

*На правах рукописи*



**Закирова Альбина Азатовна**

**Иннервированные микрохирургические аутотрансплантаты  
при реконструкции органов и тканей полости рта  
у онкологических больных**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

3.1.16. Пластическая хирургия

Автореферат

диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2023

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

**Научные руководители:**

академик РАН, доктор медицинских наук, профессор  
доктор медицинских наук

**Решетов Игорь Владимирович**  
**Истранов Андрей Леонидович**

**Официальные оппоненты:**

**Ратушный Михаил Владимирович** – доктор медицинских наук, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Микрохирургическое отделение, заведующий отделением

**Кульбакин Денис Евгеньевич** – доктор медицинских наук, Научно-исследовательский институт онкологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», отделение опухолей головы и шеи, заведующий отделением

**Ведущая организация:**

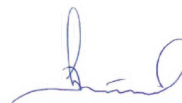
Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «30» ноября 2023 г. в 14.00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.15 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д. 37/1) и на сайте организации <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор медицинских наук



**Ветшев Федор Петрович**

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Актуальность темы исследования**

В России за 2021 год, было выявлено 580 415 первичных злокачественных новообразований (ЗНО), из них 16 550 приходится на опухоли ротовой полости, ротоглотки и губ, при этом частота диагностики заболеваний на поздних стадиях (III-IV), по-прежнему, остается высокой и по статистическим данным на 2021 год достигает 64,7% (2020 – 70,5%) [Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О., 2022]. Кроме того, наблюдается тенденция увеличения частоты выявления ЗНО полости рта у пациентов моложе 40 лет [Mannelli G. et al., 2018].

За последние годы развитие радио-, химио-, иммуно-, таргетной и фотодинамической терапии, успешное применение комбинации этих методов в качестве адъювантного и неoadъювантного лечения, позволило значительно улучшить прогноз продолжительности жизни данной категории пациентов [Rathod S. et al., 2015; Haddad R. et al., 2022]. Однако, инвалидизирующее хирургическое лечение, агрессивное воздействие химиолучевой терапии, а также разрушение тканей и органов самим опухолевым процессом подвергает пациентов высокому риску нарушения или полной утраты таких жизненно важных функций, как дыхание, глотание, питание, речь и поддержание нормальной внутриротовой чувствительности.

Таким образом, поиск новейших эффективных методов улучшения качества жизни пациентов с опухолями полости рта является актуальным и востребованным направлением.

### **Степень разработанности темы исследования**

Реконструкция органов полости рта является методом выбора для возвращения пациентов к нормальной жизни, обеспечения функций глотания и речи, социальной реабилитации [Pipkorn P., Rosenquist K., Zenga J., 2018]. Однако, по-прежнему, существует неудовлетворенность пациентов результатами лечения. Основная причина – недостаточная функциональность вследствие уменьшения объема полости рта и отсутствия чувствительной иннервации.

Перспективным и обсуждаемым направлением в этом аспекте является применение иннервированных аутоотрансплантатов [Li Q. et al., 2019; Abbas F., Klomparens K., Simman R., 2022]. Большинство авторов отмечают преимущества восстановления иннервации такие, как ощущение реконструируемого органа как части собственного тела, защиту от механического и термического воздействия, ускоренную реабилитацию и улучшение качества жизни [Rinkinen J.R. et al., 2020; Zhu T. et al., 2022]. Однако сохраняются споры в отношении повышенного риска послеоперационных осложнений вследствие более длительного времени операции и возможного нарушения чувствительности донорской зоны [Yang W. et al., 2021; Li Q. et al., 2019]. Также, некоторые авторы отмечают, что спонтанная реиннервация в неиннервированных лоскутах возможна, однако, для ее возникновения требуется больше

времени, и она не позволяет восстановить адекватную функциональную чувствительность [Kuriakose M.A. et al., 2001; Rothenberger J. et al., 2019].

Из полученных данных очевидно отсутствие эффективных методов хирургической реабилитации больных с опухолями полости рта.

### **Цель исследования**

Улучшение функциональных результатов реконструкции органов полости рта у онкологических больных с помощью усовершенствованных иннервированных микрохирургических аутотрансплантатов.

### **Задачи исследования**

1. Изучить проблемы нарушения функций при лечении опухолей полости рта.
2. Усовершенствовать методы и методики хирургической реабилитации путем применения иннервированных микрохирургических аутотрансплантатов.
3. Разработать методику оценки иннервации тканей после реконструкции органов полости рта путем выполнения биопсии с последующим иммуногистохимическим окрашиванием для качественного и количественного анализа прорастания нервных волокон в отдаленном периоде.
4. Провести сравнительный анализ восстановления чувствительности после реконструкции органов полости рта у онкологических больных иннервированными и неиннервированными аутотрансплантатами в отдаленном периоде.
5. Изучить качество жизни онкологических пациентов после реконструкции органов полости рта иннервированными и неиннервированными аутотрансплантатами в отдаленном периоде.

### **Научная новизна исследования**

Выявлены основные проблемы реабилитации больных с опухолями полости рта.

Впервые проведен сравнительный анализ прорастания нервных волокон в ткани аутотрансплантатов, перемещенных в полость рта, путем выполнения трепан биопсии из центрального участка лоскута с последующим гистологическим исследованием и иммуногистохимическим окрашиванием нейроспецифическими маркерами.

Впервые разработана методика использования биневрального кожно-мышечного лоскута передне-боковой поверхности бедра, отличающийся выполнением электростимуляции зоны анастомоза в раннем послеоперационном периоде и имеющем формулу расчета необходимой площади кожной площадки: патент на изобретение № 2794629 «Способ хирургического лечения рака полости рта с функциональной реконструкцией».

Разработан алгоритм комплексной оценки функциональных результатов и качества жизни онкологических пациентов после выполнения реконструкции органов полости рта иннервированными аутотрансплантатами.

## **Теоретическая и практическая и значимость работы**

Доказано влияние использования иннервированных аутотрансплантатов на улучшение функциональных результатов лечения при реконструкции органов полости рта у онкологических больных.

Описаны основные способы применения иннервированных кожно-мышечных и кожно-фасциальных аутотрансплантатов для реконструкции органов полости рта, как для свободной микрохирургической трансплантации, так и для перемещения на нервно-сосудистой ножке, которые могут быть успешно применены в практике профильных отделений.

Предложен новый способ хирургического лечения рака полости рта с функциональной реконструкцией.

Предложен объективный метод качественной и количественной морфологической оценки нервных волокон в биоптатах лоскутов с подготовкой микропрепаратов и ИГХ окрашиванием нейроспецифическими маркерами.

Предложен комплексный подход к оценке отдаленных результатов лечения после выполнения реконструкции органов полости рта иннервированными аутотрансплантатами, который может быть использован в дальнейших исследованиях.

### **Методология и методы исследования**

Представленная работа является одноцентровым ретро и проспективным исследованием. Диссертация выполнена в соответствии с принципами и правилами доказательной медицины и норм биоэтики. В исследование вошли 133 онкологических пациента, которым была выполнена отсроченная или одномоментная реконструкция органов и тканей полости рта иннервированными и неиннервированными аутотрансплантатами. Лечение всех 133 пациентов проводилось на базе онкологического отделения хирургических методов лечения УКБ № 1 Сеченовского Университета в период с 2014 по 2022 годы.

Дизайн исследования представлен на Рисунке 1. Все пациенты были разделены на 2 основные группы: группа 1 (n = 60) – опытная – пациенты, которым выполнялась реконструкция иннервированными аутотрансплантатами; группа 2 (n = 72) – контрольная – пациенты, которым выполнялась реконструкция аутотрансплантатами, аналогичными первой группе, но без сохранения и включения нервов. Внутри каждой группы были выделены подгруппы А и Б с реконструкцией свободными либо аксиальными лоскутами.

На первом этапе, после отбора исследуемой группы пациентов, оценивалась общая характеристика пациентов, этиология, стадия и локализация опухолевого процесса, наличие послеоперационных осложнений, длительность пребывания в стационаре, выполнение трахеостомии, оценка общей и безрецидивной выживаемости. На втором этапе исследования пациенты были приглашены на контрольный осмотр на сроках от 6 месяцев до 3х лет после

операции, оценивалось восстановление чувствительности рутинными методами и путем взятия трепан биопсии, восстановление речи и глотания по шкалам. Для оценки качества жизни использовали международный опросник EORTC QLQ-H&N43, также были заданы дополнительные вопросы для оценки удовлетворенности результатами лечения. При невозможности очного присутствия пациента использовалась электронная форма опросника. На третьем этапе полученные данные были систематизированы, проведен сравнительный анализ между исследуемыми группами с использованием методов статистической обработки.

#### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Использование иннервированных аутотрансплантов является оптимальным методом реконструкции органов полости рта у онкологических больных, обеспечивающим наилучший функциональный результат и удовлетворенность качеством жизни.
2. Разработанный алгоритм комплексной оценки результатов лечения позволит унифицировать результаты дальнейших исследований в области реконструкции органов полости рта иннервированными аутотрансплантатами у онкологических больных.

#### **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность результатов обеспечивается последовательным и логичным изложением задач, корректной постановкой методов исследования на основе современных методов диагностики (клинических, функциональных, гистологических и иммуногистохимических), достаточным объемом данных для каждой исследовательской группы, применением методов статистического анализа с использованием современных методов статистической обработки данных, критической оценкой полученных результатов при сравнении с актуальными данными научной литературы. Полученные результаты полностью подтверждают тезисы и выводы, сформулированные в диссертационной работе.

Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на 18 Российских и международных конференциях, конгрессах и съездах. Апробация диссертации проведена на научной конференции кафедры онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии института клинической медицины им. Н.В. Склифософского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (протокол № 4-2023 от 28 апреля 2023 года).

#### **Внедрение результатов исследования**

Основные научные положения, выводы и рекомендации диссертации внедрены в лечебный процесс онкологических и хирургических отделений Университетской клинической больницы №1 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва (АКТ № 212 от 13.03.2023).

Основные научные положения, выводы и рекомендации диссертации внедрены в учебный процесс кафедры онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии ИКМ имени Н.В. Склифосовского при изучении дисциплин: онкология, пластическая хирургия, читаемых студентам/аспирантам по направлениям подготовки 3.1.6. Онкология, лучевая терапия и 3.1.16. Пластическая хирургия (АКТ № 210 от 13.03.2023), также внедрены в педагогический процесс на кафедре онкологии и пластической хирургии Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России (АКТ № 17-23 от 13.07.2023).

#### **Личный вклад автора**

Заключается в поиске и анализе литературы, сборе архивных материалов, клиническом обследовании пациентов, интерпретации полученных диагностических исследований, составлении компьютерной базы данных обследования пациентов, обработке и статистическом анализе полученных результатов, участии в лечении пациентов (ассистенции на операциях, самостоятельном выполнении этапов операций, послеоперационном ведении пациентов). Написание статей, тезисов докладов, автореферата и диссертации выполнены автором лично в полном объеме, результаты были внедрены в лечебный процесс онкологического отделения хирургических методов лечения Университетской клинической больницы №1 ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

#### **Публикации по теме диссертации**

По результатам исследования автором опубликовано 6 печатных работ, в том числе 3 научных статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 1 научная статья в издании, индексируемом в международной базе Scopus; 1 патент; 1 учебное пособие.

#### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Представленная диссертационная работа по теме исследования, методикам и предложенным научным положениям соответствует паспорту научной специальности – 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (пунктам 4, 10) и паспорту научной специальности – 3.1.16. Пластическая хирургия (пунктам 1, 3, 15).

#### **Структура и объем диссертации**

Диссертация состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Текст диссертации изложен на 163 страницах машинописного текста, диссертация иллюстрирована 22 таблицами, 45 рисунками. Список литературы содержит 158 литературных источников, из них 43 отечественных и 115 зарубежных.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Дизайн исследования

В основу работы положено ретро- и проспективное клиническое исследование хирургического лечения 133 пациентов со злокачественными образованиями полости рта, которым выполняли одномоментную либо отсроченную реконструкцию органов полости рта различными типами кожно-фасциальных и кожно-мышечных аутотрансплантатов в период с 2014 по 2022 годы.



Рисунок 1 – Дизайн исследования

### Клиническая характеристика пациентов

Возраст пациентов варьировал от 26 до 82 лет, большинство составили пациенты в возрастной группе от 50 до 69 лет (Me 59 лет). Мужчины – 81 (60,9%), женщины – 52 (39,1%).

Среди пациентов, которым выполнялась реконструкция иннервированными аутотрансплантатами, преобладали пациенты II – 23 (38,3%) и III – 20 (33,3%) стадии по TNM.



При выполнении реконструкции аутотрансплантатами, без иннервации преобладали пациенты III – 17 (27,4%) и IV – 20 (28,8%). Распределение по критериям cT и cN между группами представлено в таблице 1.

Таблица 1 – Распределение пациентов по основным группам, стадии заболевания, местной распространенности опухолевого процесса (T), по характеру поражения лимфатических узлов шеи (N), абс.ч. (%)

Показатели	Категории	Группа 1 (n=60)	Группа 2 (n=73)	Всего (n=133)
Стадия	I	5 (8,3)	15 (20,5)	20 (15,0)
	II	23 (38,3)	17 (23,3)	40 (30,1)
	III	20 (33,3)	20 (27,4)	40 (30,1)
	IV	12 (20,0)	21 (28,8)	33 (24,8)
Категория cT	T1	8 (13,3)	18 (24,7)	26 (19,5)
	T2	28 (46,7)	23 (31,5)	51 (38,3)
	T3	18 (30,0)	17 (23,3)	35 (26,3)
	T4a	6 (10,0)	14 (19,2)	20 (15,0)
	T4b	0 (0)	1 (1,4)	1 (0,8)
Категория cN	N0	43 (71,7)	45 (61,6)	88 (66,2)
	N1	10 (16,7)	17 (23,3)	27 (20,3)
	N2	6 (10,0)	11 (15,1)	17 (12,8)
	N3	1 (1,7)	0 (0%)	1 (0,8)

В 90,2% морфологический диагноз соответствовал плоскоклеточному раку. В 7,5% случаев была выявлена аденокарцинома (из малых слюнных желез), редкими случаями являлись мукоэпидермоидный рак 1,5% и в одном случае – 0,8% была диагностирована злокачественная шваннома. Основной локализацией опухолевого процесса являлся язык - 51% случаев, дно полости – 22,6%, и небо – 14,3%.

Таблица 2 – Распределение больных по основным группам и режимам дооперационного и послеоперационного лечения, абс.ч. (%)

Показатели	Категории	Группа 1 (n=60)	Группа 2 (n=73)	Всего (n=133)
Предоперационное лечение	ПХТ	40 (66,7)	38 (52,1)	78 (58,7)
	ДЛТ	25 (41,7)	39 (53,4)	64 (48,1)
	ФДТ	5 (8,3)	3 (4,1)	8 (6,1)
	ФХТ	5 (8,3)	2 (2,7)	7 (5,3)
	без доп. леч.	15 (25,0)	5 (6,8)	20 (15,0)
Послеоперационное лечение	ПХТ	27 (45,0)	22 (30,1)	49 (36,8)
	ДЛТ	12 (20,0)	9 (12,3)	21 (15,8)
	без доп. леч.	27 (45,0)	46 (63)	73 (54,9)

На этапе предоперационного лечения неoadъювантную поликомпонентную химиотерапию (ПХТ) получали 58,7%, дистанционную лучевую терапию (ДЛТ) получали 48,1%,

фотодинамическую терапию (ФДТ) – 5,3%, фотодинамическую терапию в сочетании с химиотерапией (ФХТ) – 6,1%, при этом, пациенты в группах 1 и 2 распределились примерно в равных соотношениях. Не получали противоопухолевое лечение на дооперационном этапе лишь 15%. Послеоперационная ПХТ была проведена у 36,8%, ДЛТ – 15,8%. Высокий процент отсутствия послеоперационного лечения 54,9% связан с выполнением отсроченной реконструкции при ремиссии (Таблица 2).

### **Методика выполнения операции, типы используемых аутоотрансплантатов с возможностью иннервации**

Все реконструктивные операции выполнялись одномоментно с онкологическим этапом операции либо отсроченно при ремиссии (Таблица 3). При одномоментной реконструкции сначала выполняли радикальную резекцию опухоли в полости рта и шейную лимфаденэктомию верхнезональную либо классическую из Т-образного доступа в требуемом по онкологическим принципам объеме. При этом лимфодиссекцию выполняли прецизионно с сохранением большого ушного нерва для последующей чувствительной реиннервации лоскута и нисходящей ветви подъязычного нерва для двигательной реиннервации при необходимости.

Таблица 3 – Распределение пациентов по срокам выполнения реконструкции и характеру опухолевого процесса, абс.ч. (%)

Сроки выполнения реконструкции	Характер опухолевого процесса	Группа 1 (n=60)	Группа 2 (n=73)	Всего (n=133)
Одномоментная 101 (75,9)	первичные	42 (70,0)	34 (46,6)	76 (57,1)
	рецидивные	5 (8,3)	20 (27,4)	25 (18,8)
Отсроченная 32 (24)	ремиссия	21 (15,8)	11 (8,3)	32 (24)

Для реконструкции органов полости мы использовали 7 типов иннервированных кожно-фасциальных и кожно-мышечных аутоотрансплантатов. 4 типа свободных микрохирургических аутоотрансплантатов, такие как: 1) кожно-фасциальный лучевой с включением чувствительного латерального подкожного нерва предплечья, 2) кожно-мышечный торакодorzальный лоскут с включением одноименного двигательного нерва, 3) лоскут передне-боковой поверхности бедра с включением двигательной ветви бедренного нерва и чувствительного подкожного нерва, 4) кожно-мышечный лоскут прямой мышцы живота с включением смешанных 10-12 реберных нервов. И 3 типа аксиальных кожно-мышечных аутоотрансплантатов: 1) лоскут на передних мышцах шеи с включением двигательной нисходящей ветви подъязычного нерва, 2) лоскут грудинно-ключично-сосцевидной мышцы с включением двигательного добавочного нерва, 3) лоскут большой грудной мышцы с включением двигательного латерального грудного нерва. Торакодorzальный лоскут возможно использовать как в свободном, так и в перемещенном варианте (Таблица 4).

Таблица 4 - Типы используемых аутотрансплантатов, абс.ч. (%)

<b>Группа 1 – 60 (45,1)</b>			
<b>Подгруппа 1А – 37 (27,8)</b>		<b>Подгруппа 1Б – 23 (17,3)</b>	
Лучевой лоскут	23 (17,3)	Лоскут на передних мышцах шеи	13 (9,8)
Торакодорзальный лоскут	7 (5,3)	Лоскут грудинно-ключично-сосцевидной мышцы	7 (5,3)
Лоскут передне-боковой поверхности бедра	5 (3,8)	Лоскут большой грудной мышцы	3 (2,3)
Лоскут прямой мышцы живота	2 (1,5)	-	-
<b>Группа 2 – 73 (54,9)</b>			
<b>Подгруппа 2А – 24 (18,1)</b>		<b>Подгруппа 2Б – 49 (36,8)</b>	
Лучевой лоскут	13 (9,8)	Торакодорзальный лоскут	7 (5,3)
Торакодорзальный лоскут	8 (6,0)	Лоскут большой грудной мышцы	42 (31,6)
Лоскут передне-боковой поверхности бедра	1 (0,8)	-	-
Лоскут прямой мышцы живота	2 (1,5)	-	-

В ходе данного исследования нами была разработана собственная методика использования биневрального кожно-мышечного лоскута передне-боковой поверхности бедра, отличающийся выполнением электростимуляции зоны анастомоза в раннем послеоперационном периоде и имеющем формулу расчета необходимой площади кожной площадки: патент на изобретение № 2794629 «Способ хирургического лечения рака полости рта с функциональной реконструкцией» (Рисунок 2).

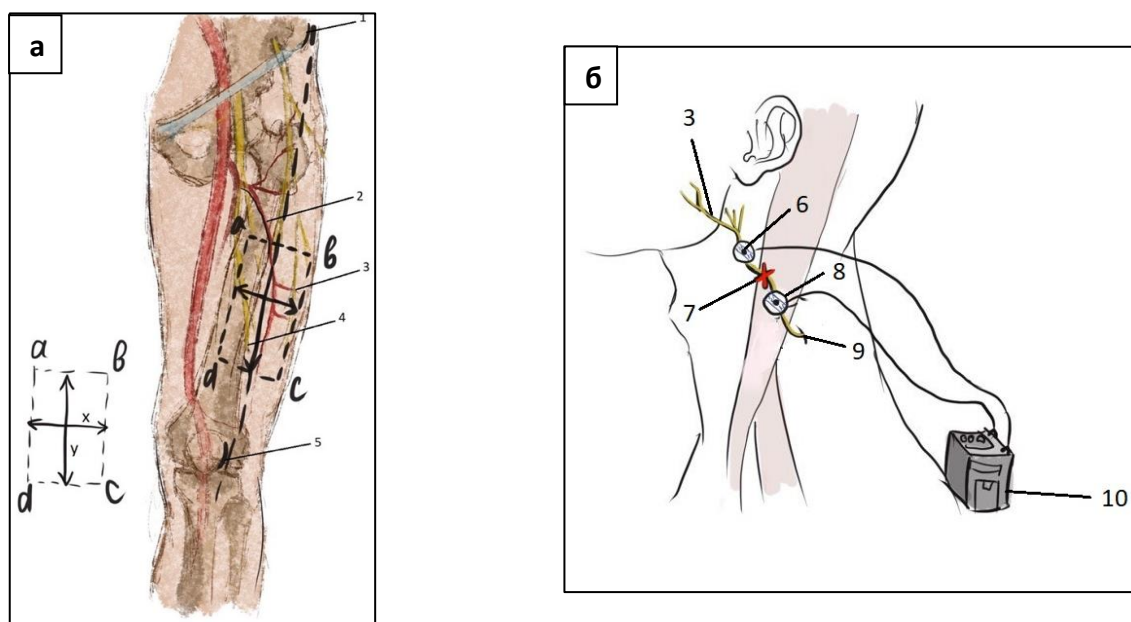


Рисунок 2 – Способ хирургического лечения рака полости рта с функциональной реконструкцией: схема разметки лоскута на передне-боковой поверхности бедра в соответствии с расчетной формулой (а); схема расположения электродов для чрезкожной электростимуляции зоны анастомоза большого ушного нерва к латеральному кожному нерву бедра (б)

### Дифференциальный подход к выбору метода реконструкции

Выбор метода реконструкции зависел в первую очередь от стадии опухолевого процесса: от критерия cT по классификации TNM и от прогноза возникновения рецидива – критерия cN. Более объемные лоскуты, такие как большой грудной мышцы, прямой мышцы живота, передне-боковой поверхности бедра и торакодorzальный в 67,9% использовали при cT3-T4 ( $p=0,047$ ,  $\chi^2$  Пирсона) и в 68,9% при показателях cN+ ( $p=0,066$ ,  $\chi^2$  Пирсона). Тонкие аутотрансплантаты, такие как лоскут на передних мышцах шеи, лоскут кивательной мышцы и лучевой чаще использовали при более благоприятном прогнозе в 49,4% при cT1-T2 и в 32,1% при cT3-T4 ( $p=0,047$ ,  $\chi^2$  Пирсона), и чаще применяли при cN0 в 47,7% в сравнении с cN+ в 31,1%, однако различия не имели статистической значимости (Таблица 6).

Таблица 5 – Выбор метода реконструкции в зависимости от клинической стадии T и N, абс.ч. (%)

Объем ауто-трансплантата	T1-T2	T3-T4	p ( $\chi^2$ Пирсона)	N0	N+	p( $\chi^2$ Пирсона)
тонкий	38 (49,4)	18 (32,1)	0,047*	42 (47,7)	14 (31,1)	0,066
объемный	39 (50,6)	38 (67,9)		46 (52,3)	31 (68,9)	

Все опухоли полости рта были разделены на 6 основных локализаций: язык, дно полости рта, небо, щека, ретромолярная область и распространенное поражение, выходящее за пределы указанных локализаций (Рисунок 3).

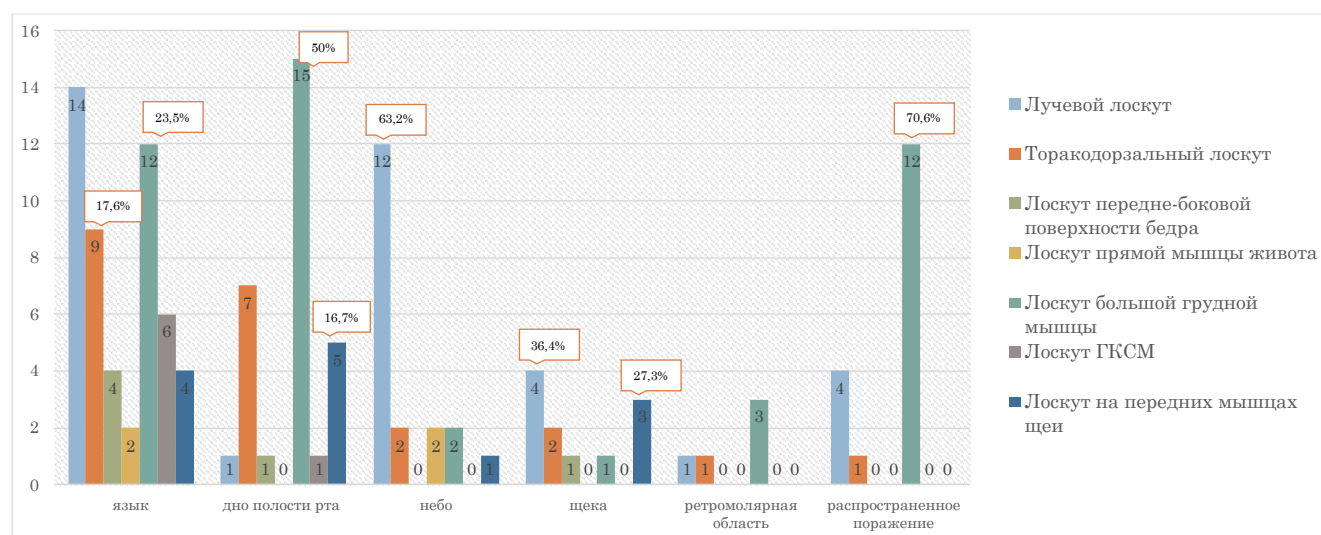


Рисунок 3 – Выбор метода реконструкции в зависимости от локализации опухоли

При реконструкции от 1/3 до 1/2 языка использовали тонкие лоскуты, такие как лучевой (27,5%), лоскут на передних мышцах шеи (7,8%) и лоскут ГКСМ (11,8%), для обеспечения движения реконструируемого языка за счет мышечной массы, оставшейся после радикальной резекции. При реконструкции субтотальных и тотальных дефектов языка использовали более

массивные кожно-мышечные лоскуты, имеющие толстый слой подкожно-жировой клетчатки, такие как: лоскут передне-боковой поверхности бедра (7,8%), торакодorzальный лоскут (17,6%), лоскут прямой мышцы живота (3,9%) и лоскут большой грудной мышцы (23,5%) для воссоздания формы и объема неоязыка, обеспечения его соприкосновения с твердым небом для улучшения функций глотания, речи и защиты дыхательных путей от аспирации. При реконструкции дефектов дна полости рта использовали тонкие эластичные лоскуты, которые впоследствии не ограничивали бы движения языка над лоскутом – лучевой лоскут (63,2%). Для реконструкции щеки также предпочтительны тонкие лоскуты, которые не травмируются зубами – лучевой (36,4%) и лоскут на передних мышцах шеи (27,3%). При реконструкции неба чаще применялись свободные ревааскуляризированные ауто трансплантаты, в основном – лучевой лоскут (33,3%). Поражение ретро-молярной области встречалось реже всего (3,8%) и в 60% случаев был использован лоскут большой грудной мышцы. При распространенном поражении и, следовательно, при неблагоприятном клиническом прогнозе, в качестве «метода спасения» использовали лоскут большой грудной мышцы (70,6%).

#### **Морфологическая оценка прорастания нервных волокон в ткани ауто трансплантатов**

Для оценки иннервации тканей нами был разработан объективный метод качественной и количественной морфологической оценки нервных волокон в биоптатах лоскутов с подготовкой микропрепаратов и ИГХ окрашиванием нейроспецифическими маркерами (Рисунок 4).

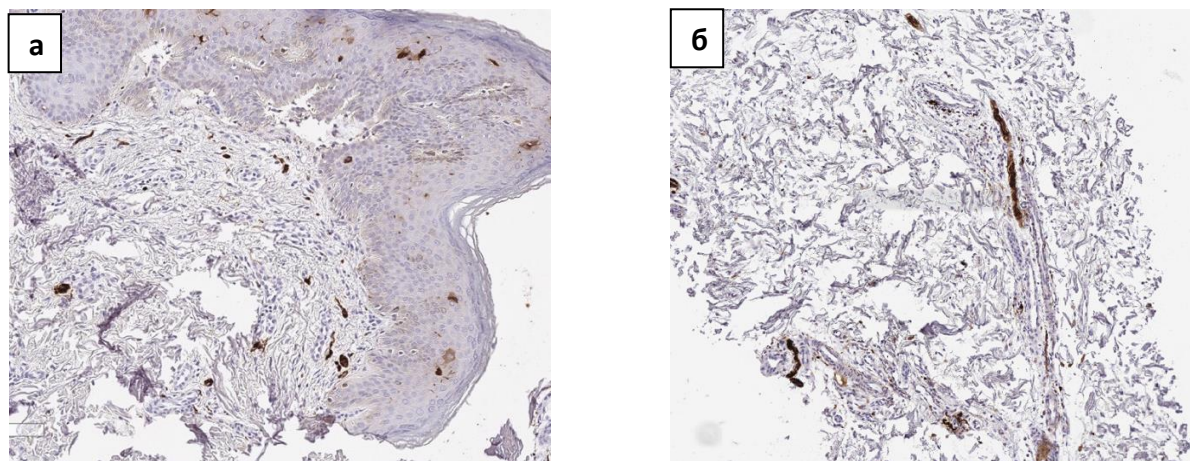


Рисунок 4 – Гистологические срезы трепан-биопсии из центральной части лоскута толщиной 2 мм, включающая в себя кожу, дерму и подкожно-жировую клетчатку экспрессия NF в нервных стволиках, увеличение x 10(a), экспрессия протеина S100 в нервных стволиках, увеличение x 10 (б)

Биоптаты, включающие в себя кожу и подкожно-жировую клетчатку, фиксировали в 10% забуференном, pH нейтральном формалине, подвергали стандартной гистологической автоматизированной обработке с приготовлением срезов толщиной 5 мкм. Микропрепараты окрашивали гематоксилин-эозином. Для иммуногистохимического (ИГХ) исследования срезы

толщиной 4-5мкм монтировали на высокоадгезивные стекла, высушивали 2-3 часа при температуре 56-60°C, затем в течение 18 часов при температуре 37°C. ИГХ анализ проводили на образцах биоптатов с использованием наборов для обнаружения и автоматических методов окрашивания (BENCHMARK XT Ventana Medical Systems) и антителами к NF(N51.1.7) и S-100 (4C4.9). Оценивалась экспрессия этих маркеров в нейрональных и шванновских клетках с подсчетом количества нервных стволиков на площади 4 кв мм (Рисунок 4).

#### **Оценка восстановления чувствительности**

Восприятие температурной чувствительности оценивалось при помощи прибора TП THERM. Восприятие и острой и тупой боли оценивали при помощи иглы от стерильного одноразового шприца, прикасаясь к поверхности лоскута острым и тупым концом предмета. Исследование чувствительности к давлению проводили с помощью стандартного 10-граммового монофиламента Семмеса–Вайнштейна. Для измерения дискриминационной чувствительности, теста Вебера, использовали циркуль-измеритель с двумя иглами на концах и линейку. Начиная с базового расстояния 10 мм, постепенно уменьшали на 2 мм, пока пациент не ответит, что чувствует прикосновение лишь одной точки.

#### **Оценка восстановления глотания**

Восстановление глотания оценивалось по 8-ми бальной шкале: 1) дисфагия, подача пищи через рот невозможна; 2) частичное пероральное, частичное без-оральное питание; 3) только жидкая пища; 4) только жидкая и мягкая пища, необходимо вымывать мягкую пищу жидкостью; 5) только жидкая и мягкая пища, не нужно вымывать продукты обратно; 6) жидкая, мягкая пища и механические мягкие пищевые продукты; 7) все виды пищи, кроме жестких, волокнистых мясных продуктов; 8) нормальное глотание, нормальное жевание, обычное питание.

#### **Оценка восстановления речи**

Восстановление речи оценивалось по 5-ти бальной шкале: 1) грубые ошибки, непонятная речь или речь, которая вообще не может быть истолкована; 2) вножественные ошибки, понятная речь, если тема разговора известна врачу; 3) вножественные ошибки, понятная речь, если тема разговора неизвестна врачу; 4) уезначительные ошибки, приемлемая речь; 5) без ошибок, нормальная понятная речь.

#### **Оценка качества жизни**

В качестве основного инструмента был взят стандартизированный международный опросник качества жизни, разработанный Европейской организацией по исследованию и лечению рака (EORTC) в модификации QLQ-H&N-43, адаптированной для пациентов с онкологическими заболеваниями головы и шеи. Использовалась официальная переводная

версия опросника на русском языке. Также, пациентам были заданы дополнительные вопросы для оценки донорского ущерба и удовлетворенности эстетическим результатом.

### Статистическая обработка данных

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v.3.0.7 (разработчик - ООО "Статтех", Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона. При сравнении трех и более групп по количественному показателю, не соответствующему нормальному распределению использовался критерий Краскела-Уоллиса

### Результаты собственных исследований

#### Анализ послеоперационных осложнений и длительности пребывания в стационаре

Ранние послеоперационные осложнения были диагностированы в 15% случаев (n=20), из них 9 (24,3%) в подгруппе 1А, 4 (16,7%) в подгруппе 1Б, 4 (17,4%) в подгруппе 2А и 3 (6,1%) в подгруппе 2Б. При сравнении исследуемых подгрупп по количеству осложнений не было выявлено статистически значимых различий ( $p=0,127$ ,  $\chi^2$  Пирсона)) (Рисунок 5).

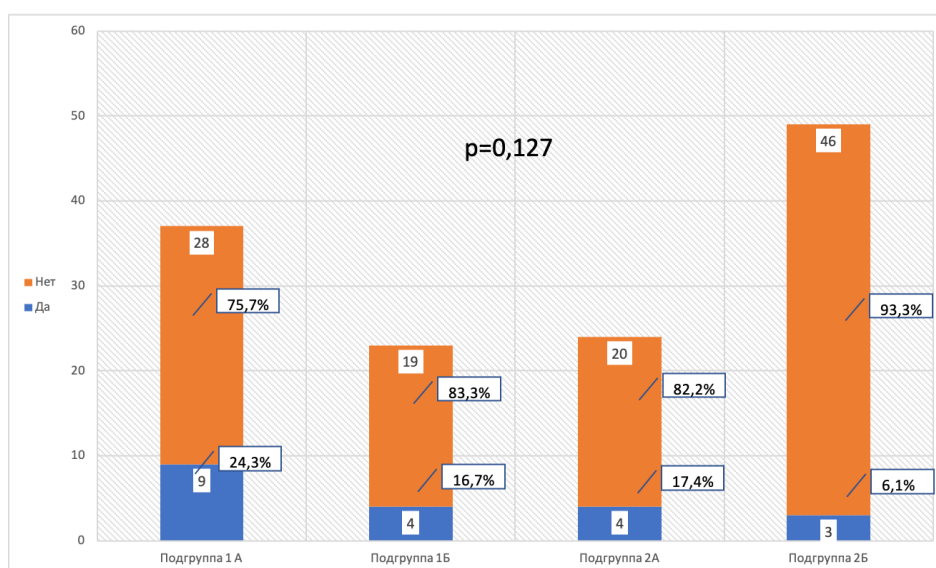


Рисунок 5 – Распределение количества послеоперационных осложнений в зависимости от исследуемых подгрупп

При сравнении длительности пребывания в стационаре наименьшая медиана получена в подгруппе 1Б – 22 дня (20-26), а наибольшая медиана в подгруппе 2Б – 27 дней (20-33). В подгруппе 1А составил 25 дней (20-29), что сопоставимо с подгруппой 2А, где медиана – 24 дня (19-30). Однако статистически значимых различий между подгруппами не было выявлено ( $p=0,333$ , критерий Краскела–Уоллиса. При сравнении основных групп с иннервацией и без, также не было выявлено статистически значимых различий ( $p=0,870$ , Критерий Краскела–Уоллиса), в группе 1 медиана – 25 дней (20-29), а в группе 2 – 24 дня (20-28).

### Анализ сроков наблюдения и общей выживаемости

При оценке общей выживаемости максимальный срок наблюдения составил 8 лет, минимальный 3 месяца, из 133 пациентов умерло 53 человека, что составляет 39,9%, соответственно выжило 80 пациентов – 60,2 %, из них 6 человек (4,5%) на момент исследования проходили лечение по поводу рецидива/прогрессирования заболевания (Таблица 6). Интересной для анализа является группа пациентов, которым операция была выполнена более 5 лет назад – это 40 пациентов (30,1%). Так в подгруппе 1А более 5 лет наблюдаются 12 (32,4%) пациентов, в подгруппе 1Б - 8 (34,8%), в подгруппе 2А – 7 (29,2%), в подгруппе 2Б – 13 (26,5%) пациентов.

Таблица 6 – Распределение пациентов по исходам лечения, абс.ч. (%)

Сроки наблюдения	Группа 1		Группа 2		Всего (n=133)
	Подгруппа 1А (n=37)	Подгруппа 1Б (n=23)	Подгруппа 2А (n=24)	Подгруппа 2Б (n=49)	
ремиссия	26 (70,3)	18 (78,3)	12 (50,0)	18 (36,7)	74 (55,6)
рецидив	0 (0,0)	2 (8,7)	3 (12,5)	1 (2,0)	6 (4,5)
летальный исход	11 (29,7)	3 (13,0)	9 (37,5)	30 (61,2)	53 (39,9)

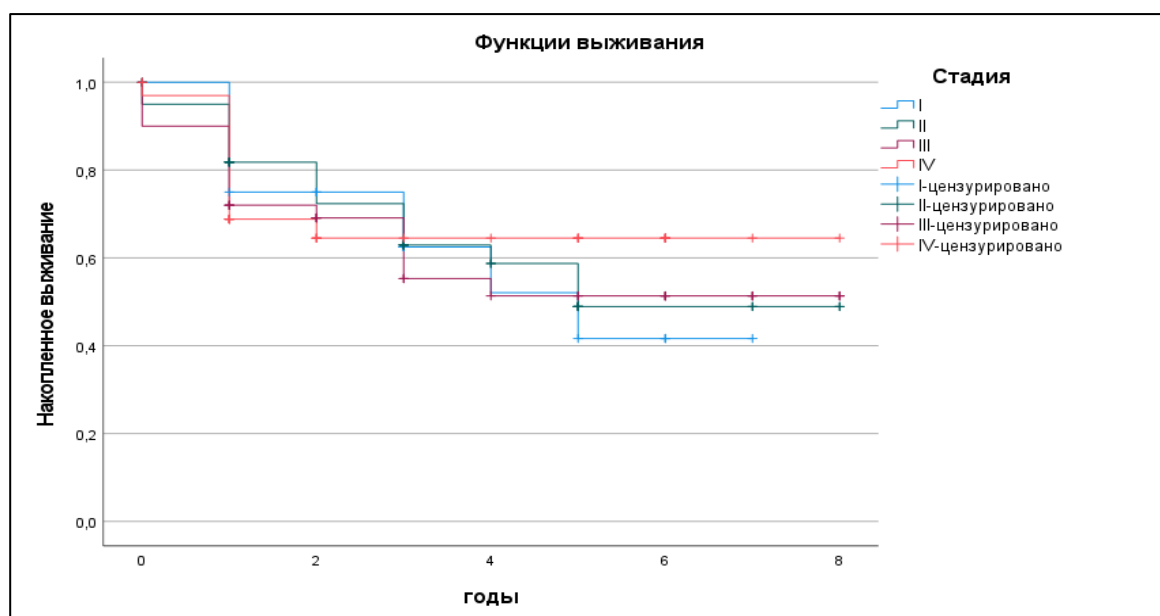


Рисунок 6 – Анализ общей выживаемости оперированных больных в зависимости от стадии заболевания по методу Каплана-Майера



Проведен анализ общей выживаемости оперированных больных по методу Каплана-Мейера, в зависимости от стадии заболевания. Из 20 пациентов, пролеченных при I стадии выжило 55%, среднее значение лет жизни составило 4,5 (ДИ 95%, 3,3 - 5,7). Из 40 пациентов, пролеченных при II стадии выжило 60%, среднее значение лет жизни составило 5,2 (ДИ 95%, 4,15- 6,2). Из 40 пациентов, пролеченных при III стадии выжило 57,5%, среднее значение лет жизни составило 5,2 (ДИ 95%, 4,15- 6,2). Из 33 пациентов, пролеченных при IV стадии выжило 66,7%, среднее значение лет жизни составило 5,3 (ДИ 95%, 4,3- 6,7) (Рисунок 6).

#### **Анализ морфологической оценки прорастания нервных волокон в ткани аутотрансплантатов**

Биопсия из центральной части лоскута выполнялась на сроках от 6 месяцев до 3 лет после операции. Экспрессия маркеров NF и S100 в нейрональных и шванновских клетках была выявлена как в опытных, так и в контрольных микропрепаратах. При этом различия по наличию нервных волокон в исследуемых группах не были статистически значимыми ( $p=0,078$ ,  $\chi^2$  Пирсона). Однако, различия по количеству нервных стволиков в опытной и контрольной группе имели статистическую значимость с  $p=0,007$  ( $\chi^2$  Пирсона) (Таблица 7).

Таблица 7 – Качественная и количественная оценка наличия нервных структур при ИГХ в препаратах, полученных из биоптатов лоскутов, абс.ч.(%)

Показатели		Группа 1 (n=32)	Группа 2 (n=30)	p ( $\chi^2$ Пирсона)
Наличие нервных волокон	да	21 (65,6%)	13 (43,3%)	0,078
	нет	11 (34,4%)	17 (56,7%)	
Количество нервных стволиков при окраске S100/NF	1	1 (3,1%)	9 (30,0%)	0,007*
	3	7 (21,9%)	1 (3,3%)	
	4	4 (12,5%)	1 (3,3%)	
	5	3 (9,4%)	0 (0,0%)	
	6	2 (6,2%)	1 (3,3%)	
	7	3 (9,4%)	1 (3,3%)	
	76	1 (3,1%)	0 (0,0%)	

Помимо этого, был проведен численный анализ показателя "количество нервных стволиков" в зависимости от групп исследования, при котором было выявлено, что в группе 1 медиана составила 3 (0 – 5), тогда как в группе 2 – 0 (0 – 1), различия статистически значимы с  $p=0,005$  ( $\chi^2$  Пирсона) .

#### **Анализ восстановления чувствительности**

75% (24) пациентов из группы 1 (n=32) не ощущали аутотрансплантат в полости рта как «инородное тело», тогда как в группе 2 (n=30) этот показатель был ниже и составил 46,7% (n=14), ( $p = 0,022$ ,  $\chi^2$  Пирсона). В 90,6% (n=29) пациенты из опытной группы смогли различить холодное

и горячее, тогда как в контрольной группе процентный показатель составил 66,7% (n=20) (p = 0,029, Точный критерий Фишера). При воздействии острым предметом на перемещенные ткани острую боль ощущали 78,1% (n=25) из группы 1 и 33,3% (n=10) из группы 2 (p < 0,001,  $\chi^2$  Пирсона). Воздействие давления монофиламента Семменса-Вайнштейна при нагрузке массой 10 г ощущали 71,9% (n=23) исследуемых из группы 1 и 36,7% (n=11) из группы 2 (p = 0,005,  $\chi^2$  Пирсона). В результате проведения теста Вебера при расстоянии между иглами циркуля-измерителя менее 5 мм, воздействие двух игл ощущали 12,5% (n=4) пациентов из группы 1, при расстоянии от 5 до 10 мм ощущения были различимы у 34,4% (n=11) из группы 1 и 6,7% (n=2) из группы 2, у 53,1% (n=17) пациентов из группы 1 дискриминационная чувствительность была низкой и ощущалась при расстоянии более 10 мм, тогда как в группе 2 у 93,3% (n=28) ощущения присутствовали при расстоянии более 10 мм либо не были различимы вовсе (p = 0,002,  $\chi^2$  Пирсона) (Рисунок 7).

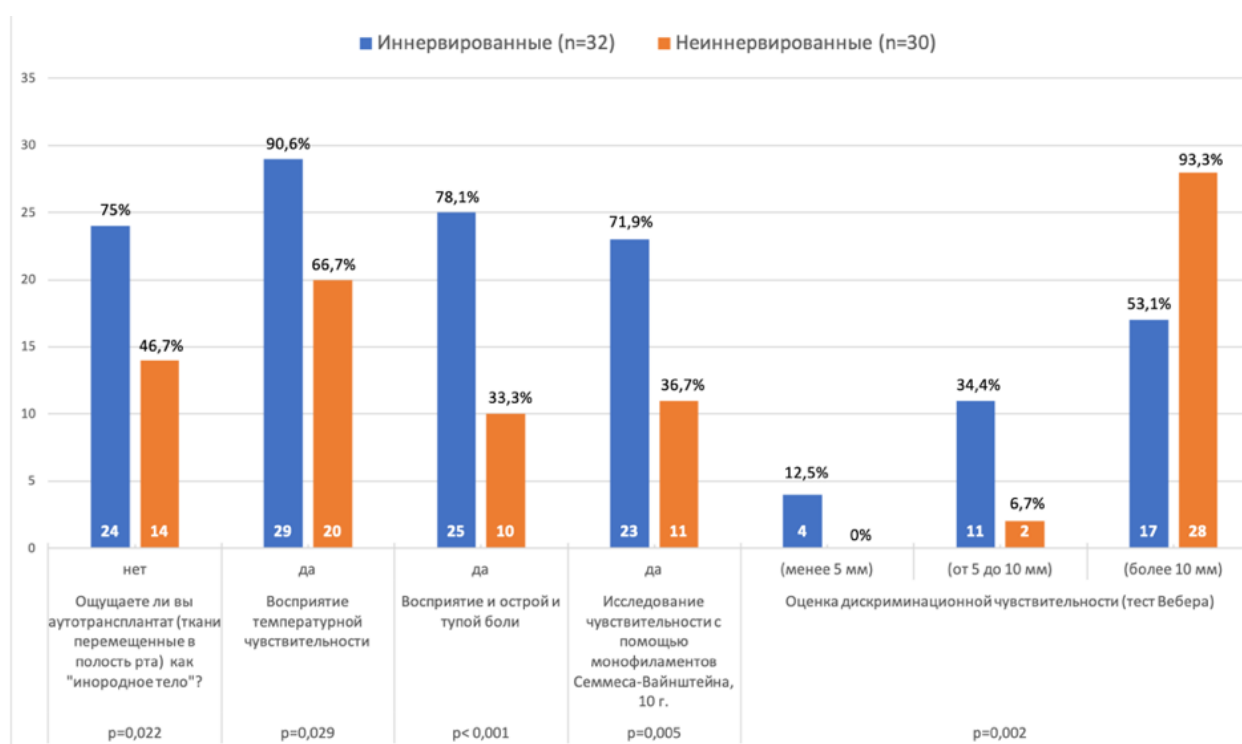


Рисунок 7 – Анализ восстановления чувствительности исследуемых основных группах субъективными методами

### Анализ восстановления глотания

При анализе глотания максимальный результат был достигнут в подгруппе 1А – 53,6% (n=15), тогда как в остальных группах «нормальное глотание, жевание и обычное питание» было получено у меньшего количества пациентов. На втором месте – подгруппа 2А – 40% (n=6), на третьем – подгруппа 1Б– 36,8% (n=7) и на четвертом – подгруппа 2Б – 25% (n=5). Однако, данные результаты не имели статистически значимых различий (p= 0,665,  $\chi^2$  Пирсона) (Таблица 8). Семь пациентов (8,5%) имели самый низкий бал по представленной шкале

и питались через гастростому, из них 4 пациента (20%) в подгруппе 2Б, и по 1 пациенту в остальных подгруппах. Однако, при сравнении основных групп с иннервацией и без, были выявлены статистически значимые различия с  $p=0,048$  ( $\chi^2$  Пирсона). Так в группе 1 нормальное глотание (7-8 баллов) было достигнуто в 67,4% ( $n=31$ ), тогда как в группе 2 – 7-8 баллов по шкале глотания были достигнуты лишь в 32,6% ( $n=15$ ).

Таблица 8 – Анализ восстановления глотания в отдаленном периоде, абс.ч. (%)

	Шкала оценки восстановления глотания	Группа 1		Группа 2		p ( $\chi^2$ Пирсона)
		Подгруппа 1А (n=28)	Подгруппа 1Б (n=19)	Подгруппа 2А (n=15)	Подгруппа 2Б (n=20)	
1	дисфагия, подача пищи через рот невозможна	1 (3,6)	1 (5,3)	1 (6,7)	4 (20,0)	0,665
2	частичное пероральное, частичное зондовое питание	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
3	только жидкая пища	1 (3,6)	0 (0,0)	1 (6,7)	2 (10,0)	
4	только жидкая и мягкая пища, необходимо вымывать мягкую пищу жидкостью	1 (3,6)	3 (15,8)	2 (13,3)	1 (5,0)	
5	только жидкая и мягкая пища, не нужно вымывать продукты обратно	1 (3,6)	0 (0,0)	1 (6,7)	1 (5,0)	
6	жидкая, мягкая пища и механические мягкие пищевые продукты	5 (17,9)	3 (15,8)	3 (20,0)	4 (20,0)	
7	все виды пищи, кроме жестких, волокнистых мясных продуктов	4 (14,3)	5 (26,3)	1 (6,7)	3 (15,0)	
8	нормальное глотание, нормальное жевание, обычное питание	15 (53,6)	7 (36,8)	6 (40,0)	5 (25,0)	
7-8 баллов		31 (67,4)		15 (32,6)		0,048*

#### Анализ восстановления речи

Максимальный результат был достигнут в подгруппе 1А – 32,1% ( $n=9$ ), тогда как в остальных группах нормальная понятная речь без ошибок была получена у меньшего количества пациентов. Приемлемая речь получена более чем в 40% наблюдений во всех группах. Наименьший бал равный единице установлен у наибольшего количества пациентов в подгруппе 2Б – 25% ( $n=5$ ). Полученные результаты сравнения между подгруппами не имели статистически значимых различий ( $p=0,281$ ,  $\chi^2$  Пирсона) (Таблица 9). Однако, при сравнении основных групп с иннервацией и без, были выявлены статистически значимые различия с  $p=0,033$  ( $\chi^2$  Пирсона). Так в группе 1 хорошая речь (4-5 баллов) была достигнута в 80,9% ( $n=38$ ), тогда как группе 2 4-5 баллов по шкале оценки восстановления речи были достигнуты лишь в 62,9% ( $n=22$ ).

Таблица 9 – Анализ восстановления речи в отдаленном периоде, абс.ч. (%)

Шкала оценки восстановления речи		Группа 1		Группа 2		p ( $\chi^2$ Пирсона)
		Подгруппа 1А (n=28)	Подгруппа 1Б (n=19)	Подгруппа 2А (n=15)	Подгруппа 2Б (n=20)	
1	грубые ошибки, непонятная речь или речь, которая вообще не может быть истолкована	1 (3,6)	1 (5,3)	1 (6,7)	5 (25,0)	0,281
2	множественные ошибки, понятная речь, если тема разговора известна врачу	0 (0,0)	2 (10,5)	1 (6,7)	0 (0,0)	
3	множественные ошибки, понятная речь, если тема разговора неизвестна врачу	4 (14,3)	1 (5,3)	2 (13,3)	4 (20,0)	
4	незначительные ошибки, приемлемая речь	14 (50,0)	10 (52,6)	7 (46,7)	8 (40,0)	
5	без ошибок, нормальная понятная речь	9 (32,1)	5 (26,3)	4 (26,7)	3 (15,0)	
4-5 баллов		38 (80,9)		22 (62,9)		0,033*

#### Анализ качества жизни

При сравнении исследуемых подгрупп по шкалам модуля QLQ-H&N43 были получены статистически значимые различия по нескольким показателям (Таблица 10) (строки имеющие статистически значимые различия отмечены символом «\*»). Более высокий балл соответствует худшему функциональному результату. Так, в подгруппе 1А были получены статистически значимые наименьшие значения по сумме баллов - 21 (9-29) ( $p=0,03$ , Критерий Краскела–Уоллиса) и по оценке удовлетворенности собственной внешностью - 22 (д 0-47) ( $p=0,028$ ). Значения равные 0 в таблице, свидетельствуют об отсутствии функциональных нарушений. В подгруппе 1А нулевые значения были достигнуты по следующим шкалам: боль во рту, открывание рта, кашель, проблемы контакта в обществе, проблемы половой сферы, припухлость на шее, состояние кожи, потеря веса, проблемы с заживлением ран, неврологические проблемы. Наихудшие результаты были получены в подгруппе 2Б. Так, наибольшие баллы были выявлены по сумме баллов – 33 (28-38) ( $p=0,03$ ); при оценке удовлетворенности собственной внешностью – 61 (31-78) ( $p=0,028$ ) и при оценке питания в общественных местах – 58 (29-67) ( $p=0,035$ ). Не статистически значимые, но более высокие баллы в подгруппе 2Б получены при оценке глотания – 38 (17-75) ( $p=0,286$ ), проблемам контактов в обществе – 67 (25-100) ( $p=0,062$ ) и нарушениях функций плеча – 42 (29-67) ( $p=0,083$ ) (Таблица 6). При сравнении основных групп были выявлены статистически значимые различия при оценке речи ( $p=0,026$ , Критерий Краскела–Уоллиса). Так, в группе 1 бал по оценке речи был значительно ниже – 27 (13-47), тогда как в группе 2 медиана составила 40 (27-60). Также, статистически значимые различия в пользу группы 1 были получены по сумме баллов – 22 против 29 ( $p=0,038$ ), открыванию рта – 0 против

33 ( $p=0,045$ ), удовлетворенностью собственной внешностью – 33 против 44 ( $p=0,07$ ), питанию в общественных местах – 25 против 42 ( $p=0,023$ ), проблемам контакта в обществе – 0 против 33 ( $p=0,08$ ) и проблемам половой сферы ( $p=0,020$ ).

Таблица 10 – Анализ качества жизни пациентов в отдаленном периоде по шкале EORTC QLQ-H&N43, Me ( $Q_1 - Q_3$ )

Шкалы QLQ-H&N43	Подгруппа 1А (n=28)	Подгруппа 1Б (n=19)	Подгруппа 2А (n=15)	Подгруппа 2Б (n=20)	Р Критерий Краскела–Уоллиса
Сумма баллов HN43*	21 (9 – 29)	25 (14 – 36)	23 (14 – 28)	33 (28 – 38)	0,03*
Боли во рту	8 (0 – 25)	17 (12 – 29)	17 (0 – 29)	29 (8 – 44)	0,139
Глотание	17 (0 – 42)	17 (0 – 42)	25 (17 – 46)	38 (17 – 75)	0,286
Состояние зубов	22 (0 – 33)	22 (22 – 39)	22 (6 – 33)	33 (19 – 44)	0,317
Открывание рта	0 (0 – 67)	33 (0 – 50)	33 (33 – 67)	33 (25 – 67)	0,418
Ксеростомия и вязкость слюны	33 (0 – 67)	33 (33 – 58)	17 (0 – 33)	33 (17 – 54)	0,051
Нарушение вкуса и обоняния	8 (0 – 17)	17 (0 – 33)	0 (0 – 17)	0 (0 – 21)	0,626
Кашель	0 (0 – 8)	0 (0 – 33)	0 (0 – 33)	0 (0 – 33)	0,489
Речь	27 (7 – 37)	40 (20 – 57)	33 (17 – 47)	40 (27 – 80)	0,057
Удовлетворенность своей внешностью*	22 (0 – 47)	33 (22 – 56)	33 (33 – 67)	61 (31 – 78)	0,028*
Питание в общественных местах*	25 (0 – 35)	25 (8 – 67)	17 (8 – 38)	58 (29 – 67)	0,035*
Проблемы контакта в обществе	0 (0 – 33)	33 (0 – 50)	33 (0 – 50)	67 (25-100)	0,062
Проблемы половой сферы	0 (0 – 0)	0 (0 – 25)	0 (0 – 33)	0 (0 – 42)	0,387
Нарушение функций плеча	8 (0 – 67)	33 (0 – 42)	0 (0 – 33)	42 (29 – 67)	0,083
Припухлость на шее	0 (0 – 33)	0 (0 – 33)	0 (0 – 0)	0 (0 – 33)	0,857
Проблемы с состоянием кожи	0 (0 – 11)	0 (0 – 22)	0 (0 – 17)	11 (0 – 14)	0,701
Потеря веса*	0 (0 – 33)	33 (0 – 50)	0 (0 – 0)	33 (0 – 33)	0,034*
Страх прогрессирования заболевания	52 (40 – 64)	46 (31 – 62)	47 (31 – 62)	56 (41 – 71)	0,753
Проблемы с заживлением ран	0 (0 – 33)	0 (0 – 33)	0 (0 – 50)	0 (0 – 33)	0,86
Неврологические проблемы	0 (0 – 33)	0 (0 – 33)	0 (0 – 17)	0 (0 – 33)	0,917

#### Анализ донорского ущерба и удовлетворенности эстетическим результатом лечения

При анализе донорского ущерба было установлено, что, действительно, при свободной микрохирургической трансплантации функциональные ограничения со стороны донорской зоны определяются в наименьшей степени ( $p=0,005$ ,  $\chi^2$  Пирсона). Так в подгруппах 1А и 2А со свободной пересадкой не испытывали каких-либо ограничений 89,3% ( $n=25$ ) и 86,7% ( $n=13$ ) респондентов соответственно, тогда как в группах 1Б и 2Б с аксиальными ауто трансплантатами испытывали дискомфорт – 52,6% ( $n=5$ ) и 40% ( $n=8$ ) опрошенных соответственно (Таблица 11). При сравнении данного показателя между группами 1 и 2, показатель «норма без ограничений

функций» был распределен примерно в равном соотношении: группа 1 – 78,4% (n=29), группа 2 – 66,7% (n=30) (p=0,24,  $\chi^2$  Пирсона).

Таблица 11 – Анализ донорского ущерба, абс.ч. (%)

Шкала оценки донорского ущерба	Подгруппа 1А (n=28)	Подгруппа 1Б (n=19)	Подгруппа 2А (n=15)	Подгруппа 2Б (n=20)	р ( $\chi^2$ Пирсона)
норма, без ограничений функций	25 (89,3)	9 (47,4)	13 (86,7)	12 (60,0)	0,005*
дискомфорт, боли, ограничение функций	3 (10,7)	10 (52,6)	2 (13,3)	8 (40,0)	

Оценка эстетического результата после операции также имела три градации (Таблица 12). Наилучший результат получен в подгруппе 1А – 57,1% (n=16). Наибольшее количество неудовлетворительных результатов получено в подгруппе 2Б – 55% (n=11) (p<0,001,  $\chi^2$  Пирсона) (Таблица 8). При сравнении удовлетворенности эстетическим результатом между основными группами также были получены статистически значимые различия (p<0,001,  $\chi^2$  Пирсона). Так, в группе 1 показатель «хороший, нет значимых деформаций» был достигнут у 45,9% (n=17), тогда как в группе 2 этот показатель был вдвое меньше - 20% (n=9).

Таблица 12 – Анализ удовлетворенности эстетическим результатом, абс.ч. (%)

Шкала оценки удовлетворенности эстетическим результатом	Подгруппа 1А (n=28)	Подгруппа 1Б (n=19)	Подгруппа 2А (n=15)	Подгруппа 2Б (n=20)	р ( $\chi^2$ Пирсона)
неудовлетворительный, наличие выраженных деформаций, дефектов тканей	1 (3,6)	1 (5,3)	3 (20,0)	11 (55,0)	< 0,001*
удовлетворительный, незначительная деформация	11 (39,3)	14 (73,7)	8 (53,3)	7 (35,0)	
хороший, нет значимых деформаций	16 (57,1)	4 (21,1)	4 (26,7)	2 (10,0)	

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенной научно-исследовательской работы нами было доказано, что использование иннервированных аутоотрансплантатов, действительно, улучшает восстановление чувствительности, позволяя пациенту ощущать реконструируемые органы как часть собственного тела, улучшает функции глотания и речи и повышает качество жизни. Для удовлетворенности пациентов эстетическим результатом и сведение к минимуму донорского ущерба преимущественным является использование свободных микрохирургических аутоотрансплантатов. После оценки результатов лечения по всем исследуемым параметрам наиболее перспективной является подгруппа пациентов с применением свободных иннервированных реваскуляризированных аутоотрансплантатов. Объем реконструкции органов и тканей полости рта имеет специфическую зависимость от стадии опухолевого процесса.

Предложенный нами комплексный подход к оценке отдаленных результатов после реконструкции органов полости рта иннервированными аутоотрансплантатами позволит повысить эффективность проводимого лечения в клинической практике.

### **ВЫВОДЫ**

1. Основная проблема реабилитации пациентов со злокачественными новообразованиями полости рта – потеря возможности адекватной глотательной функции до 50,0 % и речеобразования до 81,0 %, связанная с уменьшением объема полости рта в результате рубцовой деформации и постлучевых изменений, что требует применения функционализированных пластических материалов.
2. Разработан оригинальный биневральный кожно-мышечный лоскут передне-боковой поверхности бедра, который возможно сформировать у большинства пациентов в 97,0% случаев.
3. Оригинальная методика оценки иннервации с морфологическим и ИГХ исследованием достоверно доказывает прорастание большего количества нервных стволиков в группе реконструкции иннервированными аутоотрансплантатами: Me=3 (0–5) против Me=0 (0–1), ( $p=0,005$ ,  $\chi^2$  Пирсона).
4. При оценке восстановления чувствительности среди иннервированных и неиннервированных аутоотрансплантатов получены статистически значимые различия по восприятию горячего и холодного – 90,6% против 66,7%, острой боли – 78,1% против 33,3%, тесту Семменса-Вайнштейна – 71,9% против 36,7%, дискриминационной чувствительности менее 5 мм – 12,5% против 0%, от 5 до 10 мм – 34,4% против 6,7% , более 10 мм – 53,1% против 93,3%.
5. Кумулятивные результаты лечения (выживаемость 60,2%) и реабилитации больных со злокачественными образованиями полости рта демонстрируют значительные преимущества применения иннервированных аутоотрансплантатов (сумма баллов EORTC QLQ-H&N43 Me=22 (11–30) против Me=29 (17–36) ( $p=0,038$ , Критерий Краскела–Уоллиса)).

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Учитывая высокие показатели выживаемости пациентов со злокачественными образованиями полости рта даже на поздних стадиях заболевания, необходимо совмещать полноценное радикальное хирургическое лечение и функциональную реконструкцию.
2. При реконструкции органов полости рта у онкологических больных для улучшения качества жизни рекомендовано использовать иннервированные аутоотрансплантаты с целью восстановления функций глотания, речи и чувствительности.
3. Для индивидуального выбора пластического материала при реконструкции органов полости рта целесообразно иметь в арсенале хирурга такие аутоотрансплантаты, как: лучевой,

торакодорзальный, передне-боковой поверхности бедра, прямой мышцы живота, большой грудной мышцы, ГКСМ, передних мышц шеи и использовать их в качестве иннервированных.

4. Для оценки уровня регенерации аксонов нерва рекомендовано выполнять трепан биопсию из центральной части лоскута с последующим гистологическим исследованием и ИГХ окрашиванием нейроспецифическими маркерами.

5. Для унификации результатов дальнейших клинических исследований по реконструкции органов полости рта, рекомендовано использовать предложенный комплексный подход к оценке результатов лечения, включающий в себя оценку восстановления чувствительности субъективными и объективными методами, функций глотания и речи по шкалам, качества жизни с использованием международного опросника QLQ-H&N43, повреждения донорской зоны и удовлетворенности эстетическим результатом.

### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Методы реконструкции органов полости рта у онкологических больных свободными и ротированными лоскутами: учебное пособие / И.В. Решетов, **А.А. Закирова**, А.Л. Истранов. – Москва: Постер-МГУ. – 2021. – 1000 экз. – 38 с.
2. Опыт применения биневрального ALT-лоскута при реконструкции языка / И.В. Решетов, **А.А. Закирова**, С.И. Самойлова // **Вопросы реконструктивной и пластической хирургии.** – 2022. – Т.25. – № 1. – С. 65–76.
3. Решетов, И.В. Сравнительный анализ методов реконструкции органов головы и шеи аксиллярными и свободными иннервированными лоскутами / И.В. Решетов, **А.А. Закирова** // **Headandneck / Голова и шея. Российское издание. Журнал общероссийской общественной организации федерация специалистов по лечению заболеваний головы и шеи.** – 2022. – Т.10. – № 1. – С. 69–75. [Scopus]
4. Клинико-морфологическая оценка восстановления иннервации после устранения дефектов у больных раком полости рта функциональными аутотрансплантатами / **А.А. Закирова**, И.В. Решетов, А.Л. Истранов [и др.] // **Вопросы онкологии.** – 2023. – Т.69. – №3. – С.470–477.
5. **Патент на изобретение № 2794629**, Российская Федерация, МПК А61В 17/24 (2006.01). Способ хирургического лечения рака полости рта с функциональной реконструкцией / Решетов И.В., **Закирова А.А.**, Юдин Д.К., Сукорцева Н.С., Шевалгин А.А.; патентообладатель **Закирова А.А.** – 2022122615, заявл. 22.08.2022, **опубл. 24.04.2023, Бюл. №12**
6. Функциональные результаты и качество жизни после реконструкции органов полости рта аутотрансплантатами / **А.А. Закирова**, И.В. Решетов, А.Л. Истранов, Н.С. Сукорцева // **Сибирский онкологический журнал.** – 2023. – Т.3. – №22. – С. 36–48.



**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

абс. – абсолютный

БГМ – большая грудная мышца

ГКСМ – грудинно-ключично-сосцевидная мышца

ДЛТ – дистанционная лучевая терапия

ЗНО – злокачественные новообразования

ИГХ – иммуногистохимический

КТ – компьютерная томография

КЖ – качество жизни

ЛТ – лучевая терапия

МРТ – магнитно-резонансная томография

ОГК – органы грудной клетки

ПХТ – полихимиотерапия

СОД – суммарная очаговая доза

ФДТ – фотодинамическая терапия

ФХТ – фотохимиотерапия