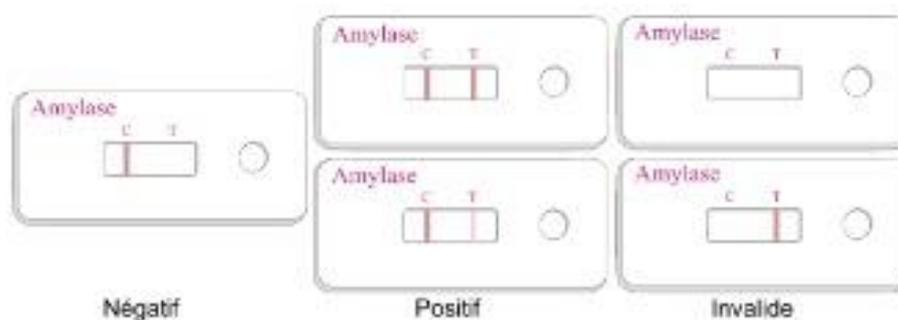


Рисунок 9. Варианты результатов теста.

Данный тест проводился на 1, 3, 5 и 7-е сутки после операции после определения количества раневого отделяемого методом, описанным в главе выше (см. главу 2.5).

2.7 Методика послеоперационного ведения пациентов

Общие принципы ведения пациентов в послеоперационном периоде были одинаковыми в обеих группах. В зависимости от объёма операции и степени риска возникновения послеоперационных осложнений по показаниям назначалась антибактериальная терапия - Цефтриаксон по 1 грамму 2 раза в день внутримышечно на 7 дней или Амоксиклав по 1000 мг 2 раза в день после приёма пищи на 7 дней; противоотёчная терапия - Дексаметазон по 8 мг

внутримышечно в течение 3-х дней после операции; гемостатическая терапия - Этамзилат по 250 мг (2,0 мл) внутримышечно в течение 2-х дней после операции; десенсибилизаторы - Хлорпирамин по 20 миллиграмм (1,0 мл) на ночь внутримышечно - 5 дней; дозированный холод на послеоперационную область - 2 дня (в течение 20 минут с интервалом в 40 минут 6 – 7 раз в день). Симптоматически назначались анальгетические средства - Анальгин 500 мг (2,0 мл) внутримышечно при болях.

Ежедневно пациентам проводились перевязки: послеоперационная рана обрабатывалась растворами антисептиков (0,05 % спиртовой или водный раствор хлоргексидина). Латексный выпускник удалялся из раны на первые сутки после операции. На данную область накладывалась давящая бинтовая повязка, которая сменялась каждый день в течение 3-7 суток и более при наличии показаний.

В случаях пареза мимической мускулатуры, зачастую связанного с травмой или посттравматическим отёком ветвей лицевого нерва (спаянность новообразования со стволом или ветвями лицевого нерва), а также при выраженном болевом синдроме дополнительно использовали метод чрескожной электро-нейростимуляции с помощью аппарата нейростимуляции "Меркурий" (регистрационное удостоверение № ФСЗ 2011/10388). Амплитуда силы тока находилась в диапазоне 10-25 мА, а длительность импульса составляла 10-100 мксек, частота тока 4-30 Гц. Продолжительность процедуры составляла 20 мин, общим числом 10-15 в курсе.

Для того, чтобы не провоцировать слюноотделение после проведения операции, пациентам было рекомендовано соблюдать диету с отсутствием вкусовых раздражителей (пресная мягкая и жидкая пища, умеренной температуры) в четырёх недель.

Пациентам течение первых четырнадцати дней после хирургического лечения было рекомендовано соблюдать охранительный режим труда и питания, включающий в себя:

- Исключение приёма алкоголя, курение, употребление острых, кислых, горячих, грубых продуктов.
- избежание перегрева области оперативного вмешательства, а также занятий спортом и других физических нагрузок.
- воздержание от подъёмов на горную высоту, исключение авиаперелётов, подводных погружений.
- исключение инсоляции в течение 6 месяцев.

Снятие швов проводилось на 7-10 сутки после операции.

Пациент, которому была проведена операция на околоушной слюнной железе, выписывался из стационара на 7-е сутки после операции, далее находился под наблюдением хирурга-стоматолога в течение 2-х недель. После получения результатов гистологического исследования удалённого новообразования, пациенту назначалась дополнительная консультация радиолога, онколога при наличии показаний (злокачественность, нерадикальность удаления), при необходимости решался вопрос о повторной операции. Контрольные осмотры проводились через 3 и 6 месяцев после операции.

В случае осложнений осмотры пациента проводились по клиническим показаниям.

2.8 Методика оценки эффективности применения инъекций препарата ботулотоксина типа А в профилактике образования послеоперационных слюнных свищей

Критериями оценки эффективности предложенного нами метода профилактики являлись следующие:

I. Объективные:

1) Показатели сиалометрии у пациентов основной группы до и после инъекций.

2) Количество отделяемого из послеоперационной раны на 3, 5 и 7-е сутки после операции.

3) Наличие слюны в послеоперационном раневом отделяемом 3, 5 и 7-е сутки после операции.

II. Субъективные:

1) Длительность наложения пациентам, давящую на послеоперационную область повязок.

Критериями качества нашего исследования являлись:

Снижение саливации у пациентов основной группы после инъекций препарата ботулотоксина типа А.

Отсутствие отделяемого из послеоперационной раны на 5-е сутки после операции у пациентов основной группы.

Отсутствие слюны в раневом отделяемом у пациентов основной группы.

Отсутствие необходимости в наложении давящей на послеоперационную область повязки на 5-е сутки после операции.

2.9 Методы статистического анализа данных

Обработка полученных результатов исследования проводилась в программе IBM SPSS Statistics v.25 (IBM corp., USA). В ходе анализа количественных переменных (количество слюны и количество отделяемого) была проведена проверка на нормальность распределения с помощью критерия Шапиро-Уилка. Так как форма распределения отличалась от нормальной, в качестве описательной статистики для количественных переменных рассчитывали медиану и квартили (Me [LQ; UQ]). Сравнение количественных и порядковых (возрастная группа) переменных между двумя группами проводили с помощью критерия Манна-Уитни. Анализ динамических изменений внутри групп проводили с помощью дисперсионного анализа Фридмана с апостериорными попарными сравнениями с коррекцией на множественные сравнения с помощью поправки Бонферрони. Для качественных переменных рассчитывали абсолютные и относительные частоты. Сравнение групп по полу проводили с помощью критерия Хи-квадрат. Сравнение частоты развития свищей в послеоперационном периоде в 1 и 2 группах проводили с помощью точного критерия Фишера и с построением двусторонних 95% доверительных интервалов по методу Wilson без поправки на непрерывность. Статистически значимым был установлен уровень ошибки первого рода $\alpha < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Настоящее исследование является первым в изучении эффективности применения внутрижелезистых инъекций препарата ботулотоксина типа А в профилактике послеоперационных слюнных свищей.

В данной главе приводятся результаты исследования эффективности препарата ботулотоксина А в профилактике послеоперационных слюнных свищей.

Обработка полученных результатов исследования проводилась при помощи методов математической статистики.

3.1 Оценка результатов сиалометрии до и после инъекций препарата ботулотоксина типа А

После обследования пациентов, постановки диагноза, принятия решения о проведении операции «Субтотальная резекция околоушной слюнной железы», предлагалось принять участие в исследовании. Проводилась беседа, в ходе которой исследуемые были проинформированы о сути планируемых методов лечения, объеме исследования и операции, были ознакомлены с содержанием бланка «Информация для пациента», а далее они давали согласие на предлагаемый план обследования и лечения, и подписывали "Информированное согласие пациента" (см. Приложение 1, 2). После пациенты определялись в одну из групп методом случайного выбора.

Первым этапом необходимо было решить первую задачу нашего исследования - изучить влияние препарата ботулотоксина типа А на саливаторную способность околоушных слюнных желез. Для этого нами была выполнена сиалометрия до и после инъекций препарата ботулотоксина типа А и оценена разница полученных показателей. Так как введение препарата

выполнялось только в основной группе (II), вышеуказанное исследование проводилось только в данной выборке пациентов.

Исследование проводилось в условиях КДЦ МОНИКИ. Исследуемые находились в возрастной группе от 21 до 70 лет, из них женщин - 30, мужчин – 13 (табл.2).

Таблица 2. Распределение пациентов II группы по полу и возрасту

ПОЛ		ВОЗРАСТ (В ГОДАХ)					ВСЕГО
		20-30	30-40	40-50	50-60	60-70	
Мужской		2(4%)	4 (8%)	7(14%)	5 (10%)	3(6%)	21 (42%)
Женский		6 (12%)	7 (14%)	7(14%)	7(14%)	2 (4%)	29 (58%)
ИТОГО	абс.	8	11	14	12	5	50
		16%	22%	28%	24%	10%	100%

Таким образом 50 пациентам основной группы была проведена сиалометрия до инъекции препарата ботулотоксина типа А, результаты которой были занесены в сводную таблицу (см. приложение 2). Затем пациентам выполнялась инъекция препарата ботулотоксина типа А в паренхиму железы, окружающую новообразование под ультразвуковым контролем. Затем проводилась повторная сиалометрия на 3, 7, 14-е сутки, результаты которой так же вносились в таблицу. Выбор таких сроков был обусловлен уже известным сроком действия ботулотоксина на мышечную ткань.

Для выполнения сиалометрии мы пользовались наиболее удобным и простым, по нашему мнению, методом, который был изобретён Раткиной Н.Н. Пациентам натошак, в период времени с 8 до 9 утра, проводился замер нестимулированной слюны, выделяемой из околоушной слюнной железы, поражённой новообразованием, за 5 минут (рис. 10).

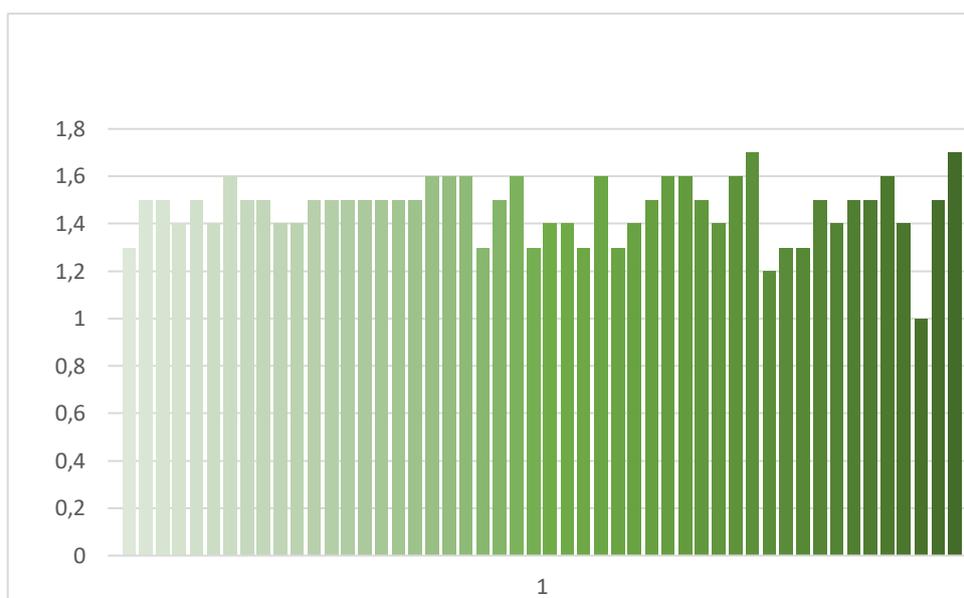


Рисунок 10. Показатели сиалометрии у пациентов до инъекции БТА

Согласно полученным показателям, значения колебались в пределах 0,5-1,5г/5мин, это свидетельствовало о нормальной функции железы, пораженной доброкачественным опухолевым процессом.

Всем пациентам в основной группе были проведены инъекции 50 ЕД препарата ботулотоксина типа А в ткань слюнной железы, окружающую новообразование, под ультразвуковым контролем (рис. 11). Дозировка была выбрана согласно Международному консенсусу по применению ботулинотерапии слюнотечения у взрослых и детей (Reddihough D. ,2010).

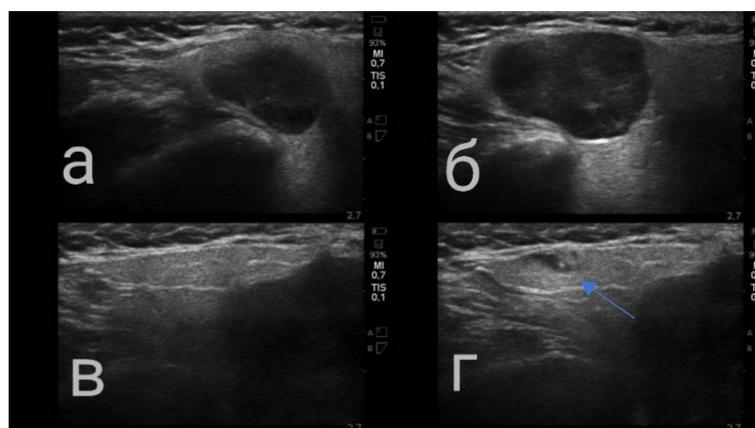


Рисунок 11. УЗИ околоушной слюнной железы

а, б- новообразование околоушной слюнной железы; в – паренхима железы; г – снимок в момент инъекции препарата (области инъекции указана стрелкой)

Учитывая анализ данных мировой литературы, согласно которым ботулотоксин типа А вызывает блокировку нервно-мышечных терминалей и накапливает свой эффект в течение 3-14 дней, нами было принято решение оценить сроки максимального воздействия препарата на функциональную способность слюнных желез именно в этом интервале.

Вторым этапом мы проводили сиалометрию на 3-е сутки после инъекции препарата. Для большей достоверности исследование также проводили натощак во временном промежутке с 8 до 9 утра. Измеряли количество нестимулированной слюны, выделяемой из околоушной слюнной железы, поражённой новообразованием, за 5 минут (рис. 12).

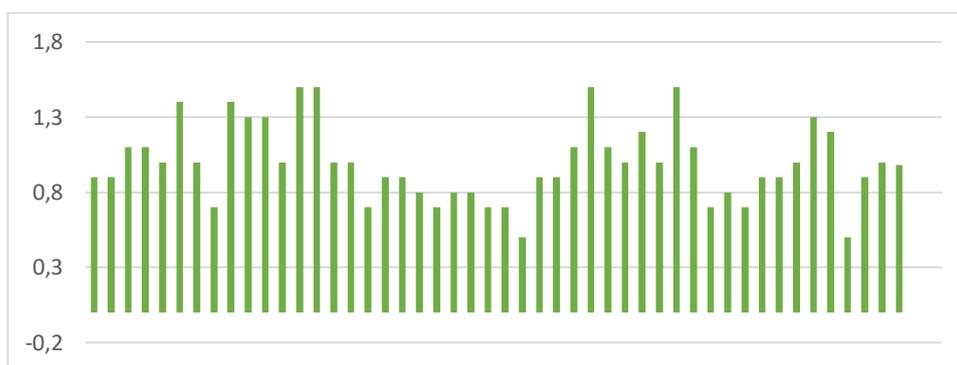


Рисунок 12. Показатели сиалометрии на 3-е сутки после инъекции БТА

Согласно полученным показателям отмечалась тенденция к снижению саливации до нижней границы нормы.

На 7-е сутки после внутривенных инъекций всем пациентам основной группы повторно измеряли количество нестимулированной слюны, выделяемой из околоушной слюнной железы за 5 минут, натощак с 8 до 9 утра (рис. 13).

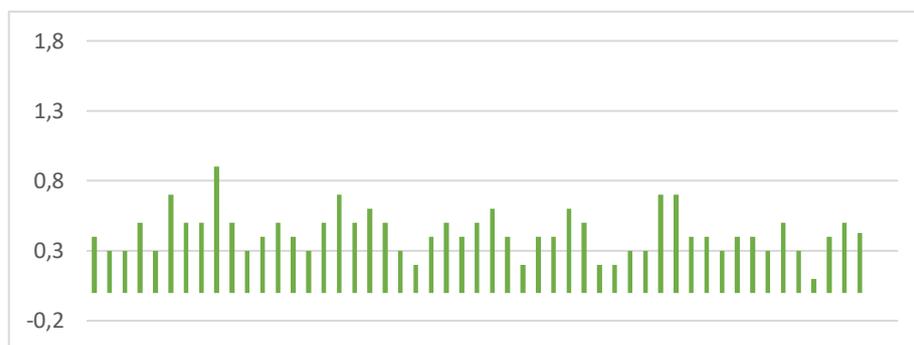


Рисунок 13. Показатели сиалометрии на 7-е сутки после инъекции БТА

Учитывая, что клинические эффекты после инъекции ботулотоксина проявляются через 14 дней, последним этапом исследования влияния инъекций препарата ботулотоксина типа А на сливаторную функцию околоушной слюнной железы являлась оценка показателей сиалометрии на 14-е сутки после инъекции (рис. 14).

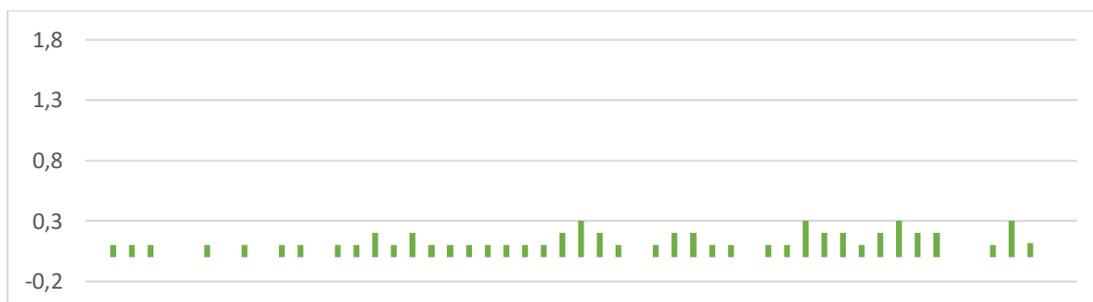


Рисунок 14. Показатели сиалометрии на 14-е сутки после инъекции БТА

Данные сиалометрии на 14-е сутки после внутривенной инъекции препарата ботулотоксина типа А указывали на максимальное снижение показателей сливации.

По результатам данного исследования видно, что уже на 3-е сутки после инъекции препарата ботулотоксина типа А отмечалось снижение сливаторной функции интересующей железы у всех пациентов. Была отмечена тенденция к уменьшению сливации на 7-е сутки у всех исследуемых больных. Максимальное снижение показателей сливации зафиксировано на 14-е сутки после инъекции (рис. 15).

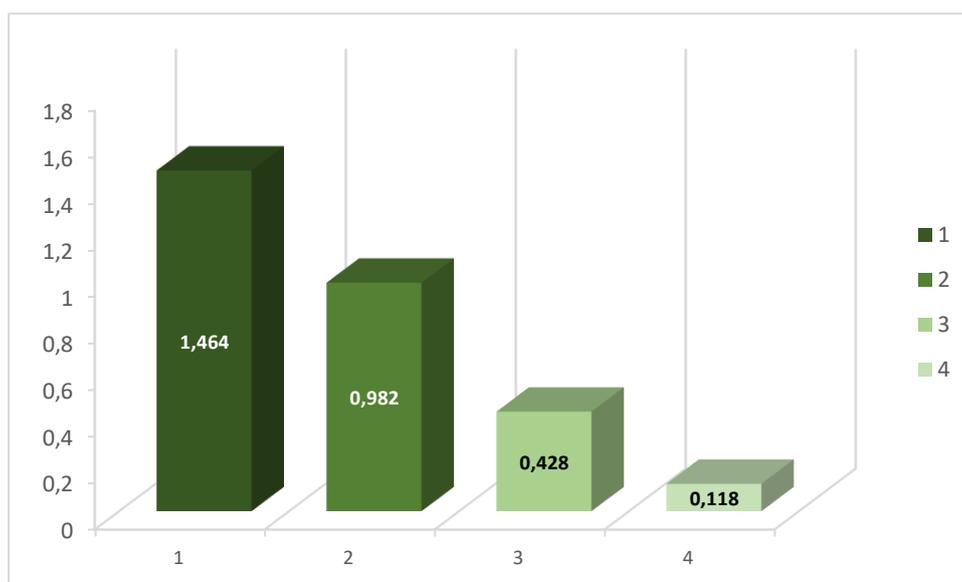


Рисунок 15. Динамика показателей сиалометрии. 1 - до инъекции; 2-на 3 сутки после инъекции; 3 – на 7 сутки после инъекции; 4 – на 14-е сутки после инъекции.

В данной группе для полученных количественных переменных мы рассчитали медиану и квартили (Me [LQ; UQ]). Достоверность динамических изменений количества слюны по результатам проведения сиалометрии на фоне введения ботулотоксина была рассчитана с помощью дисперсионного анализа Фридмана (Friedman ANOVA) (табл. 3).

Таблица 3. Анализ динамических изменений количества слюны по результатам проведения сиалометрии на фоне введения ботулотоксина

Сутки после введения ботулотоксина	Количество слюны (г), Группа 2, n=50, Me [LQ; UQ]	Значение p*
До введения	1,5 [1,4; 1,5]	<0,001
3	0,95 [0,8; 1,1]	
7	0,4 [0,3; 0,5]	
14	0,1 [0,1; 0,2]	

* Статистическая значимость динамических изменений,
дисперсионный анализ Фридмана (Friedman ANOVA)

Анализ динамических изменений внутри группы был проведён с помощью дисперсионного анализа Фридмана с апостериорными попарными сравнениями с коррекцией на множественные сравнения с помощью поправки Бонферрони (табл. 4, рис. 16).

Таблица 4. Апостериорные попарные сравнения (post-hoc анализ) количества слюны по результатам проведения сиалометрии на фоне введения ботулотоксина. В таблице приведены значения p с поправкой Бонферрони.

	До введения	3 сутки	7 сутки	14 сутки
До введения		0,001	<0,001	<0,001
3 сутки	0,001		<0,001	<0,001
7 сутки	<0,001	<0,001		0,001
14 сутки	<0,001	<0,001	0,001	

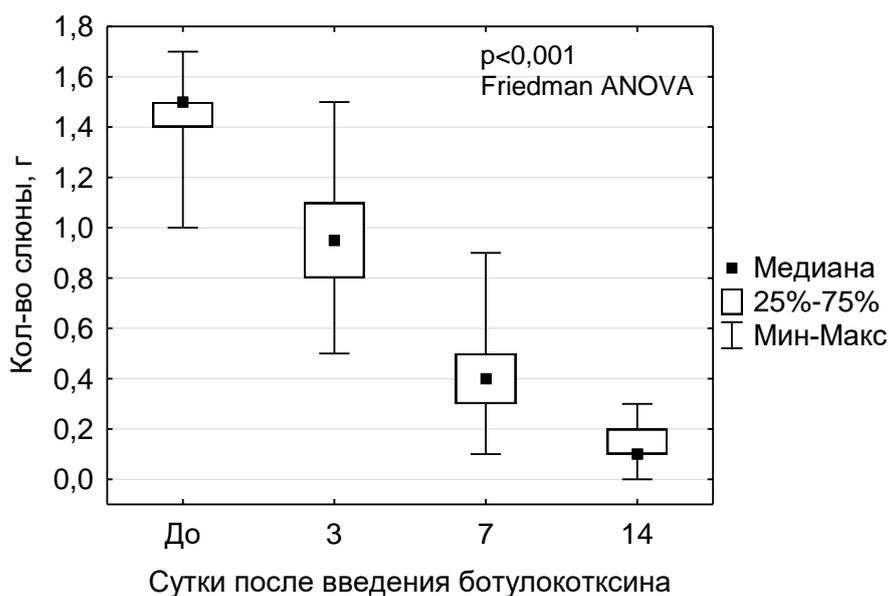


Рисунок 16. Распределение количества слюны по результатам сиалометрии до введения ботулотоксина и на 3, 7 и 14 сутки после введения.

На графике приведены медианы, интерквартильный диапазон и размах данных.

Таким образом после анализа результатов проведённого исследования в основной группе пациентов, мы смогли решить вторую задачу нашего исследования: определить оптимальные сроки введения препарата ботулотоксина типа А для инъекций в околоушную слюнную железу.

Учитывая, что максимальное снижение саливации зафиксировано на 14-е сутки после инъекции, то для получения оптимального результата оперативное лечение должно проводиться не ранее достижения данного срока.

3.2 Результаты метода определения количества раневого отделяемого из послеоперационной области

После проведения операции «Субтотальная резекция околоушной слюнной железы» необходимо было решить третью задачу нашего исследования - изучить влияние ботулотоксина на состояние послеоперационной области. Для этого всем пациентам контрольной и основной групп в послеоперационном периоде в ходе ежедневных перевязок определялось количество и характер отделяемого из раны. Результаты, полученные на 1, 3, 5, 7-е сутки вносились в сводную таблицу (см. прилож.). Для наибольшей достоверности исследования перевязки всегда проводились в одно и то же время суток, натощак. Группы были сопоставимы по полу и возрасту (табл. 5).

Таблица 5. Сопоставимость групп по полу и возрасту

	Возрастная группа					Всего n (%)
	20-30 лет n (%)	30-40 лет n (%)	40-50 лет n (%)	50-60 лет n (%)	60-70 лет n (%)	
Все пациенты						
ж	11(68,8%)	13(59,1%)	16(48,5%)	12 (60%)	4 (44,4%)	56 (56%)
м	5 (31,3%)	9 (40,9%)	17(51,5%)	8 (40%)	5 (55,6%)	44 (44%)
Всего	16 (100%)	22 (100%)	33 (100%)	20 (100%)	9 (100%)	100(100%)
Группа 1						
ж	5 (62,5%)	6 (54,5%)	9 (47,4%)	5 (62,5%)	2 (50%)	27 (54%)
м	3 (37,5%)	5 (45,5%)	10 (52,6%)	3 (37,5%)	2 (50%)	23 (46%)
Всего	8 (100%)	11 (100%)	19 (100%)	8 (100%)	4 (100%)	50 (100%)
Группа 2*,**						
ж	6 (75%)	7 (63,6%)	7 (50%)	7 (58,3%)	2 (40%)	29 (58%)
м	2 (25%)	4 (36,4%)	7 (50%)	5 (41,7%)	3 (60%)	21 (42%)
Всего	8 (100%)	11 (100%)	14 (100%)	12 (100%)	5 (100%)	50 (100%)

* Группы 1 и 2 сопоставимы по распределению по полу, $p=0,687$, критерий Хи-квадрат

** Группы 1 и 2 сопоставимы по распределению по возрасту, $p=0,601$, критерий Манна-Уитни

Наличие отделяемого оценивали по степени пропитанности повязки, также по количеству отделяемого из ран во время обработки послеоперационной области растворами антисептиков. Производился пассивный забор отделяемого из послеоперационной раны в течение 5 минут с помощью мерной части шприца объёмом 20,0 мл.

На 1-е сутки после операций субтотальная резекция околоушной слюнной железы, отмечалось умеренное пропитывание повязки серозно-геморрагическим отделяемым у всех пациентов в контрольной и основной группах. Учитывая риск возникновения слюнного свища, латексные выпускники удалялись из раны через 24 часа после оперативного вмешательства, после чего накладывалась повязка, давящая на

послеоперационную область. Пациентам назначалась диета с отсутствием вкусовых раздражителей. Результаты замера количества, отделяемого из послеоперационной раны представлены на рисунке 17.

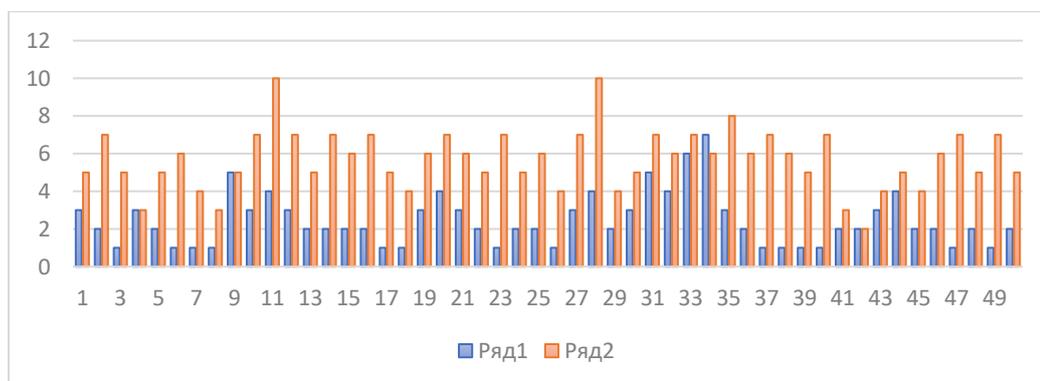


Рисунок 17. Количество отделяемого из послеоперационной раны на 1-е сутки после операции. Ряд 1 – основная (II) группа пациентов; ряд 2 – контрольная (I) группа.

Результаты исследования наличия слюны в раневом отделяемом показали, что в контрольной группе на 1-е сутки после операции у 100% пациентов в раневом отделяемом содержалась слюна, в основной группе – у 66%. Таким образом, уже на первые сутки после операции отмечалось лучшее состояние раны у пациентов, которым проводилась инъекция препарата ботулотоксина типа А.

На 3-е сутки после операции показатели в обеих группах снизились (рис. 18).

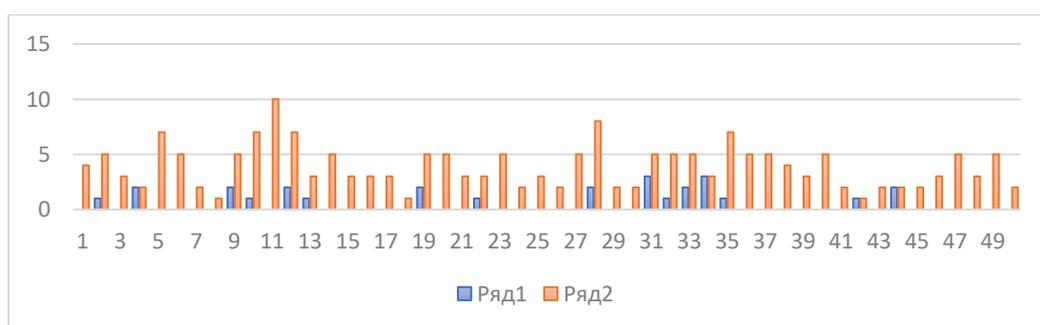


Рисунок 18. Количество отделяемого из послеоперационной раны на 3-е сутки после операции. Ряд 1 – основная (II) группа пациентов; ряд 2 – контрольная (I) группа.

У всех пациентов в контрольной группе отмечалось наличие отделяемого из послеоперационной раны, что составило 100%. В основной группе данный показатель составил 32%. При определении наличия слюны в послеоперационном отделяемом отмечено её присутствие в 100% случаев у пациентов контрольной группы, в 4% - в основной группе.

Повторная оценка количества и характера раневого отделяемого из послеоперационной раны в обеих группах проводилась на 5-е сутки после хирургического лечения (рис. 19).

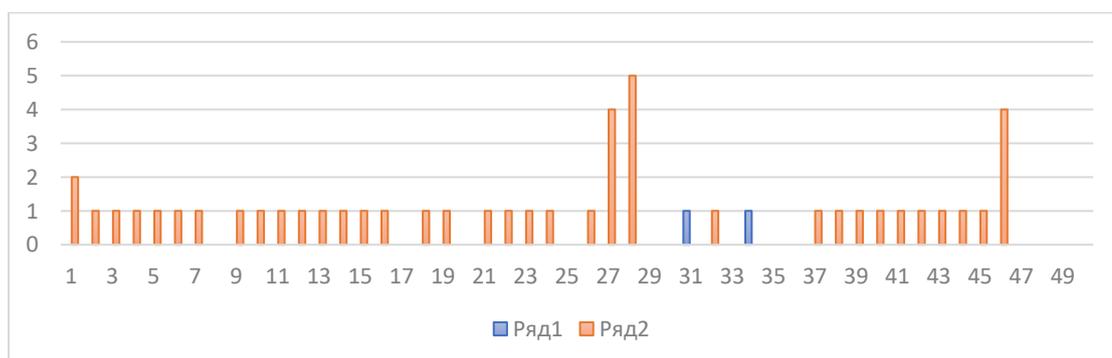


Рисунок 19. Количество отделяемого из послеоперационной раны на 5-е сутки после операции. Ряд 1 – основная (II) группа пациентов; ряд 2 – контрольная (I) группа.

В контрольной группе у 70% пациентов сохранялось отделяемое из раны. У 68% больных от общего числа в раневом отделяемом содержалась слюна. В основной группе у 4% отмечалось серозное отделяемое, иммунотест на наличие α -амилазы был отрицательным.

На данном этапе, учитывая результаты исследования, пациентам основной группы, давящие на послеоперационную область повязки не накладывались.

На 7-е сутки после хирургического лечения 18% пациентов в контрольной группе предъявляли жалобы на пропитывание повязки отделяемым после сна в утренние часы и во время приёма пищи. Иммунотест на наличие слюны в данной группе был положителен. В последующем у 17

пациентов клинически диагностирован послеоперационный слюнной свищ, лечение которых проводилось по соответствующему протоколу.

В основной группе отделяемого из послеоперационной раны отмечено не было (рис. 20)

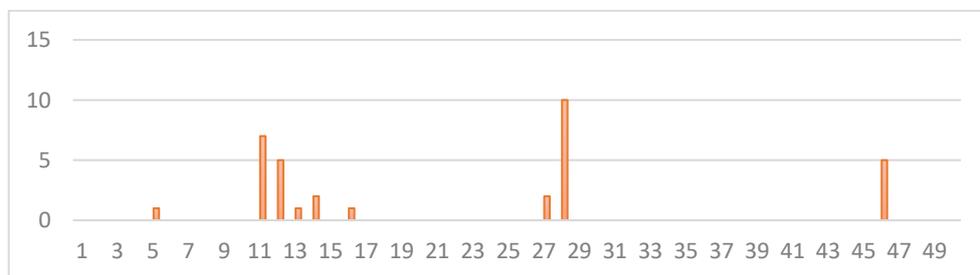


Рисунок 20. Количество отделяемого из послеоперационной раны на 7-е сутки после операции. (в диаграмме представлены пациенты I группы).

Показатели, полученные на всех сроках, были распределены на медианы и квартили, определён интерквартильный диапазон (табл. 6, рис. 21). Имеющиеся различия между группами статистически значимы на всех сроках – на 1, 3, 5 и 7 сутках.

Таблица 6. Апостериорные попарные сравнения (post-hoc анализ) количества отделяемого в послеоперационном периоде в 1 и 2 группах. В таблице приведены значения p с поправкой Бонферрони.

	1 сутки	3 сутки	5 сутки	7 сутки
Группа 1	—————			
1 сутки		0,001	<0,001	<0,001
3 сутки	0,001		<0,001	<0,001
5 сутки	<0,001	<0,001		0,575
7 сутки	<0,001	<0,001	0,575	
Группа 2	—————			
1 сутки		<0,001	<0,001	<0,001

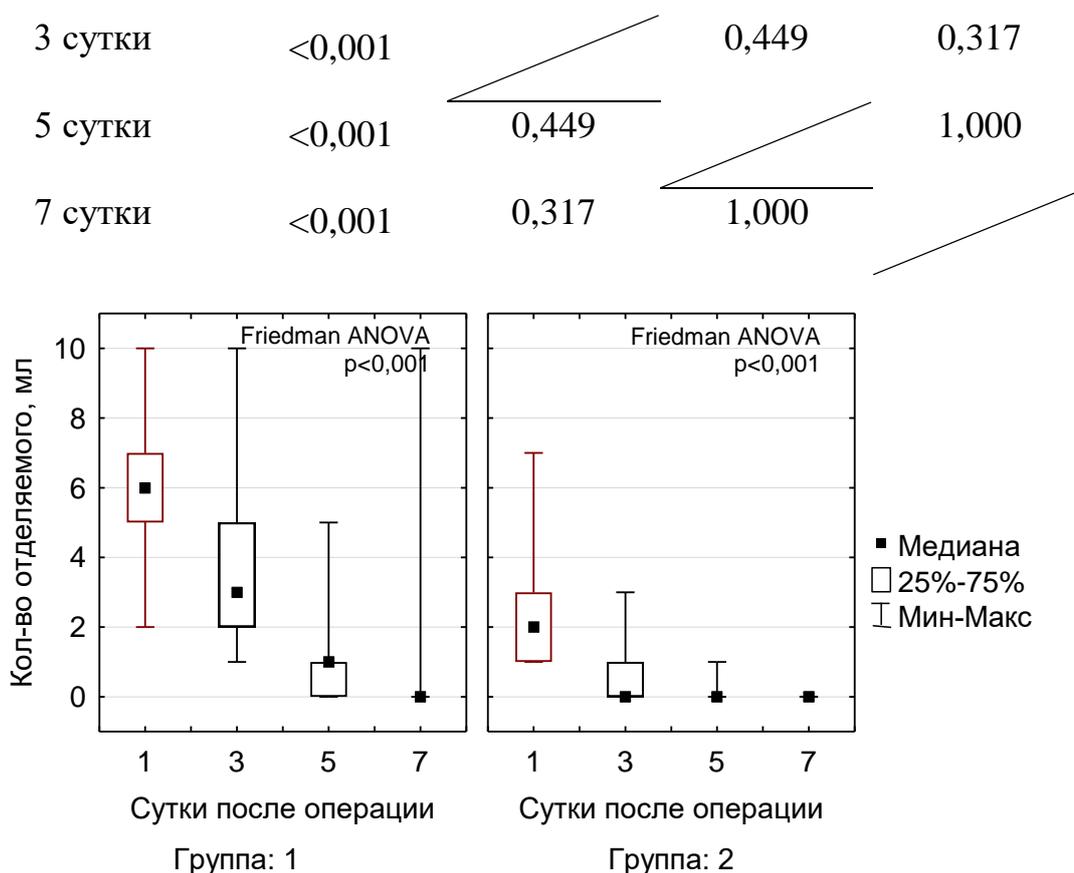


Рисунок 21. Распределение количества отделяемого из раны по результатам 1, 3, 5 и 7 суток после введения. На графике приведены медианы, интерквартильный диапазон и размах данных. Различия между группами статистически значимы на всех сроках – на 1, 3, 5 и 7 сутках.

Также мы сравнили частоты наличия слюны в послеоперационном раневом отделяемом на всех сроках. Исходя из расчётов видно, что в первой группе существует вероятность формирования слюнного свища в 9,8-30,8% случаев, в то время как во второй (основной) группе, данный диапазон составил 0-7,1% (табл. 7). Что подтверждает эффективность предоперационных инъекций ботулотоксина типа А.

Таблица 7. Сравнение частот наличия слюны в отделяемом из послеоперационной раны на 1, 3, 5 и 7 сутках

	Группа 1, N=50		Группа 2, N=50		Значение p*
	n	% (ДИ)	n	% (ДИ)	

1 сутки	50	100 (92,9-100) %	33	66(52,2-77,6) %	<0,001
3 сутки	50	100(92,9-100) %	2	4(1,1-13,5) %	<0,001
5 сутки	34	68 (54,2-79,2) %	0	0 (0-7,1) %	<0,001
7 сутки	9	18 (9,8-30,8) %	0	0 (0-7,1) %	0,003

* Сравнение частот наличия слюны в послеоперационной ране в группах 1 и 2, точный критерий Фишера

3.5 Клинический пример предоперационной внутрижелезистой инъекции препарата ботулотоксина типа А.

Пациентка М., 21 год, 22.03.2015 обратилась в клинико-диагностическое отделение ГБУЗ МО МОНИКИ с жалобами на наличие безболезненного новообразования в левой околоушной области. Вышеуказанные жалобы беспокоили пациентку в течение 5 лет.

При осмотре: конфигурация лица изменена за счёт наличия новообразования в околоушно-жевательной области слева. Кожа данной области в цвете не изменена. Пальпаторно определяется округлое безболезненное, тугоподвижное, новообразование в левой околоушной области под мочкой уха. При массаже левой ОСЖ из устья левого Стеннонового протока выделяется прозрачная слюна. Регионарные лимфатические узлы не увеличены.

По УЗИ определялось гипоэхогенное образование в толще околоушной слюнной железы. После аспирационной биопсии и последующего цитологического исследования пунктата, был поставлен клинический диагноз – Плеоморфная аденома левой околоушной слюнной железы. Пациентка была клинико-лабораторно обследована в плане предоперационной подготовки, противопоказаний к проведению оперативного лечения не было. Пациентка проинформирована о предстоящей внутрижелезистой инъекции, хирургическом вмешательстве, об объёме и сути планируемого метода

лечения, профилактических мероприятиях, возможных осложнениях и последствиях. После чего было оформлено и подписано "Информированное согласие пациента" и бланк "Информации для пациента" (см. приложение 1,2).

Планировалось выполнение инъекции в условиях кабинета амбулаторного приёма в КДЦ МОНИКИ. Было проведено УЗИ, визуализировано новообразование (рис. 22).

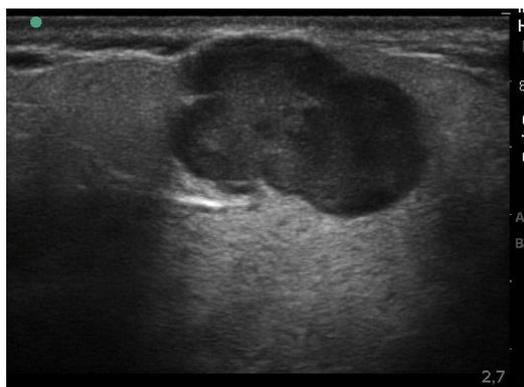


Рисунок 22. Новообразование околоушной слюнной железы.

Затем в окружающую паренхиму железы, под контролем УЗИ, введены 50 ЕД препарата «Ксеомин» (рис. 23).

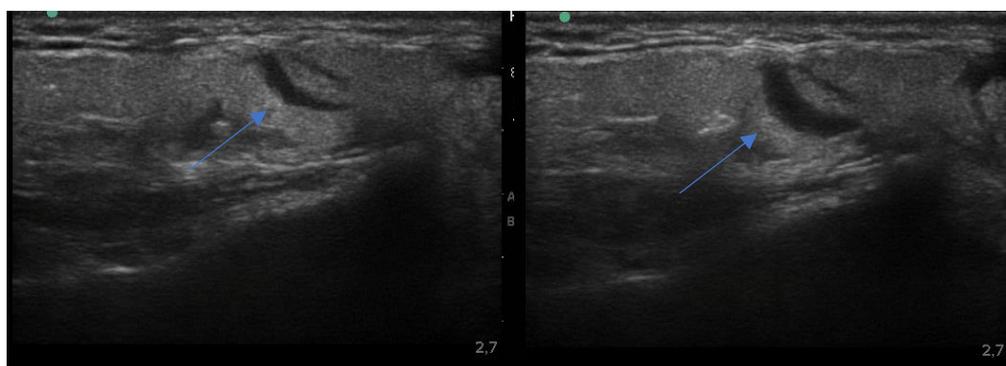


Рисунок 23. Инфильтрация препарата «Ксеомин» в паренхиме железы.

После инъекции пациентка жалоб не предъявляла. Явлений пареза мимической, слабости жевательной мускулатуры не было.

Через 14 дней, пациентка госпитализирована в отделение челюстно-лицевой хирургии МОНИКИ, где было проведено оперативное вмешательство. Сегментарная резекция левой околоушной слюнной железы (рис. 24).

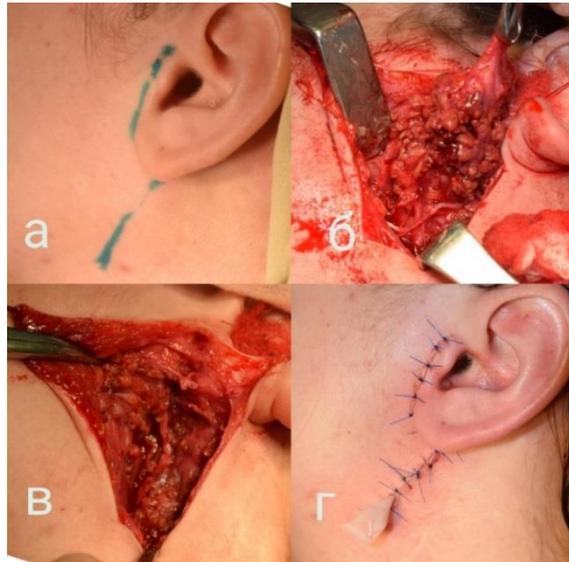


Рисунок 24. а- разметка разреза; б- этап резекции слюнной железы с новообразованием в толще; в – вид раны после сегментарной резекции; г – вид раны после наложения швов.

На 1-е сутки после операции у пациентки отмечалось выделение серозно-геморрагической жидкости по дренажу, последний был удалён (рис. 25). После обработки раны раствором антисептика, наложена давящая повязка. Пациентке назначено соблюдение диеты с отсутствием вкусовых раздражителей (стол №9).



Рисунок 25. Вид послеоперационной раны на 1-е сутки

На 2-е сутки после операции пациентка жалоб не предъявляла. При местном осмотре: повязка незначительно пропитана серозно-геморрагическим

отделяемым, послеоперационная рана без признаков воспаления, после обработки последней растворами антисептиков, наложена давящая повязка.

На 3-е сутки после операции пациентка жалоб не предъявляла. При осмотре: повязка сухая, послеоперационная область без признаков воспаления, незначительно отёчна, отделяемого из раны нет. Произведена обработка раны раствором антисептика, наложена асептическая наклейка.

На 4-е сутки после операции повязка сухая, произведена обработка раны растворами антисептиков, повторно повязка не накладывалась.

На 7-е сутки после операции послеоперационная область без признаков воспаления, рана заживает первичным натяжением, произведено снятие швов (рис. 26).



Рисунок 26. Вид послеоперационной раны на 7-е сутки после операции.

На контрольных осмотрах через 14 дней и 3 месяца пациентка жалоб не предъявляла, при осмотре визуализировался послеоперационный рубец.

3.6 Клинические примеры лечения послеоперационных слюнных свищей и сиалоцеле

В I (контрольной) группе, состоящей из 50 человек, в 18% случаях сформировались слюнные свищи, 10 из которых были пролечены

внутрижелезистыми инъекциями препарата ботулотоксина типа А, эффект от которых отмечался уже на 5-е сутки. Пациентам проводились инъекции с или без контроля УЗИ, обкалывалась остаточная железистая ткань вокруг свищевого хода, часть препарата вводилась через свищевой ход, суммарная доза составляла 50 ЕД. В день инъекции накладывалась давящая на послеоперационную область повязка, пациент продолжал соблюдать диету с отсутствием вкусовых раздражителей, назначенную после хирургического лечения. Повязки сменялись ежедневно до полной регрессии свищевого хода. На 3-7-е сутки после инъекции ботулотоксина типа А отмечалось отсутствие отделяемого из свища, после чего следовала их эпителизация.

Остальным семи пациентам проводилось склерозирование свищевого хода путём введения в него 70% этилового спирта 1 раз в два дня и ежедневная смена давящих на послеоперационную область повязок до полной регрессии свища. Пациент соблюдал диету, назначенную после хирургического лечения. При данном методе лечения закрытие свищевого хода происходило в срок 20-30 дней после начала терапии.

Клинический пример 1.

Пациент Г., 30 лет 25.02.2016 обратился в КДЦ МОНИКИ с жалобами на наличие безболезненного новообразования в околоушной области справа. По данным УЗИ – в ткани околоушной слюнной железы лоцируется полостное новообразование с жидкостным содержимым размерами 45x34 мм.

Из анамнеза: новообразование появилось около семи лет назад, неоднократно проводились курсы антибактериальной терапии, положительной динамики не отмечалось. В связи с чем обратился к челюстно-лицевому хирургу КДЦ МОНИКИ. Была проведена пункция новообразования, по данным цитологического исследования, содержимое пунктата соответствует кисте.

Аллергологический анамнез пациента не отягощён, сопутствующая патология не выявлена. Учитывая размеры и длительность существования кисты пациенту была выполнена операция Субтотальная резекция околоушной слюнной железы справа под эндотрахеальным наркозом. По данным гистологического исследования: плеоморфная аденома слюнной железы резекция в пределах здоровых тканей, в небольшом фрагменте слюнной железы очаговый липоматоз и фиброз стромы.

В послеоперационном периоде назначалась антибактериальная терапия, накладывались давящие на послеоперационную область повязки. На 1, 3, 5 –е сутки после операции количество отделяемого из раны составляло: 10 мл, 10 мл, 1 мл соответственно. Пациенту было рекомендовано соблюдать диету с отсутствием вкусовых раздражителей в течение месяца. На 7 сутки после операции количество отделяемого из раны составило 7 мл (рис. 27).



Рисунок 27. Вид послеоперационной раны у пациента с формирующимся слюнным свищом на 7 сутки после субтотальной резекции околоушной слюнной железы

На данном этапе нами было принято решение провести инъекции 50ЕД препарата ботулотоксина типа А в остаточную железистую ткань околоушной слюнной железы (рис 28.)



Рисунок 28. Введение препарата ботулотоксина типа А в остаточную паренхиму железы.

На контрольном осмотре через 3 дня, скопления слюны под лоскутом не было. Давящая повязка не накладывалась. На контрольных осмотрах через 7, 14 дней пациент жалоб не предъявлял (рис. 29).



Рисунок 29. Вид послеоперационного рубца на 7-е сутки после инъекции препарата ботулотоксина типа А.

Клинический пример 2

Пациентка М. 55 лет, 16.04.2017 обратилась в КДЦ МОНИКИ с жалобами на наличие безболезненного новообразования в зачелюстной

области слева. По данным УЗИ – в ткани околоушной слюнной железы лоцировалось новообразование размерами 15x14 мм.

Из анамнеза: новообразование появилось около года назад, в связи с чем обратилась к челюстно-лицевому хирургу КДО МОНИКИ. По данным УЗИ: в левой околоушной области определяется гипоэхогенное солидное образование размерами 45x25мм. Была проведена аспирационная биопсия новообразования, по данным цитологического исследования, содержимое пунктата соответствовало плеоморфной аденоме.

Аллергологический анамнез пациентки не отягощён, сопутствующий диагноз - Гипертоническая болезнь II ст. После клинико-лабораторного обследования пациентке в условиях отделения челюстно-лицевой хирургии МОНИКИ выполнена операция «Субтотальная резекция околоушной слюнной железы» слева под эндотрахеальным наркозом. По данным гистологического исследования: Плеоморфная аденома слюнной железы с преобладанием стромального компонента.

В послеоперационном периоде назначалась антибактериальная терапия, ежедневно выполнялись тугие бинтования. В течение 7 суток после операции пациентка предъявляла жалобы на пропитывание повязки раневым отделяемым во время приёма пищи. При местном осмотре на 7-е сутки после операции рана заживала первичным натяжением, в области послеоперационного рубца в заушной области визуализировалось точечное отверстие с прозрачным жидким отделяемым, при зондировании определялся ход, ведущий к остаточной ткани слюнной железы кожа данной области мацерирована, гиперемирована (рис. 30). На 7-е сутки после операции пациентке был поставлен диагноз – Послеоперационный наружный слюнной свищ левой околоушной слюнной железы. Состояние после субтотальной резекции левой околоушной слюнной железы.



Рисунок 30. Вид послеоперационного рубца на 7-е сутки после операции. Отверстие свищевого хода в области рубца под мочкой уха.

Было принято решение провести склерозирование свищевого хода 70% этиловым спиртом. Манипуляции проводились с периодичностью 1 раз в 2-3 дня, сопровождались последующим наложением давящих на послеоперационную область повязок. Через 7 дней после начала терапии отмечалось значительное уменьшение мацерации и гиперемии кожи в послеоперационной области (рис. 31).



Рисунок 31. Введение 70% этилового спирта через отверстие свищевого хода.

На 15-е сутки после операции пациентка отмечала уменьшение отделяемого из раны во время приёма пищи. Полное отсутствие функционирования свищевого хода отмечалось на 25-е сутки после операции (рис. 32). На фотографии пациента видно мацерированные кожные покровы, из-за продолжительного влияния слюны.



Рисунок 32. Вид послеоперационного рубца на 25-е сутки после операции.

Клинический пример 3

Пациент Г., 62 лет 22.09.2016 обратился в КДЦ МОНИКИ с жалобами на наличие безболезненного новообразования в околоушной области справа.

Из анамнеза: новообразование появилось около 20 лет назад, отмечал медленный рост, в связи с чем обратился к челюстно-лицевому хирургу КДЦ МОНИКИ. Была проведена тонкоигольная аспирационная биопсия новообразования, по данным цитологического исследования, содержимое пунктата соответствовало плеоморфной аденоме.

Аллергологический анамнез пациента не отягощён. Сопутствующий диагноз – Сахарный диабет II тип, стадия компенсации. После клинико-лабораторного обследования пациенту в условиях отделения челюстно-лицевой хирургии МОНИКИ выполнена операция Субтотальная резекция

околоушной слюнной железы справа под эндотрахеальным наркозом. По данным гистологического исследования: плеоморфная аденома слюнной железы, резекция в пределах здоровых тканей.

В послеоперационном периоде назначалась антибактериальная терапия, накладывались давящие на послеоперационную область повязки. Пациенту было рекомендовано соблюдать диету с отсутствием вкусовых раздражителей в течение месяца. При осмотре на 7-е сутки: послеоперационная область без признаков воспаления, в области рубца под мочкой уха визуализировалось точечное отверстие без отделяемого, швы были сняты, наложена давящая повязка на сутки, пациент выписан из отделения. Через неделю пациент вновь обратился в КДЦ МОНИКИ в связи с жалобами на выделения из области послеоперационного рубца, усиливающимся при приёме пищи. При местном осмотре в области рубца в заушной области определялось отверстие с прозрачным отделяемым (рис. 33). Пациенту был поставлен диагноз – Послеоперационный наружный слюнной свищ правой околоушной слюнной железы. Состояние после субтотальной резекции правой околоушной слюнной железы.



Рисунок 33. Вид послеоперационного рубца на 14-е сутки после операции. Отверстие свищевого хода в заушной области.

Нами было принято решение провести инъекции препарата ботулопротеина типа А в остаточную железистую ткань околоушной слюнной железы (рис. 34).



Рисунок 34. Инъекция препарата БГА в остаточную железистую ткань

Послеоперационная область была инъецирована 50ЕД Ксеомина, была наложена давящая повязка.

На контрольном осмотре через 3 дня выделений из свищевого хода не отмечалось (рис. 35). Давящая повязка не накладывалась. На контрольных осмотрах через 7, 14 дней у пациента жалоб не было, слюнной свищ полностью регрессировал.



Рисунок 35. Вид послеоперационного рубка на 3-е сутки после инъекции

Таким образом, мы пришли к выводу о том, что внутривенные инъекции препарата ботулотоксина типа А являются эффективным методом лечения слюнных свищей.

После анализа результатов проведенных исследований, хирургического лечения больных с доброкачественным неопластическим поражением околоушных слюнных желез и последующего наблюдения за послеоперационными осложнениями, нами было принято решение о проведении предоперационных внутривенных инъекций БТА с целью оптимизации периода реабилитации пациентов.

Проведение профилактических инъекций обосновано при планируемой операции «Субтотальная резекция околоушной слюнной железы». Таким образом важно провести тщательное обследование пациента с целью постановки верного клинического диагноза, определения правильной тактики хирургического лечения и целесообразности проведения предоперационной инъекции БТА.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Опухоли слюнных желез составляют от 3% до 5% от всех новообразований челюстно-лицевой области (Mendenhal W.M., Riggs C.E.Jr., et al., 2005), из них на долю околоушной слюнной железы приходится до 92%. Учитывая огромное количество исследований, посвящённых правильности хирургического лечения доброкачественных опухолей околоушных слюнных желез, а в частности, плеоморфных аденом, в настоящее время самыми верными вариантами оперативного вмешательства при данном заболевании, являются субтотальная резекция или паротидэктомия при больших размерах опухоли.

По данным проведённого нами анализа мировой литературы, процент образования слюнных свищей и сиалоцеле после субтотальных резекций составляет 39%. В нашей клинике за 2 года исследования данный процент осложнений составил 18%. При этом длительность слюнотечения в течение 5 дней из послеоперационной раны была у 68% пациентов, что увеличивало срок их реабилитации.

Не смотря на большой клинический опыт в лечении доброкачественных опухолей околоушных слюнных желез, существующие в настоящее время методы профилактики послеоперационных свищей и сиалоцеле не всегда эффективны, что послужило основой для проведения нашего исследования. В связи с этим, целью нашей работы являлось повышение эффективности и качества профилактики послеоперационных свищей и сиалоцеле околоушных слюнных желез.

Отбор пациентов осуществлялся согласно разработанным критериям включения и исключения, которые определялись целями и задачами исследования.

Критерий включения – пациенты, которым планируется проведение операции «Субтотальная резекция околоушной слюнной железы».

Критерии исключения:

- наличие сопутствующего соматического заболевания в некомпенсированной форме;
- злокачественное новообразование околоушной слюнной железы;
- рецидив опухоли околоушной слюнной железы;
- опухолеподобное поражение околоушной слюнной железы.

Использование таких критериев позволило исключить из анализа группу пациентов, которым планировалось проведение операций в объёме удаления новообразования околоушной слюнной железы, резекции глоточного отростка и паротидэктомии. Всё это создало условия для формирования сравнимых групп.

В диссертационной работе обобщены данные лабораторно-инструментального обследования и лечения 100 пациентов с опухолями околоушных слюнных желез. Пациенты находились в возрасте от 20 до 70 лет, из них женщин - 56, мужчин - 44.

Исходя из поставленных задач, пациенты были распределены на две группы методом случайного выбора.

В контрольную группу (I) были включены 50 пациентов с опухолями околоушных слюнных желез, которым не проводились инъекции препарата ботулотоксина типа А в паренхиму железы на предоперационном этапе.

Основную группу (II) составили 50 пациентов с опухолями околоушных слюнных желез, которым проводились предоперационные инъекции препарата ботулотоксина типа А в железистую ткань, окружающую новообразование. Сформированные группы были сопоставимы по полу и по возрасту.

Для реализации цели исследования, наша работа заключалась в поэтапном решении поставленных задач.

На первом этапе исследования нами была изучена функциональная способность поражённых опухолями околоушных слюнных желез в основной группе пациентов до и после инъекций ботулотоксина типа А. Использовалась разработанная Раткиной Н.Н. (2012) методика сиалометрии в предложенном нами режиме. Проводилась сравнительная оценка показателей, полученных до внутрижелезистой инъекции БТА и после на 3, 7 и 14 сутки. Саливоугнетающий эффект отмечался уже на 3-е сутки после инъекции. Максимальное снижение саливации отмечалось на 14-е сутки после инъекции. Анализ динамических изменений внутри группы проводили с помощью дисперсионного анализа Фридмана с апостериорными попарными сравнениями с коррекцией на множественные сравнения с помощью поправки Бонферрони.

Результаты сравнительного анализа саливации до и после введения препарата ботулотоксина типа А позволили нам решить вторую задачу нашего исследования, определить оптимальный срок проведения оперативного вмешательства, им являлись 14-е сутки после инъекции.

Для решения третьей задачи – изучение влияния ботулотоксина типа А на состояние послеоперационной раны, нами был проведён подсчёт количества и определение характера отделяемого из раны у всех пациентов на 1, 3, 5 и 7-е сутки после хирургического лечения. Для определения наличия слюны в раневом отделяемом мы использовали экспресс-диагностику с помощью тест-кассет SERATEC α -Amylase Test. После чего был проведён сравнительный анализ результатов в I и II группах пациентов, на основании которого были выявлены основные трудности и проблемы, возникающие в послеоперационном периоде после субтотальной резекции. В I группе у 68% пациентов отмечалось слюнотечение из послеоперационной раны на 5-е сутки после операции, у 18% пациентов сформировались слюнные свищи, в то время

как у 100% пациентов основной группы на 5-е сутки после операции не было отделяемого из раны. На основании полученных данных была доказана необходимость целесообразности проведения предоперационных внутримышечных инъекций препарата ботулотоксина типа А.

Четвёртым этапом исследования явилось комплексное изучение проведённых на предыдущем этапе 100 оперативных вмешательств, анализ осложнений и сроков реабилитации обеих групп пациентов.

Критериями оценки предложенного нами метода профилактики служили показатели саливометрии у пациентов основной группы до и после инъекций, количество и характер раневого отделяемого на 3, 5 и 7-е сутки после операции у пациентов обеих групп, необходимость наложения пациентам давящей на послеоперационную область повязки.

Критериями качества нашего исследования являлись:

- снижение саливации у пациентов основной группы после инъекций препарата ботулотоксина типа А;
- отсутствие слюноотделяемого из послеоперационной раны на 5-е сутки после операции у пациентов основной группы;
- отсутствие необходимости в наложении давящей на послеоперационную область повязки пациентам основной группы на 5-е сутки после операции.

Таким образом, для реализации поставленной цели – повысить эффективность лечения и качества профилактики послеоперационных слюнных свищей, впервые было изучено влияние ботулотоксина типа А на саливацию околоушных слюнных желез у пациентов с новообразованиями, определены оптимальные сроки введения препарата ботулотоксина типа А для профилактики заболеваний околоушных слюнных желез, так же впервые было

изучено влияние ботулотоксина типа А на послеоперационную рану у пациентов после субтотальной резекции околоушной слюнной железы.

И, заключающим этапом нашего исследования впервые разработан алгоритм профилактики образования слюнных свищей и сиалоцеле после субтотальных резекций околоушных слюнных желез с помощью предоперационных инъекций препарата ботулотоксина типа А (см. приложение 3).

ВЫВОДЫ

1. Угнетающее действие внутрижелезистых инъекций ботулотоксина типа А на функциональную способность околоушной слюнной железы проявляется на 3-е сутки, а максимальный эффект развивается на 14-е сутки после инъекции. Ботулотоксин типа А снижает саливацию, что открывает новые возможности в лечении и профилактике заболеваний околоушных слюнных желез.

2. Наиболее благоприятным сроком для проведения субтотальной резекции околоушной слюнной железы после инъекции препарата ботулотоксина типа А в паренхиму, окружающую новообразование, с целью оптимизации послеоперационного периода пациентов, являются 14 сутки.

3. Продукция секрета провоцируется актом приёма пищи, что может являться причиной формирования слюнных свищей и также длительного периода послеоперационной реабилитации пациентов. У пациентов после субтотальной резекции околоушной слюнной железы, которым проводилась инъекция ботулотоксина перед оперативным лечением, уже на 3-е сутки после операции в раневом отделяемом отсутствует слюна. На 5-е сутки нет необходимости накладывать давящие на послеоперационную область повязки, отсутствует необходимость стационарного лечения на данном этапе. Таким образом доказана эффективность инъекций препарата ботулотоксина типа А в профилактике слюнных свищей, сиалоцеле.

4. Разработан алгоритм применения ботулотоксина типа А в профилактике послеоперационных слюнных свищей и сиалоцеле, включающий: (см. приложение 4)

Диагностический этап: сбор анамнеза, УЗИ (КТ, МРТ по показаниям) околоушных слюнных желез, цитологическое исследование пунктата новообразования, предоперационное лабораторное обследование;

- 1) Инъекция препарата ботулотоксина типа А в паренхиму железы, окружающую новообразование, под контролем УЗИ;
- 2) Хирургический этап: субтотальная резекция околоушной слюнной железы.
- 3) Послеоперационное ведение пациента, включающее в себя, ежедневные перевязки в течение 4 дней после хирургического лечения, снятие повязки на 5-е сутки после операции.

В результате внедрения методики профилактики послеоперационных слюнных свищей после хирургического лечения околоушных слюнных желез с применением инъекций препарата ботулотоксина типа А сокращено пребывание пациентов в стационаре на 3 койко-дня, снижен процент образования послеоперационных слюнных свищей, сокращён период реабилитации пациентов после хирургического вмешательства, повышена органосохранность.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для правильного планирования хирургического лечения пациентам с опухолями околоушных слюнных желез, необходимо провести полное клинико-лабораторное, инструментальное и специальное обследование для постановки верного клинического диагноза.

2. Для определения показаний к проведению профилактической инъекции препарата ботулотоксина типа А, необходимо определиться с объёмом предстоящей операции. Выбор оперативного вмешательства зависит от клинического диагноза, размеров и локализации новообразования. Целесообразно проводить профилактическую инъекцию при планировании субтотальной резекции околоушной слюнной железы.

3. Инъекция препарата БТА должна проводиться под ультразвуковым контролем, для более точного попадания препарата в паренхиму железы. При выборе дозировки за основу берется постановление Международного консенсуса по применению ботулинотерапии слюнотечения у взрослых и детей (Reddihough D. ,2010). Инъекция может проводиться в амбулаторных условиях

4. Хирургическое лечение в объёме субтотальной резекции околоушной слюнной железы проводится на 14-е сутки после инъекции.

5. Послеоперационное ведение пациента включает в себя антибактериальную и противовоспалительную терапию, а также ежедневную смену давящих на послеоперационную область повязок в течение 3 суток. Пациент может выписаться из стационара на 4, 5-е сутки после операции.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БТА – ботулотоксин типа А

ОСЖ – околоушная слюнная железа

ПСЖ – подчелюстная слюнная железа

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЧЛХ – челюстно-лицевая хирургия

КТ – компьютерная томография

МРТ – магнитно-резонансная томография

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адмакин О. И., Юмашев А. В., Нефедова И. В. Взаимосвязь уровня α -амилазной активности и скорости слюноотделения с показателями гемодинамики и выраженностью проявления психоэмоционального стресса //Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук. – 2016. – №. 4-4. – С. 72-75.
2. Андреева И. В., Яремчук А. Г. Компьютерно-томографическая анатомия и индивидуальная изменчивость околоушной слюнной железы //Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2015. – Т. 32. – №. 22 (219).
3. Арстанбеков С. Р., Жумабаев А. Р. Клинико-Морфологические Аспекты Злокачественных Эпителиальных Опухолей Слюнных Желез //Успехи современной науки и образования. – 2017. – Т. 4. – №. 3. – С. 6-8.
4. Артеменко А.Р., Орлова О.Р. Ботулинотерапия — новый подход к профилактическому лечению первичных головных болей. Журн неврол и психиатр; Практическая неврология (приложение к журналу). 2007; Вып 2: 45—49.
5. Артеменко, А.Р. Результаты применения препарата токсина ботулизма типа А на голове и лице / А.Р. Артеменко, А.Л. Куренков, С.С. Никитин, О.Р. Орлова // Клиническая дерматология и венерология. — № 6. — 2009. — С. 54-59.
6. Артеменко А. Р., Куренков А. Л. Ботулинический токсин: вчера, сегодня, завтра //Нервно-мышечные болезни. – 2013. – Т. 2. – С. 6-18.
7. Артеменко А.Р., Орлова О.Р., Мингазова Л.Р. и др. Токсин ботулизма типа А в лечении болевых синдромов. Рус мед журн 2008; Спец вып (Болевой синдром): 40—44.
8. Афанасьев В.В. Слюнные железы. Болезни и травмы: руководство для врачей. / ГЭОТАР- Медиа 2012

9. Афанасьев В. В. и др. Анализ заболеваний слюнных желез по данным клиники хирургической стоматологии челюстно-лицевого госпиталя ветеранов войн г. Москвы //Российский стоматологический журнал. – 2015. – Т. 19. – №. 3.
10. Афанасьев В. В., Дубов Д. В. Новый Метод Оперативного Лечения Полного Наружного Слюнного Свища Околоушного Протока //Российская Стоматология. – 2013. – Т. 6. – №. 3. – С. 7-9.
11. Афанасьев В. В., Зорян Е. В., Красникова Т. В. Использование антигомтоксической терапии при лечении больных с воспалительными и дистрофическими заболеваниями слюнных желез //Клиническая стоматология. – 2012. – №1(61) – С. 16-18.
12. Богораз Н. А. Восстановительная хирургия. – Рипол Классик, 2014. - с. 25
13. Васильев В. И. и др. Новые подходы к определению органных поражений при AL-амилоидозе //Научно-практическая ревматология. – 2012. – №. 1.
14. Гавриков К. В. и др. Физиология и патология слюнных желез //Учебно-методическое пособие–Волгоград. – 1998.
15. Гайворонский И.В. Околоушная железа: морфофункциональная характеристика в норме и при воздействии экстремальных факторов / И.В.Гайворонский [и др.] – СПб.: Нордмедиздат, 2011. – 128 с.
16. Денисов А. Б. Слюнные железы. Слюна / А. Б. Денисов. - М., 2000. - 362 с.
17. Дорофеев А. Л. и др. Практические Аспекты Ботулинотерапии //Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2017. – №. 2-2. – С. 179-184.

18. Зедгенидзе Г. А. Клиническая рентгенорадиология. – Рипол Классик, 1984.
19. Иорданишвили А. К. и др. Частота и причины функциональных нарушений слюноотделения у людей разного возраста //Успехи геронтологии. – 2012. – Т. 25. – №. 3. – С. 531-534.
20. Иорданишвили А. К. и др. Некоторые аспекты диагностики сиалолитиаза в стоматологических лечебно-профилактических учреждениях //Биомедицинский журнал Медлайн. ру. – 2013. – Т. 13. – С. 726-734.
21. Иорданишвили А. К., Лобейко В. В. Распространённость заболеваний слюнных желез у взрослого человека в разные возрастные периоды //Геронтология. – 2014. – Т. 11. – С. 14.
22. Клементов А. В. Заболевания и повреждения слюнных желез: Учеб. пособие. Л.: ВМедА, 1972.
23. Клементов А. В. Слюннокаменная болезнь. Л.: Медгиз, 1960.
24. Коротких Н. Г. и др. Характеристика морфофункциональных нарушений околоушной слюнной железы при дисфункции височно-нижнечелюстного сустава //Российский стоматологический журнал. – 2013. – №. 6.
25. Коротких Н. Г. и др. Характеристика сочетанных поражений височно-нижнечелюстного сустава и околоушной слюнной железы по данным эндоскопического обследования //Вестник новых медицинских технологий. – 2013. – Т. 20. – №. 2.
26. Красавина Д. А. Лечение ботулотоксином пациентов с параличом лицевого нерва //РМЖ. – 2017. – Т. 25. – №. 24. – С. 1767-1770.
27. Ласкави Р. Ботулинический токсин типа А. Практическое руководство / Райнер Ласкави, Томас Вогт; пер. с нем. — М.: МЕДпресс-информ, 2012. — 104 с.

28. Ластовка А. С., Дударева И. В. Опухоли слюнных желез. – 2017.
29. Лесовая И. Г. Состояние вегетативной нервной системы и секреторная активность слюнных желез у больных хроническим сиалоаденитом/Інноваційті технології–в стоматологічну практику: матеріали 111 (Х) з'їзду Асоціації стоматологів України,(Полтава, 16-18 жовтня 2008 р.)/М-во охорони здоров'я України //Полтава:«Дивосвіт. – 2008. – С. 303.
30. Лобейко В. В., Иорданишвили А. К. Характеристика диагностических и лечебных мероприятий среди взрослых людей разного возраста, страдающих заболеваниями слюнных желез //Курский научно-практический вестник" Человек и его здоровье". – 2014. – №. 1
31. Матякин Е. Г. Рецидивы опухолей околоушных слюнных желез (клиника, диагностика, лечение): дис. – ГОУВПО" Московский государственный медико-стоматологический университет", 2011.
32. Мирзакулова У. Р. И Др. Состояние Секрeции Слюнных Желез В Возрастном Аспекте //Вестник Казахского Национального медицинского университета. – 2014. – №. 1.
33. Новицкая И. К. Изучение действия атропина на функциональную активность слюнных желез в эксперименте //Вісник стоматології. – 2012. – №. 2. – С. 20-22.
34. Орлова О. Р. Возможности и перспективы использования ботулотоксина в клинической практике //Рус мед журн. – 2006. – Т. 14. – №. 23. – С. 12-20.
35. Орлова О.Р. Фокальные дистонии: клиника, патогенез, лечение с использованием токсина ботулизма. Дисс. докт. мед. наук. М., 2000.
36. Павлов И. П. Лекции о работе главных пищеварительных желез. – Рипол Классик, 2013.
37. Пачес А.И. Опухоли головы и шеи. – М.: Медицина, 1983. – 416 с.

38. Пачес А.И. Опухоли слюнных желез / А.И. Пачес, Т.Д. Таболиновская. – М.: Практическая медицина, 2009. – 470 с.
39. Переверзев В. А. и др. Нормальная физиология. Практикум. – 2016.
40. Раткина Н.Н., Комарова К.В., Комаров А.П. Способ оценки секреторной функции слюнных желез // Патент России № 2475180 от 20.02.2013. Бюлл. № 5
41. Рахматуллина Э. Ф. Ботулотоксин типа А в лечении вегетативных расстройств //Практическая медицина. – 2013. – №. 1 (66).
42. Ромачева И. Ф., Юдин Л. А., Афанасьев В. В., Морозов А. Я. Заболевания и повреждения слюнных желез. М.: Медицина, 1987. – 115 с.
43. Сазама Л. Болезни слюнных желез. Прага: Авиценум 1971. – 254 с.
44. Смысленова М. В. Методика ультразвукового исследования больших слюнных желез //Радиол практ. – 2013. – Т. 2. – С. 61-69.
45. Солнцев А. М., Колесов В. С., Колесова Н. А. Заболевания слюнных желез. Киев: Здоров'я, 1991.
46. Тимофеев А. А. и др. Особенности клинического течения и лечения больных с плеоморфными аденомами околоушных желез //Современная стоматология. – 2013. – №. 3. – С. 80-85.
47. Тимофеев А.А. Основы челюстно-лицевой хирургии. – Москва: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. – 696 с.
48. Тюрников В.М., Маркова Е.Д., Добжанский Н.В. Хирургическое лечение краниальной и цервикальной дистонии // Атмосфера. Нервные болезни. – 2007. – № 3. – С. 28–32.

49. Хачкинаян Г. Л. Выбор тактики и объёма хирургического лечения больных хроническим калькулёзным сиалоаденитом: дис. ... канд. мед. Наук/ Г.Л. Хачкинаян. - Москва, 2013. 13 с.
50. Шориков А. Ю. Ультразвуковое исследование высокого разрешения в комплексной диагностике и лечении заболеваний слюнных желез //Москва. – 2013.
51. Штраубе Г. И. И Др. Результаты Диагностики И Хирургического Лечения Доброкачественных Опухолей Слюнных Желез //Здоровье. – 2012. – Т. 2. – №. 2-2012. – С. 21.
52. Заболевания вегетативной нервной системы/ А.М. Вейн, Т.Г. Вознесенская, В.Л. Голубев и др. / Под ред. А.М. Вейна. — М.: Медицина, 1991. — 624 с.
53. Препарат Диспорт (ботулинический токсин типа А) в лечении гипергидроза // Медицинская технология. — 2006. — 20с., Болезни нервной системы: Руководство для врачей: в 2-х т. / Под ред.Н.Н. Яхно. 4-е изд., перераб. и доп. — Т.1 — М.: Медицина, 2005. — 744 с
54. Хирургическая стоматология и челюстно-лицевая хирургия: национальное руководство / под ред. А.А. Кулакова, Т.Г. Робустовой, А.И. Неробеева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 928 с.
55. Хирургическая стоматология. Воспалительные и дистрофические заболевания слюнных желез: учеб. пособие / под ред. А. М. Панина. - М.: Литтерра, 2011. - 208 с.
56. Arikian O.K., Tan F.U., Kendi T., Koc C. Use of botulinum toxin type A for the treatment of masseteric muscle hypertrophy. J Otolaryngol 2006; 35: 40—43.

57. Barron R. et al. Iatrogenic parotid sialocele following rhytidectomy: diagnosis and treatment //Plastic and reconstructive surgery. – 2001. – T. 108. – №. 6. – C. 1782-1784.
58. Benson J., Daugherty K.K. Botulinum toxin A in the treatment of sialorrhea. *Ann Pharmacother* 2007; 41: 79—85., Corradino B., Di Lorenzo S., Mossuto C. et al. Botulinum toxin in preparation of oral cavity for microsurgical reconstruction. *Acta Otolaryngol* 2009; 22: 1—5.
59. Berweck S, Feldkamp A, Francke A, Nehles J, Schwerin A, Heinen F. Sonography-guided injection of botulinum toxin A in children with cerebral palsy. *Neuropediatrics*. 2002 Aug;33(4):221-3.
60. Binder WJ, Brin MF, Blitzer A, Schoenrock LD, Pogoda JM. Botulinum toxin type A (BOTOX) for treatment of migraine headaches: an open-label study. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2000;123(6):669–676.
61. Blythe J. N. S. J. et al. Novel approach in the treatment of a persistent iatrogenic parotid fistula using AlloDerm®—an allogenic acellular dermal matrix //British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. – 2016. – T. 54. – №. 1. – C. 109-110.
62. Bothwell JE, Clarke K, Dooley JM, Gordon KE, Anderson R, Wood EP, et al. Botulinum toxin A as a treatment for excessive drooling in children. *Pediatr Neurol*. 2002 Jul; 27(1):18-22.
63. Cavanaugh K, Park A. Postparotidectomy fistula: a different treatment for an old problem. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1999; 47:265-8.
64. Clark G.T., Ram S. Four oral motor disorders: bruxism, dystonia, dyskinesia and drug-induced dystonic extrapyramidal reactions. *Dent Clin Nort Am* 2007; 51: 225—243.
65. Dogu O, Apaydin D, Sevim S, Talas DU, Aral M. Ultrasound-guided versus blind intraparotid injections of botulinum toxin-A for the treatment of

sialorrhoea in patients with Parkinsons disease. *Clin Neurol Neurosurg.* 2004 Mar;106(2):93

66. Ellies M., Gottstein U., Rohrbach-Volland S. et al. Reduction of salivary flow with botulinum toxin: extended report on 33 patient with drooling, salivary fistulas and sialadenitis. *Laryngoscope* 2004; 114: 1856— 1860.

67. Ellies M. et al. Up-to-date report of botulinum toxin therapy in patients with drooling caused by different etiologies // *Journal of oral and maxillofacial surgery.* – 2003. – T. 61. – №. 4. – C. 454-457.

68. Giess R, Naumann M, Werner E, Riemann R, Beck M, Puls I, et al. Injections of botulinum toxin A into the salivary glands improve sialorrhoea in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000 Jul;69(1):121-3.

69. Gok, G., Michl, P., Williams, M.D., Howlett, D.C. Ultrasound-guided botulinum toxin injection to treat a parotid fistula following gunshot injury. *J R Army Med. Corps.* 2013; 0:1–3.

70. Gregory P. Hatzis, DDS, MD,* and Richard Finn "Using Botox to Treat a Mohs Defect Repair Complicated by a Parotid Fistula" , DDS† *J Oral Maxillofac Surgery*;65:2357-2360, 2007

71. Guntinas Lichius O, Sittel C. Treatment of postparotidectomy salivary fistula with botulinum toxin. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001;110:1162-4.

72. Guntinas-Lichius O, Eckel HE. Temporary reduction of salivation in laryngectomy patients with pharyngocutaneous fistulas by botulinum toxin A injection. *Laryngoscope.* 2002 Jan;112(1):187-9.

73. Halsband E.R., Doku C., Maloney P.L. Parotid duct laceration: report of cases. *J Oral Surg* 1970; 28: 123—124

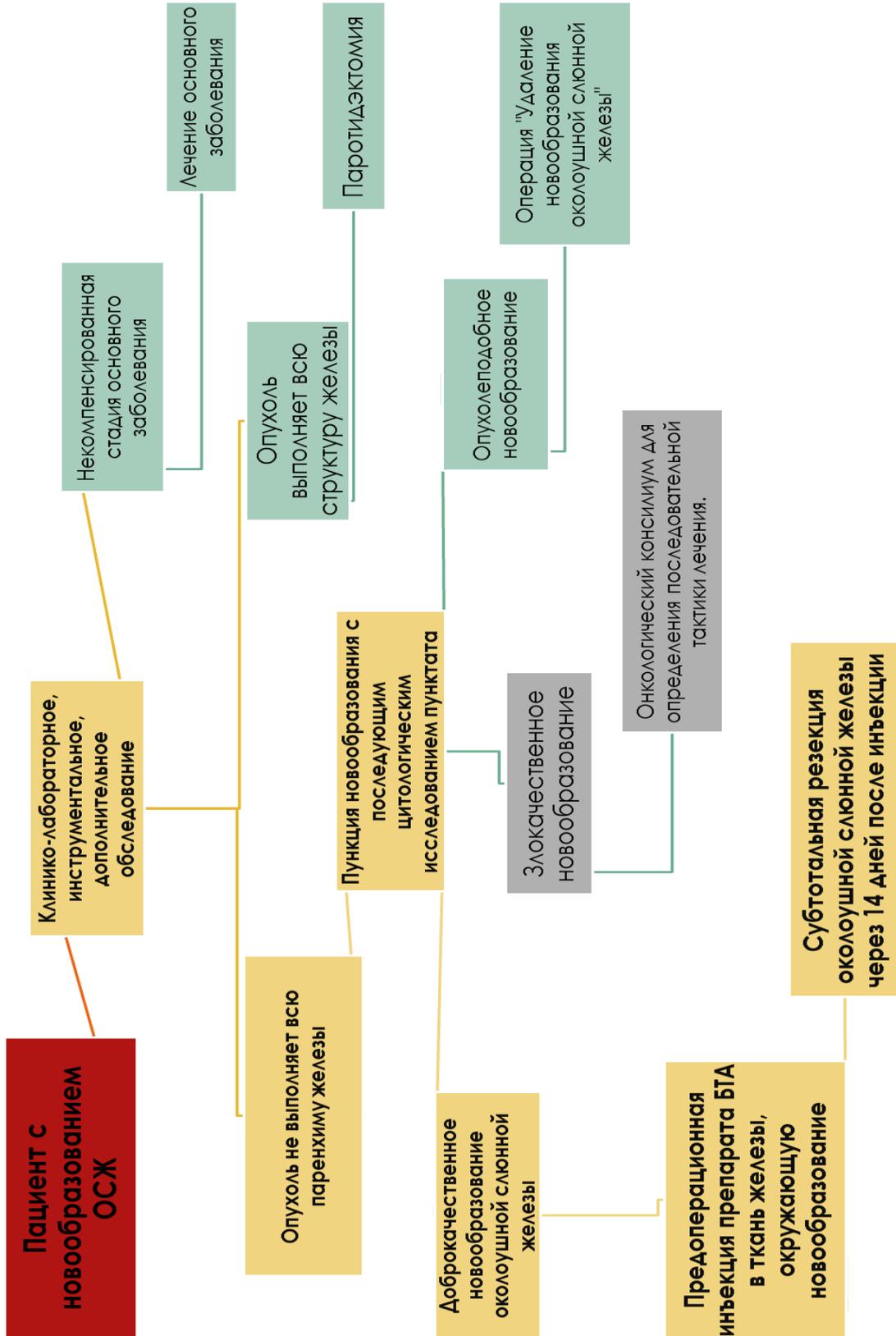
74. Hernando M. et al. Surgical management of salivary gland tumours // *Acta Otorrinolaringologica (English Edition).* – 2009. – T. 60. – №. 5. – C. 340-345.

75. Janghans K., Rohrbach S., Ellies M., Laskawi R. Improvement of chronic facial pain and facial dyskinesia with the help of botulinum toxin application. *Head Face Med* 2007; 3: 32—41.
76. Jankovic J, Brin MF. Therapeutic uses of botulinum toxin. *N Engl J Med*. 1991;324:1186-1194
77. Jongerius PH, Van den Hoogen FJ, Van Limbeek J, Gabreels FJ, Van Hulst K, Rotteveel JJ. Effect of botulinum toxin in the treatment of drooling: a controlled clinical trial. *Pediatrics*. 2004 Sep;114(3):620-7.
78. Jongerius PH, Rotteveel JJ, Van den Hoogen F, Joosten F, Van Hulst K, Gabreels FJ. Botulinum toxin A: a new option for treatment of drooling in children with cerebral palsy. Presentation of a case series. *Eur J Pediatr*. 2001 Aug;160(8):509-12.
79. Laskawi R., Drobik C., Schonebeck C. Up-to-date report of botulinum toxin type A treatment in patients with gustatory sweating (Frey syndrome). *Laryngoscope*. 1998;108:381-384
80. Laskawi R., Rohrbach S. Oromandibular dystonia. Clinical forms, diagnosis and therapy with botulinum toxin. *Laryngorhinootologie* 2001; 80: 708—713.
81. Laskawi, R., and S. Rohrbach. Treatment of gustatory sweating with botulinum toxin: special aspects. *ORL J. Otorhinolaryngol. Relat. Spec.* 2001. **63**:294–297.
82. Lim Y. C., Choi E. C. Treatment of an acute salivary fistula after parotid surgery: botulinum toxin type A injection as primary treatment //European Archives of Oto-Rhino-Laryngology. – 2008. – T. 265. – №. 2. – C. 243-245.
83. Lipp A, Trottenberg T, Schink T, Kupsch A, Arnold G. A randomized trial of botulinum toxin A for treatment of drooling. *Neurology*. 2003 Nov 11;61(9):1279-81.

84. Mandour MA, El Sheikh MM, El Garem F. Tympanic neurectomy for parotid fistula. *Arch Otolaryngol* 1976; 102:327-9.
85. Marchese Ragona R, de Filippis C, Staffieri A, Tugnoli V, Restivo DA. Parotid fistula: treatment with botulinum toxin. *Plastic Reconst Surg* 2001; 107:886-7.
86. Melville J. C. et al. Use of Botox (OnabotulinumtoxinA) for the Treatment of Parotid Sialoceles and Fistula After Extirpation of Buccal Squamous Cell Carcinoma With Immediate Reconstruction Using Microvascular Free Flap: A Report of 3 Cases // *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. – 2016.
87. Narayanaswami P. et al. Drooling in Parkinson's disease: A randomized controlled trial of onabotulinum toxin A and meta-analysis of Botulinum toxins // *Parkinsonism & related disorders*. – 2016. – T. 30. – C.73-77.
88. Onder M., Esra Adışen E. A new indication of botulinum toxin: Leiomyoma-related pain. *JAAD* 2009; 60: 2: 325—328.
89. Pal PK, Calne DB, Calne S, Tsui JK. Botulinum toxin A as treatment for drooling saliva in PD. *Neurology*. 2000 Jan 11;54(1):244-7.
90. Porta M, Gamba M, Bertacchi G, Vaj P. Treatment of sialorrhoea with ultrasound guided botulinum toxin type A injection in patients with neurological disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001 Apr;70(4):538-40.
91. Rana K. et al. Bilateral spontaneous salivary otorrhoea: Case report and a review of the literature // *International journal of pediatric otorhinolaryngology*. – 2015. – T. 79. – №. 10. – C. 1774-1777.
92. Reddihough D. et al. Botulinum toxin assessment, intervention and aftercare for paediatric and adult drooling: international consensus statement // *European journal of neurology*. – 2010. – T. 17. – №. s2. – C. 109-121.

93. Rohrbach S., Laskawi R. Botulinum toxin in otorhinolaryngology //Recent advances in otolaryngology. Jaypee Brothers Medical, New Delhi, S. – 2014. – C. 350-370
94. Samton J., Mauskop A. Treatment of headache with botulinum toxin. *Expert Rev. Neurother.* 2006; 6: 313—322.
95. Shimm DS, Berk FK, Tilsner TJ, Coulthard SW. Low-dose radiation therapy for benign salivary disorders. *Am J Clin Oncol* 1992; 15:76-8.
96. Singh V., Kumar P., Agrawal A. Management of chronic parotid fistula with sodium tetradecyl sulfate //Journal of Oral Biology and Craniofacial Research. – 2013. – T. 3. – №. 1. – C. 36-38.
97. Staffieri A, Marchese Ragona R, de Filippis C, Tugnoli V. Management of parotid fistulae and sialoceles with botulinum toxin. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;121: P240-1.
98. Suskind DL, Tilton A. Clinical study of botulinum-A toxin in the treatment of sialorrhea in children with cerebral palsy. *Laryngoscope.* 2002 Jan;112(1):73-81.
99. Tugnoli V, Marchese Ragona R, Eleopra R, De Grandis D, Montecucco C. Treatment of Frey syndrome with botulinum toxin type F. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;127:339-40.
100. Tscheng DZ. Sialorrhea - therapeutic drug options. *Ann Pharmacother.* 2002 Nov; 36(11):1785-90.
101. Vargas H, Galati LT, Parnes SM. A pilot study evaluating the treatment of postparotidectomy sialoceles with botulinum toxin type A. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;126:421-4
102. Von Lindern JJ, Niederhagen B, Appel T, Berge S, Reich RH. New prospects in the treatment of traumatic and postoperative parotid fistulas with type A botulinum toxin. *Plast Reconstr Surg* 2002;109:2443-5.

103. Wax M, Tarshis L. Post-parotidectomy fistula. J Otolaryngol 1991; 20:10-3.
104. Witt R. L. The incidence and management of siaolocele after parotidectomy //Otolaryngology--Head and Neck Surgery. – 2009. – Т. 140. – №. 6. – С. 871-874.
105. 冨A. Use of botulinum toxin type A in a case of persistent parotid siaलोcele //Hong Kong Med J. – 2003. – Т. 9. – №. 4. – С. 293-4.



Приложение 2.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТА

Уважаемый пациент!

Вам предлагается принять участие в исследовании **«Оценка эффективности применения ботулотоксина типа А в профилактике послеоперационных слюнных свищей»**.

Участие в исследовании добровольное, если Вы откажетесь, это не повлияет на качество оказания Вам медицинской помощи. Исследование проводит челюстно-лицевой хирург (Ассистент кафедры челюстно-лицевой хирургии и госпитальной хирургической стоматологии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ) Утиашвили Натэла Иосифовна под руководством заведующего кафедрой челюстно-лицевой хирургии и госпитальной хирургической стоматологии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ, руководителя отделения челюстно-лицевой хирургии ГБУЗ МО МОНИКИ, д. м. н. А.М. Сипкина и доцента кафедры неврологии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского, к.м.н. В. К. Мисикова.

Целью исследования является повышение эффективности профилактики послеоперационных слюнных свищей, с помощью применения инъекций препаратов ботулотоксина типа А. Для этого необходимо изучить следующие показатели (отметит Ваш лечащий врач):

те жалобы, которые Вас беспокоят;

данные сиалометрии до и после инъекций ботулотоксина типа А в ткань железы;

Состояние послеоперационной раны после инъекции препарата ботулотоксина типа А.

Все **исследования** для Вас будут выполнены **бесплатно**.

Вам будут выполнены чрезкожные инъекции препарата ботулотоксина типа А в ткань слюнной железы под контролем УЗИ за 2 недели до операции. После инъекции Вы можете отметить появление сухости во рту. Срок эффективного действия может составить 3 – 4 месяца (в некоторых случаях до 6 месяцев). Положительный эффект отмечается на 7-14 день (до 21 дня) после инъекции. Безопасность и эффективность ботулинотерапии подтверждены результатами международных доказательных исследований. В срок от 1 до 30 дней после проведённых инъекций возможны **временные не опасные нежелательные явления** (отметить возможные в данном случае): боль в месте инъекции, головная боль, общая слабость, временный парез мимической мускулатуры, другие симптомы, указанные в инструкции к препарату.

По данным международных исследований в незначительной части случаев наблюдается нечувствительность к препаратам ботулотоксина, снижение эффективности после многократных инъекций.

Медицинскими противопоказаниями (ограничениями) к ботулинотерапии являются: гиперчувствительность к любому из компонентов препарата (доказанная аллергия на белки); синдромы патологической мышечной утомляемости (миастения, миастенические и миастеноподобные); лечение антибиотиками аминогликозидами за 1 неделю до и 2 недели после инъекции; нарушение свёртываемости крови; беременность, кормление грудью; острое заболевание стадия или обострения хронического заболевания; локальный воспалительный процесс в месте инъекции.

Ваше участие в исследовании будет заключаться в следующем (**выбрать нужное**):

- Вы будете проходить клиническое, и инструментальное обследование. Вам будет оказана медицинская помощь в обычном порядке.
- В целях профилактики образования слюнных свищей в послеоперационном периоде в ткань железы под контролем УЗИ в предоперационном периоде будет введён препарат ботулинотоксина типа А.

- В целях изучения эффективности препарата ботулотоксина типа А будет проводиться сиалометрия до и после инъекции.

Полезно от участия в исследовании будет заключаться в том, что Вы будете находиться под более тщательным наблюдением специалистов, будут проведены более детальные инструментальные исследования, которые помогут изучить особенности послеоперационных осложнений, позволят разработать и внедрить более эффективные методы борьбы с ними.

В связи с этим будут уменьшены или предотвращены осложнения, в виде слюнных свищей, у пациентов с новообразованиями слюнных желез. Сокращены сроки их пребывания в стационаре.

Ваши обязанности как пациента в ходе исследования, будут заключаться в следующем:

- регулярные визиты для выполнения диагностических и лечебных процедур.

Участие в данном исследовании может сопровождаться или не сопровождаться улучшением вашего здоровья. Ваше состояние может улучшиться, остаться без изменений или ухудшиться. В любое время по Вашему желанию Вы можете без объяснения причин отказаться от дальнейшего участия в исследовании и если Вы это сделаете, то это не повлияет на Ваше последующее лечение и внимание врачей.

Ваши персональные данные конфиденциальны не будут раскрываться при анализе медицинских показателей, в научных публикациях, выступлениях и при других подобных обстоятельствах.

Исследователь _____ Н.И. Утиашвили

(для корреспонденции: эл. адрес – nattutti19@gmail.com; тел. – 89652020524)

Научный руководитель, д.м.н. _____ А.М. Сипкин

Научный консультант, к.м.н. _____ В.К. Мисиков

Приложение 3.

№ истории болезни _____

Дата _____

Отделение _____

Информированное согласие

Я, _____

(ФИО полностью, дата рождения, родственное отношение законного представителя)

Прочитал(а) информацию о научном исследовании **«Оценка эффективности применения ботулотоксина типа А в профилактике послеоперационных слюнных свищей»**, и я согласен(на) в нём участвовать. У меня было достаточно времени, чтобы принять решение об участии в исследовании.

Согласен (на) с тем, что данные анамнеза, инструментального, клинического и лабораторного обследования, проведённых в условиях отделения ЧЛХ МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, будут использованы в качестве материала научной работы: «Оценка эффективности применения ботулотоксина типа А в профилактике послеоперационных слюнных свищей» по специальности: 14.01.14 стоматология.

Я уведомлен(а), что протокол исследования и оборудование одобрены независимым этическим комитетом ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

Я уведомлен(а), что положительный результат лечения может быть достигнут только при полном соблюдении рекомендаций, данных мне врачом.

Я уведомлен(а) о необходимости контрольных осмотров, после выписки из стационара.

Я подтверждаю, что в процессе получения данного информированного согласия я не испытывал(а) никакого принуждения, и на все мои вопросы мною от лечащего врача получены исчерпывающие ответы.

Я понимаю, что могу в любое время по моему желанию отказаться от дальнейшего участия в исследовании и если я это сделаю, то это не повлияет на мое последующее лечение и внимание врачей.

Я получил (а) экземпляр «Информации для пациента и Информированного согласия пациента».

Ф.И.О. пациента (печатными буквами)

Дата и время

/ _____ / Подпись пациента

Утиашвили Натэла Иосифовна

Ф.И.О. исследователя (печатными буквами)

Дата и время

/ _____ / Подпись -исследователя