

*На правах рукописи*

Иванова Анна Алексеевна

**МЕТОДОЛОГИЯ ЛИМФОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ  
ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ  
С ЛИМФЕДЕМОЙ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ**

3.1.7. – стоматология

3.1.25. – лучевая диагностика

Автореферат  
диссертации на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук

Москва – 2023

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении Национальный медицинский исследовательский центр «Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научные руководители:**

доктор медицинских наук, профессор Сёмкин Василий Александрович  
доктор медицинских наук Возгомент Ольга Викторовна

**Официальные оппоненты:**

**Панин Андрей Михайлович** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургической стоматологии Научно-образовательного института стоматологии имени А.И.Евдокимова ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Фисенко Елена Полиектовна** – доктор медицинских наук, главный научный сотрудник лаборатории ультразвуковой диагностики Государственного научного центра Российской Федерации ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В.Петровского»

**Ведущая организация:** ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится 22 февраля 2024 года в 10:00 на заседании Диссертационного совета 21.1.079.02 Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр «Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 119021, Москва, ул. Тимура Фрунзе, д.16. (конференц-зал).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр «Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации и на сайте [www.cniis.ru](http://www.cniis.ru)

Автореферат разослан 19 января 2024 года.

Ученый секретарь Диссертационного совета,  
кандидат медицинских наук

Гусева Ирина Евгеньевна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность исследования

Лечение лимфедемы челюстно-лицевой области является актуальной проблемой из-за высокой частоты встречаемости данной патологии, ее этиологической многофакторности и неоднозначности трактовки клинических проявлений, что имеет следствием отсутствие использования патогенетически обоснованных методов терапии.

Лимфедема это патологическое состояние лимфатической системы, приводящее к стойкому и прогрессирующему увеличению размеров пораженного органа из-за скопления жидкости с высоким содержанием белка в интерстициальном пространстве (преимущественно в подкожной клетчатке) вследствие нарушения оттока лимфы по лимфатическим сосудам. Лимфедема мягких тканей лица приводит к эстетическим и функциональным нарушениям, что ухудшает качество жизни и влияет на психологический статус пациента. Отсутствие адекватного лечения лимфедемы приводит к хронизации патологического процесса с развитием фиброза в мягких тканях и прогрессирующим нарушением лимфодренажа, усугублением эстетических и функциональных нарушений [Коненков В.И. и соавт., 2014; Выренков Ю.Е. с соавт., 2014; Ridner S.H. et al., 2016].

По данным литературы, наибольшую клиническую актуальность имеет лимфедема головы и шеи, связанная с лечением пациентов с онкологическими заболеваниями данной области – после лучевой терапии и/или хирургического лечения. Оценка частоты встречаемости лимфедемы головы и шеи у данного контингента пациентов варьирует в широком диапазоне – от 12% до 90%, что объясняется не только различием в радикальности примененных методов лечения, но и отсутствием стандартизированного диагностического подхода, не позволяющего четко отличить лимфедему от отека. [Chen M.-H. et al., 2010; Purcell, A. et al., 2014; Ridner S.H. et al., 2016; Sanober A et al., 2018].

У пациентов неонкологического профиля, в том числе у стоматологических пациентов, лимфедема лица часто трактуется как отек мягких тканей воспалительной этиологии, что порождает необходимость назначения (или продолжения применения) противовоспалительной и антибактериальной терапии.

«Золотым стандартом» в лечении лимфедемы всех локализаций считается полная противозастойная терапия (complete decongestive therapy). Она включает лечебную физкультуру, компрессионную терапию, мануальный лимфодренаж и уход за кожей [Ridner S.H. et al.]. Такой подход, включая общую и местную лекарственную терапию, может быть реализован и у пациентов, перенесших реконструктивные или пластические операции в челюстно-лицевой области [Meade R.A. et al., 2012; Мантурова Н.Е. и соавт., 2021]. Однако возможность длительного или систематического применения компрессионной терапии в челюстно-лицевой области у амбулаторных пациентов ограничена из-за необходимости их ранней социализации.

Проблема устранения лимфедемы актуальна и для пациентов амбулаторных стоматологических подразделений, особенно после сложного удаления третьих моляров, однако для этого традиционно используются антибиотики, кортикостероиды, протеолитические ферменты, лазерное воздействие и мануальный лимфодренаж [Szolnoky G. Et al., 2007; Markovic A, Todorovic L. Et al., 2007; Al-Khateeb TH, Nusair Y. Et al., 2007].

В последние годы все большую актуальность приобретает необходимость устранения лимфедемы лица после инвазивных косметологических процедур (инъекционной контурной пластики лица), для чего рекомендуются применять процедуры по уменьшению количества введённого филлера (инъекции гиалуронидазы), использовать кортикостероиды, компрессы и физиотерапию [Карпова Е.И. с соавт., 2019, 2021].

Широкие перспективы в устранении лимфедемы лица открываются благодаря использованию лимфотропной терапии, в основе которой лежит учение о лимфатическом регионе как единой анатомо-функциональной системе, разработанной отечественной школой лимфологов [Левин Ю.М. и соавт., 1987, 2000, 2003; Бородин Ю.И. и соавт., 2001, 2010]. Исходя из этого учения, регионарное подкожное введение лекарственных препаратов в подкожную клетчатку в определенных ключевых точках доступа позволяет создать их высокую концентрацию во всех отделах лимфатического региона, а также – активизирует регионарную лимфодинамику.

Лимфотропная терапия с введением лекарственных препаратов при заболеваниях челюстно-лицевой области апробирована как компонент комплексного лечения заболеваний пародонта, красного плоского лишая полости рта, при лечении воспалительных заболеваний слюнных желез [Трунина Л.П., 2005; Дайронас С.К., 2007; Дайронас Э. Г., 2011].

Впечатляющие результаты получены при лечении инфекционно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области, а также – при комплексной профилактике развития травматического остеомиелита при открытых переломах нижней челюсти. При этом отмечается, что регионарное подкожное введение лекарственных веществ позволяет создать необходимую терапевтическую концентрацию в лимфатическом регионе при уменьшении общего количества вводимого препарата в 2-3 раза [Кантамиров О. И., 2001; Соловьев М.М. и соавт., 2002; Яременко Н.В. и соавт., 2002; Яременко А.И., Яременко Н.В., 2005; Яременко А.И., 2007; Магомедгаджиев Б.Г. и соавт., 2007, 2010].

Местные осложнения лимфотропной терапии в виде появления боли, отека, инфильтрата и гиперемии в месте введения лекарственных веществ, сохраняющиеся в течение суток и более, встречаются, по опыту лечения гнойных ран различной локализации, в 1.59% случаев [Плешаков В.П., Майбородин И.О., Павлов В.В., 1999].

При этом следует отметить, что наличие местных осложнений может быть связано с нарушением техники введения лекарственных препаратов по ряду параметров: по количеству, по разведению, по глубине, по скорости. А именно эти ключевые аспекты, судя по имеющимся публикациям, остаются не изученными. Исходя из этого, исследование, направленное на изучение методологии лимфотропной терапии, является актуальным.

### **Степень разработанности темы исследования**

На сегодняшний день классификации лимфедемы лица и методы ее лечения разработаны для сугубо определенного контингента пациентов – пациентов после хирургического и/или лучевого лечения опухолей головы и шеи. Вместе с тем, очень велико количество пациентов, у которых лимфедема лица возникла в результате стоматологических заболеваний или их лечения. Особенности развития лимфедемы, характер и выраженность изменений в различных слоях мягких тканей лица в зоне лимфедемы, а также – состояние подкожной клетчатки и гемо- и лимфодинамики в зоне регионарного подкожного введения препарата остаются неизученными. Также остаются неизученными вопросы методологии проведения лимфотропной терапии с определением оптимального количества лекарственного препарата, его разведения, глубины и скорости введения.

## **Цель исследования**

Повышение эффективности лечения пациентов с воспалительными заболеваниями зубоальвеолярного комплекса, сопровождающихся лимфедемой лица, на основе совершенствования методологии лимфотропной терапии.

## **Задачи исследования**

1. Уточнить клинические и эхографические признаки лимфедемы челюстно-лицевой области.
2. Определить совокупность эхографических признаков, характеризующих различные стадии лимфедемы челюстно-лицевой области.
3. При помощи клинического и ультразвукового методов исследования оценить состояние тканей и микрососудистого русла в зоне регионарного подкожного введения лекарственного препарата.
4. Оценить состояние мягких тканей и регионарных лимфатических узлов челюстно-лицевой области до и после проведенного лечения по данным клинического и ультразвукового исследований.
5. Оценить эффективность применения метода лимфотропной терапии при лечении пациентов с лимфедемой челюстно-лицевой области на основе сравнения клинических данных и ультразвуковой картины до и после проведенного лечения.
6. Разработать методологию проведения лимфотропной терапии при лечении пациентов с лимфедемой челюстно-лицевой области.

## **Научная новизна**

Впервые проведены клинико-эхографические параллели, позволившие получить детальное представление о состоянии мягких тканей лица в зоне лимфедемы в зависимости от клинической стадии заболевания.

Впервые проведена клиническая и ультразвуковая оценка реакции мягких тканей и микрососудистого русла в зоне регионарного подкожного введения лекарственного препарата.

Впервые проведена клиническая и ультразвуковая оценка состояния мягких тканей и регионарных лимфатических узлов челюстно-лицевой

области до и после проведенного лечения, включающего лимфотропную терапию.

Впервые разработана методология проведения лимфотропной терапии при лечении пациентов с лимфедемой челюстно-лицевой области.

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

Разработан и внедрен в практику метод лечения пациентов с патологией зубочелюстной системы в сочетании с вторичной лимфедемой челюстно-лицевой области при помощи лимфотропной терапии с использованием препарата бовгиалуронидаза азоксимер с введением разведенного препарата в подкожную клетчатку субмастоидальной области.

Уточнены основные клинические проявления, характерные для лимфедемы челюстно-лицевой области.

Разработан протокол ультразвукового исследования, объективизирующий диагностику лимфедемы челюстно-лицевой области.

Определены эхопризнаки, характерные для каждой стадии лимфедемы, что дало возможность персонифицировать тактику лечения пациентов.

Разработана методика ультразвукового мониторинга состояния тканей в зоне регионарного подкожного введения, позволяющая избежать возникновения осложнений.

Разработана методология лимфотропной терапии у пациентов с патологией зубочелюстной системы в сочетании с вторичной лимфедемой.

### **Методология и методы исследования**

Диссертация выполнена в соответствии с принципами и правилами доказательной медицины. Проведено обследование и лечение 48 пациентов в возрасте от 26 до 77 лет с патологией зубочелюстной системы в сочетании с вторичной лимфедемой челюстно-лицевой области. Формирование клинических групп проводилось в зависимости от сопутствующей патологии, осложнившей клиническое течение воспалительного процесса в челюстно-лицевой области возникновением вторичной лимфедемы.

Обследование пациентов проводили с использованием общепринятых клинических, ультразвуковых и рентгенологических методов исследования с адекватной статистической обработкой. Вторичная лимфедема

классифицировалась по МКБ-10 кодом I89.0 «Лимфоотек, не классифицированный в других рубриках».

### **Научные положения, выносимые на защиту**

1. Ультразвуковое исследование позволяет идентифицировать лимфедему и стадию ее развития, выраженность фиброзных изменений в тканях, оценить состояние микроциркуляторного русла, контролировать состояние мягких тканей и реакцию лимфатических сосудов в зоне подкожной инъекции.

2. Лимфотропная терапия с использованием препарата бовгиалуронидаза азоксимер с введением разведенного препарата в подкожную клетчатку субмастоидальной области является эффективным методом лечения пациентов с вторичной лимфедемой.

3. Лимфедема челюстно-лицевой области является актуальной проблемой так как длительное наблюдение пациентов без необходимого лечения приводит к нарастанию структурных изменений в тканях, которые зачастую становятся необратимыми, что влечет за собой усугубление клинической симптоматики.

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

Достоверность полученных результатов подтверждается достаточным объемом клинического материала (48 пациентов с патологией зубочелюстной системы в сочетании с вторичной лимфедемой челюстно-лицевой области, использованием современных методов обследования пациентов (клинических, рентгенологических – 77 исследований, ультразвуковых – 240 исследований), адекватных поставленным задачам. Добровольное участие пациентов в исследовании подтверждалось их письменным согласием. Статистическая обработка результатов исследования проведена в соответствии с принципами доказательной медицины.

Материалы диссертации доложены на XIII научно-практической конференции молодых ученых «Научные достижения современной стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» (27.05.2022), г. Москва ФГБУ НМИЦ «ЦНИИС и ЧЛХ» Минздрава России, на конференции с международным участием «По итогам НИР: Наука и практика в стоматологии» (15.06.2021), г. Барнаул ФГБОУ ВО «Алтайский



государственный медицинский университет» Минздрава России, на онлайн-конференции с международным участием «Интегративная дерматовенерология и косметология. Новые стандарты взаимодействия» (10-12.12.2021).

Апробация диссертации проведена 4 мая 2023г. на совместном заседании сотрудников отделения лучевых методов диагностики, отделения хирургической стоматологии, отделения клинической и экспериментальной имплантологии, отделения челюстно-лицевой хирургии, отделения детской челюстно-лицевой хирургии, отделения реконструктивной челюстно-лицевой и пластической хирургии ФГБУ НМИЦ «ЦНИИСиЧЛХ» Минздрава России.

### **Внедрение результатов в клиническую практику**

Результаты диссертационной работы внедрены в клиническую практику отделения хирургической стоматологии Национального медицинского исследовательского центра «Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии».

### **Личный вклад автора в выполнение работы**

Автор принимал непосредственное участие во всех этапах выполнения диссертационного исследования: проведен анализ отечественной и зарубежной литературы по выбранной теме, показана степень разработанности проблемы, сформированы цели и задачи диссертационного исследования, сформирован подход к решению поставленных задач.

Автором лично выполнено обследование и стоматологическое лечение всех пациентов, включенных в исследование, проведено наблюдение за стабильностью полученных результатов после проведенного лечения.

По данным проведенного исследования описана методология лимфотропной терапии пациентов с патологией зубочелюстной системы в сочетании с вторичной лимфедемой челюстно-лицевой области.

Автором самостоятельно проведен анализ полученных результатов и их статистическая обработка, на основании чего сформулированы выводы и практические рекомендации.

## **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 7 научных работ, из них – 6 статей в журналах, рекомендованных ВАК РФ. Получено 3 патента на изобретение: «Способ оценки эффективности проведения лимфотропной терапии в челюстно-лицевой области» (Патент РФ №2737500, авторы: Возгомент О.В., Надточий А.Г., Сёмкин В.А., Иванова А.А.), «Способ оценки реакции тканей и микрососудистого русла на введение лекарственного средства при проведении лимфотропной терапии под контролем ультразвукового метода» (Патент РФ № 2759238, авторы: Возгомент О.В., Надточий А.Г., Сёмкин В.А., Иванова А.А., Акатова А.А.), «Способ дифференциальной диагностики различных стадий лимфедемы челюстно-лицевой области с использованием ультразвукового метода» (Патент РФ № 2776040 , авторы: Возгомент О.В., Надточий А.Г., Сёмкин В.А., Иванова А.А., Акатова А. А., Возгомент О. А.).

## **Объем и структура работы**

Диссертация состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы и приложения. Текст диссертации изложен на 163 страницах машинописного текста, иллюстрирован 76 рисунками, содержит 13 таблиц. Список литературы содержит 189 литературных источников, из них 97 отечественных и 92 зарубежных авторов.

## **Содержание работы**

### **Материалы и методы исследования**

На базе отделений хирургической стоматологии и лучевых методов диагностики ФГБУ НМИЦ «ЦНИИС и ЧЛХ» Минздрава России в период с 2020 по 2023 год проведено обследование и лечение 48 пациентов (15 мужчин и 33 женщин) в возрасте от 28 до 77 лет с воспалительными заболеваниями в зубоальвеолярном комплексе, сопровождающихся лимфедемой лица.

При изучении анамнеза основного стоматологического заболевания и особенностей клинических проявлений лимфедемы лица, особое внимание уделялось сопутствующим факторам, сопровождающим лимфедему: наличие в анамнезе операций в челюстно-лицевой области, инвазивных

косметологических процедур в области лица, воспалительных изменений регионарных лимфатических узлов.

По данным признакам все пациенты были разделены на 3 группы:

Группа 1 – 16 пациентов, перенесших операции в челюстно-лицевой области по поводу одонтогенной патологии (периостеотомия – 8 пациентов; сложное удаление третьих моляров – 5 пациентов; вскрытие одонтогенных абсцессов и флегмон – 3 пациента);

Группа 2 – пациенты, которым проводились инвазивные косметологические процедуры (инъекционная контурная пластика лица – 13 пациентов; установка лифтинговых нитей – 4 пациента);

Группа 3 – пациенты с воспалительными изменениями регионарных лимфатических узлов одонтогенной этиологии.

Стадия лимфедемы челюстно-лицевой области определялась согласно классификации MDACC HNL Rating Scale:

Стадия 0: отсутствие видимого отека, консистенция мягких тканей обычная, периодически возникающее чувство тяжести в мягких тканях лица (1 пациент);

Стадия I: видимый периодически возникающий отек, пастозность мягких тканей при пальпации, кожа в зоне отека собирается в складку (31 пациент);

Стадия II: видимый периодически увеличивающийся отек, уплотнение мягких тканей при пальпации, кожа в зоне отека в складку не собирается (11 пациентов);

Стадия III: видимый постоянно существующий отек, уплотнение мягких тканей при пальпации, кожа в зоне отека в складку не собирается (5 пациентов).

В рамках рентгенологического обследования пациентов выполнялась ортопантомография (36 исследований) и/или конусно-лучевая компьютерная томография (41 исследование).

Ультразвуковое исследование челюстно-лицевой области выполнялось на сканере MyLabTwice (Esaote, Италия) с использованием линейных датчиков 3-13МГц для общей визуализации мягких тканей лица, 10-22 МГц для визуализации кожи и подкожной клетчатки и мониторинга регионарного подкожного введения лекарственного препарата в подкожную клетчатку.

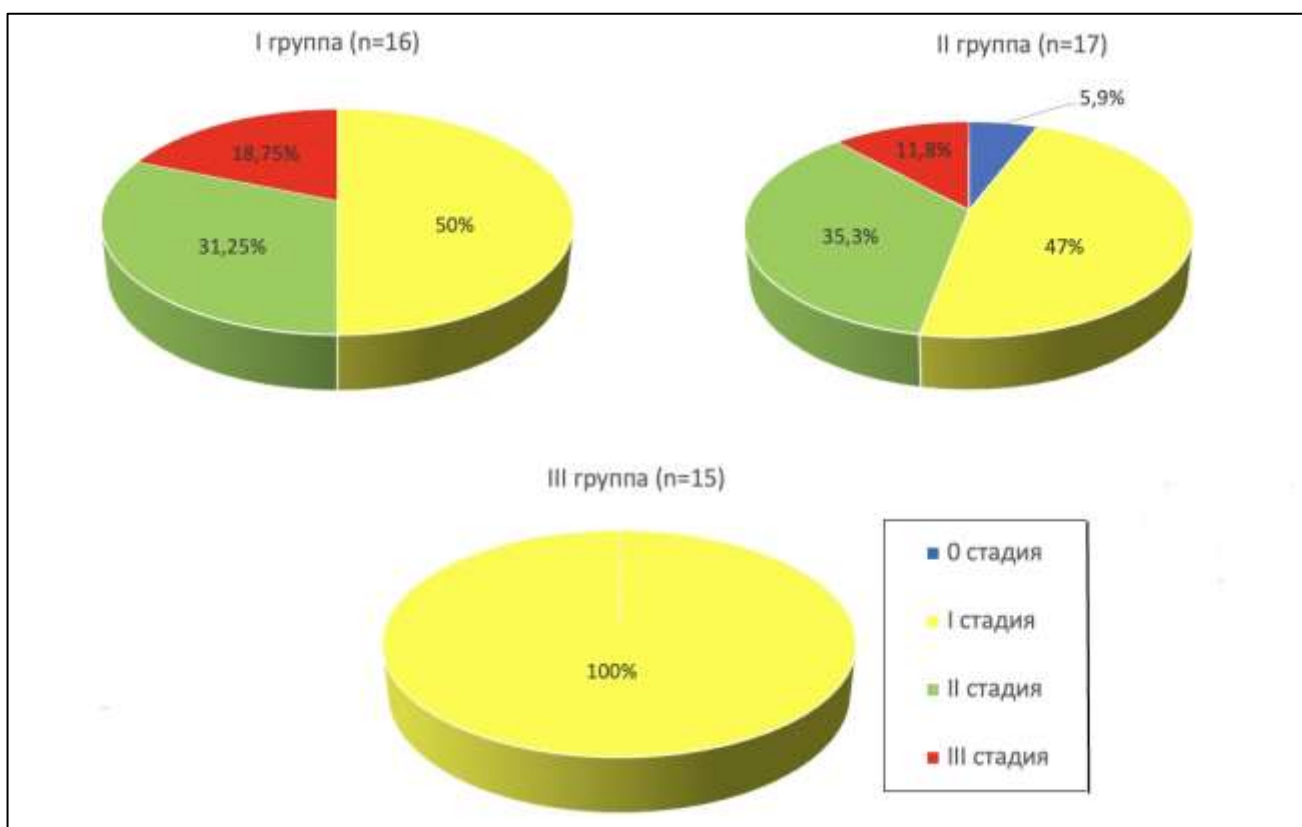


Рисунок 1. Долевое соотношения пациентов в зависимости от стадии лимфедемы в каждой группе.

Ультразвуковое исследование выполнялось на этапе первичной диагностики лимфедемы и после каждого курса лимфотропной терапии для объективизации результатов лечения. Регионарные лимфатические узлы изучались по общепринятой методике ультразвукового исследования.

Введение лекарственного препарата осуществлялось в подкожную клетчатку субмастоидальной области дробно по 1 мл с клиническим контролем состояния пациента и области инъекции и ультразвуковой оценкой состояния и прироста толщины подкожной клетчатки, изменения гемодинамики и ширины лимфатических сосудов.

По мере введения препарата регистрировали изменение толщины кожи, толщины и структуры подкожной клетчатки, изменение активности кровотока, количество и диаметр лимфатических сосудов в зоне инъекции (Рисунок 2).

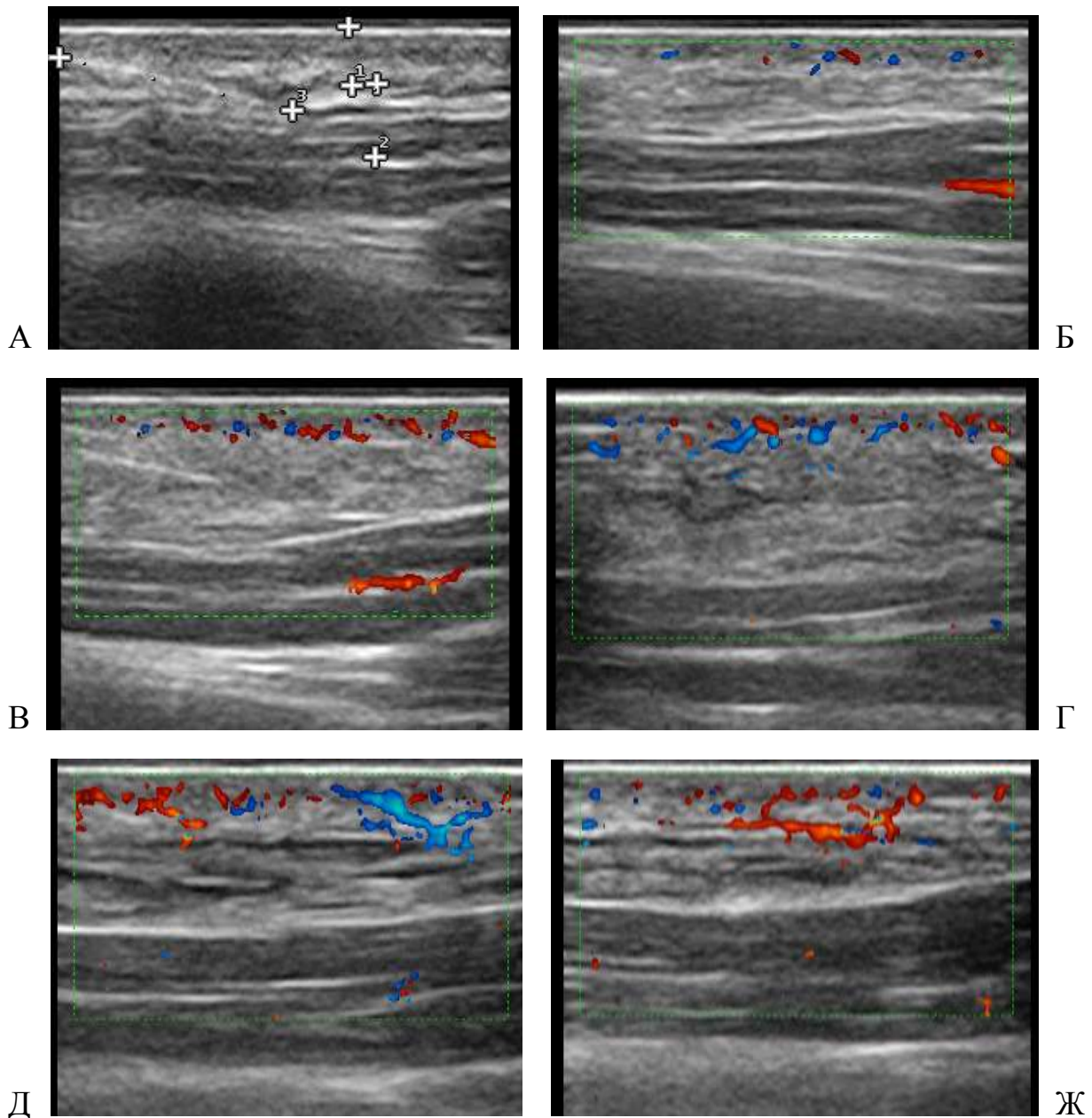


Рисунок 4 - Эхограммы (А - Ж) кожи и подкожной клетчатки в субмастоидальной области в процессе регионарного подкожного введения препарата. Датчик 10-22МГц, продольное сканирование. А – исходная толщина кожи (1), толщина и структура подкожной клетчатки (2) и положение иглы (3); Б – после введения 1мл препарата: увеличение толщины и повышение эхогенности подкожной клетчатки; снижение дифференцировки границы «кожа-подкожная клетчатка»; на фоне клетчатки с повышенной эхогенностью видны тонкие лимфатические сосуды; умеренная активизация кровотока в дерме и гиподерме; В – после введения 2мл препарата: дальнейшее увеличение толщины и повышение эхогенности подкожной клетчатки; снижение дифференцировки границы «кожа-подкожная клетчатка»; на фоне клетчатки с повышенной эхогенностью видны тонкие лимфатические сосуды; дальнейшая активизация кровотока в дерме и гиподерме; Г – после введения 3мл препарата: дальнейшее увеличение толщины подкожной клетчатки с увеличением ширины и количества ветвящихся лимфатических сосудов; выраженная активизация кровотока в дерме и гиподерме; Д – 3 минуты после окончания введения 3мл препарата: уменьшение толщины

подкожной клетчатки с умеренным понижением (тенденцией к нормализации) ее эхогенности; увеличение количества лимфатических сосудов; Ж – 6 минут после окончания введения 3мл препарата: дальнейшее уменьшение толщины подкожной клетчатки; уменьшение ширины лимфатических сосудов с сохранением их количества.

В качестве лекарственного препарата для лимфотропной терапии использовали бовгиалуронидазу азоксимер (Лонгидаза лиофилизат для приготовления раствора для инъекций 3000 МЕ) в разведении, рекомендованном для подкожного введения (согласно инструкции по применению). Препарат бовгиалуронидаза азоксимер представляет собой конъюгат протеолитического фермента гиалуронидазы с высокомолекулярным носителем из группы производных N-оксида поли-1,4-этиленпиперазина, являющимся мощным противовоспалительным агентом. В качестве растворителя использовали воду для инъекций и/или новокаин 0,5%. Минимальный объем разведения – 1,5 мл для одной стороны. Инъекция проводилась через иглу 12-13 мм диаметром 27G-30G.

Курс лечения составлял 5 подкожных инъекций препарата, с перерывом между инъекциями 1-3 дня в зависимости от полученного клинического результата и ультразвуковой картины. После первого курса лимфотропной терапии принималось решение о дальнейшем ведении пациента: при нормализации структуры тканей и лимфатического дренажа региона – динамическое наблюдение за пациентом; при положительной динамике, но не полной нормализации структуры тканей и лимфатического дренажа региона – продолжение дальнейшего лечения пациента методом лимфотропной терапии.

Для объективизации эффективности лечения проводилось фотографирование пациента до и после лечения по стандартной методике.

Полученные результаты исследования обрабатывали с применением пакета программных средств STATISTICA 6.0 с определением: среднего арифметического значения выборки (M), среднеквадратического отклонения ( $\sigma$ ), стандартной ошибки средней арифметической (m). Для проверки статистических гипотез для качественных бинарных данных использовался тест хи-квадрат Пирсона, для сравнительной статистики количественных данных с нормальным распределением в 3х и более группах использовался однофакторный дисперсионный анализ (oneway ANOVA). Для апостериорных попарных сравнений использовался критерий Тьюки. Критерий Краскела-Уоллиса использовался для сравнительной статистики количественных данных с ненормальным распределением в 3х и более группах. Достоверными считали различия при  $p < 0,05$ .

Анализ зависимости количества курсов лимфотропной терапии от длительности заболевания и от стадии лимфедемы проводился при помощи парной модели с построением линейной регрессионной последовательности. Однофакторный дисперсионный анализ проводился для выявления зависимости клинических симптомов и ультразвуковых признаков заболевания от этиологии (наличия сопутствующих факторов) лимфедемы, клинических и ультразвуковых признаков заболевания от стадии лимфедемы, количества курсов лимфотропной терапии от стадии лимфедемы.

### **Результаты собственных исследований**

Средний показатель уровня интенсивности кариеса у обследованных пациентов (12.9) находился на границе среднего (КПУ = 6.3-12.7) и высокого (КПУ = 12.8-16.2) (по определению ВОЗ для взрослых пациентов). Выявлены существенные межгрупповые различия: наиболее высокий индекс КПУ (15.8 - высокий) отмечен у пациентов группы 3, наиболее низкий (9.7 - средний) – у пациентов группы 2. Это различие, вероятно связано с тем, что группу 2 составили пациенты с инъекционной контурной пластикой (то есть более тщательно следящие за собой), а группу 3 – пациенты с воспалительными изменениями регионарных лимфатических узлов, которые провоцируются и поддерживаются воспалительными изменениями в зубоальвеолярном комплексе. Промежуточное положение занимали пациенты группы 1 (индекс КПУ = 13.1 - высокий), перенесших ранее хирургические вмешательства на челюстно-лицевой области по поводу воспалительных стоматологических заболеваний.

У 35,4% пациентов наблюдалась односторонняя лимфедема лица, у 41,7% – двухсторонняя лимфедема с большей выраженностью на одной стороне, у 22,9% лимфедема лица была симметричной.

В случаях асимметричной лимфедемы, она была более выражена на стороне с более выраженным воспалительными изменениями в зубоальвеолярном комплексе. Этот факт мы объясняем анатомией лимфатического аппарата лица: лимфатические сосуды от мягких тканей лица и от зубо-альвеолярного комплекса вливаются в общие лимфатические узлы: щечные и наднижнечелюстные. Поэтому, повышенная функциональная нагрузка на лимфатический аппарат лица, возникающая при воспалительных стоматологических заболеваниях, неизбежно вызывает проблемы с лимфодренажом мягких тканей лица. При этом, нарушение анатомии мягких тканей лица (и лимфатической сети лица, в частности) вследствие предшествующих хирургических вмешательств или из-за инвазивных

косметологических процедур усугубляет патофизиологическое состояние лимфатического аппарата и реализуется лимфостазом.

По распространенности выявлено преобладание лимфедемы нескольких анатомических областей; ограниченная лимфедема (в щечной или подглазничной области) встречалась реже и только у пациентов групп 1 и 2. При этом, у пациентов группы 1 чаще встречалась лимфедема щечной области, а у пациентов группы 2 – подглазничной области.

Лимфедема лица характеризовались наличием припухлости мягких тканей (97,9% пациентов), ощущением тяжести и скованности мимических движений (100% пациентов); болезненность при пальпации отмечалась у 25% пациентов (это были исключительно пациенты группы 3 – с одонтогенными воспалительными изменениями в регионарных лимфатических узлах).

Повышение плотности мягких тканей также являлось характерной особенностью лимфедемы и наблюдалась у 97,9% пациентов. При этом, для лимфедемы более характерно умеренное напряжение тканей: у 66,7% пациентов кожа собиралась в складку, что указывает на отсутствие инфильтративных изменений в подкожной клетчатке.

Ограничение открывания рта наблюдалось у 4,2% пациентов (это были исключительно пациенты группы 1 – с предшествующими хирургическими вмешательствами в челюстно-лицевой области по поводу одонтогенных воспалительных заболеваний).

Увеличение регионарных лимфатических узлов было характерно лишь для пациентов группы 3 – с воспалительными заболеваниями в зубоальвеолярном комплексе.

Длительность существования клинических проявлений лимфедемы в различных группах значительно отличалась: у всех пациентов группы 3 анамнез был коротким (менее 1 месяца), что можно объяснить доминированием у них воспалительных заболеваний зубоальвеолярного комплекса, требующих быстрого обращения к врачу-стоматологу; высокий процент ранних обращений у пациентов группы 2 (64,7%) объясняется их повышенным вниманием к своей внешности и стремлением быстро устранить возникшие недостатки; более позднее обращение пациентов группы 1 (56,3% с длительностью лимфедемы от 1 до 6 месяцев) связано с тем, что эти пациенты получали первичную помощь в других лечебных учреждениях и возвращались в эти учреждения при возникновении отека лица. Следует отметить, что в этих учреждениях имеющаяся припухлость



обычно трактовалась как гнойно-воспалительное заболевание челюстно-лицевой области, по поводу чего пациентам проводилось хирургическое лечение, которое не имело устойчивого положительного эффекта и приводило к ухудшению клинической симптоматики.

Длительное существование лимфедемы приводит к изменению свойств мягких тканей, что формализуется как стадии лимфедемы (по классификации клинических проявления лимфедемы MD Anderson Cancer Center Head and Neck Lymphedema Rating Scale).

Все пациенты группы 3 имели короткий анамнез лимфедемы (до 1 месяца) и, соответственно, 1-ю клиническую стадию.

Длительность существования лимфедемы у пациентов групп 1 и 2 была большей (от 1 месяца до 6 месяцев и более), что реализовалось в появлении изменений в мягких тканях, соответствующих стадиям 2 и 3. То есть, предшествующие хирургические вмешательства в зубо-альвеолярном комплексе и мягких тканях лица (группа 1), а также – применение инъекционных косметологических процедур (группа 2) приводят к возникновению или усугублению проявлений лимфостаза лица.

#### **Ультразвуковое исследование зоны лимфедемы лица**

Эхографические проявления лимфедемы лица разнообразны и характеризуются увеличением толщины мягких тканей (прежде всего – подкожной клетчатки), диффузным или очаговым повышением эхогенности подкожной клетчатки с нарушением послойной дифференцировки, развитием фиброза и фиброзно-жировой трансформацией тканей, расширением лимфатических сосудов в зоне патологического очага, изменением активности микрососудистого кровотока.

Перечисленные признаки могут по-разному проявляться в зависимости от длительности анамнеза лимфедемы и ее стадии. В ходе исследования выявлены определенные параллели между клиническими и эхографическими проявлениями лимфедемы. Показано, что для более поздних стадий лимфедемы характерны местные дегенеративные изменения по типу фиброзно-жировой трансформации тканей и соответствующие нарушения гемо- и лимфодинамики.

В процессе ультразвукового исследования мягких тканей челюстно-лицевой области у большей части пациентов удалось установить факторы, усугубляющие развитие лимфедемы: послеоперационные рубцы у пациентов группы 1, фиброз тканей и наличие гелеом у пациентов группы 2,

воспалительные изменения в регионарных лимфатических узлах у пациентов группы 3.

### **Клиническая оценка реакции тканей в зоне регионарного подкожного введения лекарственного препарата**

Подкожное введение препарата бовгиалуронидаза азоксимер проходило без общесоматических и местных осложнений как во время инъекции, так и после нее. Скорость введения лекарственного препарата варьировала от 0,2 мл/мин до 0,75 мл/мин (средн. =  $0,4 \pm 0,119$  мл/мин).

Во время введения лекарственного препарата все пациенты отмечали незначительное чувство жжения в зоне инъекции, визуально отмечалось постепенное появление гиперемии кожных покровов, что является нормальным проявлением активизации кровотока в микроциркуляторном русле, а также воздействием препарата на ткани (согласно инструкции по применению); в зоне инъекции наблюдалось куполообразное возвышение мягких тканей, что также является нормой, связанной с подкожным введением объема лекарственного препарата, необходимого для создания высокого гидростатического давления в подкожной клетчатке и создания условий для попадания лекарства в лимфатическую систему.

Описанная симптоматика уменьшалась в течение 15 мин после окончания введения препарата; незначительная болезненность при пальпации в зоне введения препарата может продолжаться в течение нескольких часов/дней. Поэтому всем пациентам было рекомендовано смазывать область инъекции гепариновой мазью.

### **Ультразвуковая оценка реакции мягких тканей и микроциркуляторного русла в зоне регионарного подкожного введения препарата**

По мере дозированного введения препарата наблюдалась следующая эхографическая динамика: увеличение толщины подкожной клетчатки с повышением ее эхогенности, активизация кровотока в микроциркуляторном русле кожи и подкожной клетчатки, постепенное расширение лимфатических сосудов в подкожной клетчатке и, по мере расширения лимфатических сосудов, ослабление кровотока.

Средний прирост толщины подкожной клетчатки после введения 1мл препарата составил  $183\% \pm 35\%$ , 2мл =  $215\% \pm 43\%$ , 3мл =  $242\% \pm 41\%$ .

После инъекции 1мл препарата у всех пациентов стали визуализироваться лимфатические сосуды (диаметром от 0,1 до 0,5 мм

(средн. =  $0,224 \pm 0,093$  мм); после введения 2мл прирост ширины лимфатических сосудов составил  $151\% \pm 36\%$ , 3мл =  $199\% \pm 43\%$ .

Через 3-4 минуты после прекращения инъекции толщина подкожной клетчатки постепенно уменьшалась при сохранении диаметра лимфатических сосудов; через 6-8 минут наблюдалось некоторое уменьшение диаметра лимфатических сосудов. Эта динамика соответствует нормальной лимфодренажной активности в зоне регионарного подкожного введения.

Как видно из полученных данных, разброс даже средних значений, касающихся изменения толщины подкожной клетчатки и диаметра лимфатических сосудов достаточно велик. Из этого следует, что ориентироваться на некие средние нормативные значения рискованно из-за разной исходной толщины подкожной клетчатки. Для обеспечения адекватного прироста толщины подкожной клетчатки в зоне регионарной подкожной инъекции необходимо дозированное введение препарата с ультразвуковым мониторингом, который позволяет определить индивидуальную реакцию подкожной клетчатки, микроциркуляторного русла и лимфатических сосудов на введение препарата, с возможной коррекцией объема и скорости введения.

При адекватной реакции тканей в зоне введения лекарственного препарата и нормальной дренажной функции лимфатической системы прирост толщины подкожно-жировой клетчатки не должен превышать 300%: при превышении этого значения может возникнуть сдавление лимфатических сосудов и нарушение лимфодренажной функции с возможным негативным воздействием препарата на ткани.

Кроме того, ультразвуковой мониторинг позволяет точно определить положение кончика иглы, что необходимо для исключения инъекции препарата в соседние ткани (кожу, фасции, мышцы) и предупреждения нежелательных реакций или осложнений.

### **Результаты лимфотропной терапии при лечении пациентов с вторичной лимфедемой челюстно-лицевой области**

Основной задачей лимфотропной терапии пациентов с лимфедемой лица является устранение отека и восстановление структуры тканей на основе восстановления лимфатического дренажа в зоне патологического очага. В зависимости от стадии и длительности существования лимфедемы проводилось от 1 до 4 курсов лимфотропной терапии.

Доказано, что количество курсов лимфотропной терапии лимфедемы лица у пациентов с воспалительными заболеваниями зубо-альвеолярного комплекса в значительной мере зависит от наличия сопутствующих факторов, провоцирующих развитие или усугубляющих течение лимфедемы: предшествующих хирургических вмешательств в челюстно-лицевой области, инъекционных косметологических процедур, воспалительных изменений в регионарных лимфатических узлах одонтогенной этиологии.

При этом, лимфедема лица при воспалительных изменениях в регионарных лимфатических узлах одонтогенной этиологии, является функциональным состоянием, которое связано с нарушением фильтрационной активности лимфатических узлов и не сопровождается анатомическими нарушениями лимфатического аппарата лица, может быть устранена одним курсом лимфотропной терапии.

В противоположность этому, устранение лимфостаза лица, который сочетается с такими сопутствующими факторами как предшествующие хирургические вмешательства в челюстно-лицевой области или инвазивные косметологические процедуры, которые нарушают анатомию мягких тканей лица (и лимфатического аппарата лица, в частности), требует более длительного (до 3-4 курсов) лимфотропного лечения.

### **Выводы**

1. Припухлость мягких тканей лица, сопровождающая острые, подострые и хронические воспалительные процессы в зубоальвеолярном комплексе, может быть обусловлена не только воспалительным отеком, но и вторичной лимфедемой – лимфостазом, связанным с нарушением дренажной функции на уровне лимфатических сосудов или/и лимфатических узлов.

2. Основными клиническими признаками вторичной лимфедемы челюстно-лицевой области являются: наличие локальной/распространенной припухлости и уплотнения мягких тканей без характерных местных признаков воспаления, чувство тяжести в мягких тканях лица, скованность мимических и жевательных мышц. Основными ультразвуковыми признаками лимфедемы являются: местное увеличение толщины мягких тканей, повышение эхогенности клетчатки, нарушение послойной дифференцировки тканей, расширение лимфатических сосудов, наличие избыточного фиброза.

3. Ультразвуковое исследование позволило выявить характерные эхографические проявления клинических стадий лимфедемы в соответствии с общепринятой клинической классификацией лимфедемы лица и шеи (MDACC HNL Scale, 2017):

- 0 стадия (латентная): одинаковая толщина тканей в зоне лимфедемы и с контралатеральной здоровой стороны, четкая послойная дифференцировка тканей, очаговое повышение эхогенности клетчатки вокруг волокон соединительнотканной стромы; расширение лимфатических сосудов; усиление микроциркуляции;

- I стадия: увеличение толщины клетчатки в зоне патологического очага, повышение эхогенности клетчатки, нарушение четкости послойной дифференцировки тканей, наличие расширенных лимфатических сосудов, усиление микроциркуляции;

- II стадия: увеличение толщины мягких тканей в зоне патологического очага, повышение эхогенности тканей, нарушение четкости послойной дифференцировки тканей, наличие расширенных лимфатических сосудов, обеднение микроциркуляции в зоне патологического очага и усиление микроциркуляции по периферии патологического очага;

- III стадия: увеличение толщины мягких тканей в зоне патологического очага, неоднородное повышение эхогенности тканей с гиперэхогенными линейными включениями (эхопризнаки дегенеративных изменений по типу фиброзно-жировой трансформации), нарушение четкости дифференцировки тканей на слои, наличие расширенных лимфатических сосудов, обеднение микроциркуляции.

4. Регионарное подкожное введение препарата субмастоидальным доступом - на уровне верхней трети грудино-ключично-сосцевидной мышцы - является эффективным для активизации лимфодинамики в мягких тканях челюстно-лицевой области.

5. Ультразвуковой мониторинг позволил выявить этапность местной реакции мягких тканей при регионарном подкожном введении препарата: происходит локальное повышение эхогенности и увеличение толщины подкожной клетчатки и последовательная активизация микрососудистого русла (вначале – увеличение количества визуализируемых кровеносных сосудов, затем – расширение лимфатических сосудов), после чего – по мере активизации лимфодинамики и реализации лимфодренажной функции – происходит постепенное уменьшение толщины подкожной клетчатки с нормализацией ее эхогенности, уменьшение количества визуализируемых кровеносных сосудов, сужение и уменьшение количества визуализируемых лимфатических сосудов.

6. Лимфотропная терапия у всех пациентов с лимфедемой челюстно-лицевой области способствовала нивелированию клинической

симптоматики (уменьшению припухлости мягких тканей лица, нормализации мимических движений, исчезновению чувства скованности и тяжести в мягких тканях лица, нормализации размера и исчезновению болезненности при пальпации регионарных лимфатических узлов), что объективно подтверждалось ультразвуковыми данными (уменьшением толщины и нормализацией эхогенности подкожной клетчатки, улучшением послойной дифференцировки тканей, восстановлением микроциркуляторного русла и нормализацией состояния регионарных лимфатических узлов).

7. Наиболее эффективной лимфотропная терапия оказалась в группе пациентов с нарушением лимфодренажа при воспалительной реакции лимфатических узлов одонтогенной этиологии (группа 3 – у 100% пациентов лимфедему удалось купировать после 1 курса лечения). Сочетание воспалительных процессов в зубоальвеолярном комплексе с предшествующими вмешательствами на мягких тканях лица потребовало увеличения количества курсов лимфотропной терапии:

- у пациентов группы 2 (сочетание с инъекционными косметологическими процедурами) лимфедема лица была устранена после 1-го курса лишь у 58,8% пациентов; 35,3% пациентов потребовалось проведение 2-х курсов лимфотропной терапии и 5,9% пациентов – 3-х курсов ЛТТ;

- у пациентов группы 1 (сочетание с хирургическими вмешательствами на мягких тканях лица по поводу осложнений одонтогенных воспалительных процессов) лимфедема лица была устранена после 1-го курса у 25% пациентов; у 56,2% пациентов потребовалось проведение 2-х курсов лечения, у 12,5% пациентов – 3-х курсов, у 6,3% пациентов – 4-х курсов.

8. Лимфотропная терапия с использованием препарата бовгиалуронидаза азоксимер с введением разведенного препарата в подкожную клетчатку субмастоидальной области является эффективным методом лечения пациентов с вторичной лимфедемой челюстно-лицевой области. У всех пациентов с 0-II стадией лимфедемы наблюдалась полная нормализация клинической и ультразвуковой симптоматики. У всех пациентов с III стадией лимфедемы наблюдалось улучшение клинической и ультразвуковой симптоматики.

9. Методология проведения лимфотропной терапии при лечении пациентов с лимфедемой челюстно-лицевой области включает:

- клиническую и ультразвуковую оценку состояния мягких тканей в зоне лимфедемы

- ультразвуковую оценку состояния мягких тканей в предполагаемой зоне регионарной подкожной инъекции
- разработку персонифицированной схемы лимфотропной терапии с учетом анамнеза и состояния мягких тканей в зонах лимфедемы и регионарной подкожной инъекции
- разведение препарата бовгиалуронидаза азоксимер с учетом разработанной персонифицированной схемы лечения
- ультразвуковой мониторинг местной реакции мягких тканей в зоне регионарной подкожной инъекции
- этапность введения лекарственного препарата (количество курсов лимфотропной терапии) в зависимости от клинического эффекта и состояния пациента.

### **Практические рекомендации**

1. При обследовании пациентов с наличием припухлости («отека») мягких тканей лица необходимо проведение тщательного обследования, включающего выяснение жалоб и анамнеза заболевания/состояния, внешний осмотр и оценку стоматологического статуса, рентгенологическое исследование зубочелюстной системы, а также – ультразвуковое исследование мягких тканей лица.
2. Для ультразвукового исследования пациентов с лимфедемой лица рекомендуется использовать оборудование с линейными датчиками не менее 13 МГц для визуализации всех слоев тканей и до 22 МГц для визуализации кожи и подкожной клетчатки и контроля регионарного подкожного введения препарата.
3. В качестве базового средства для лимфотропной терапии пациентов с лимфедемой лица рекомендуется использовать препарат бовгиалуронидаза азоксимер с введением разведенного препарата в подкожную клетчатку субмастоидальной области.
4. Минимальный объем разведения препарата бовгиалуронидаза азоксимер для регионарного подкожного введения должен составлять 1,5 мл для одной стороны.
5. Адекватным при проведении лимфотропной терапии лимфедемы челюстно-лицевой области является субмастоидальный доступ.
6. При подтверждении одонтогенной этиологии лимфедемы челюстно-лицевой области необходимо провести адекватную санацию рта.

7. Пациентам с воспалительными заболеваниями лимфатических узлов помимо лимфотропной терапии необходимо назначать антибактериальную и противовоспалительную терапию.

8. Первое регионарное подкожное введение лекарственного препарата необходимо проводить под ультразвуковым мониторингом для оценки индивидуальной реакции мягких тканей и микроциркуляторного русла в зоне введения препарата.

### **Список научных публикаций по теме диссертации**

1. Иванова А.А. Лимфедема челюстно-лицевой области: клинико-эхографические сопоставления /О.В. Возгомент, А.Г. Надточий, В.А. Сёмкин, А.А. Иванова и др. // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2023. – № 2 – С. 54-58.
2. Иванова А.А. Клиническая картина и ультразвуковые проявления вторичной лимфедемы челюстно-лицевой области / В.А. Сёмкин, А.Г. Надточий, О.В. Возгомент, А.А. Иванова // Стоматология. – 2022. - №1. – С.7-12.
3. Иванова А.А. Лимфотропная терапия при лечении пациентов с вторичной лимфедемой челюстно-лицевой области / В.А. Сёмкин, А.Г. Надточий, О.В. Возгомент, А.А. Иванова // Стоматология. – 2022. – №4. – С.47-52.
4. Иванова А.А. Эффективность применения лимфотропной терапии при лечении пациентов с вторичной лимфедемой челюстно-лицевой области / О.В. Возгомент, А.Г. Надточий, В.А. Сёмкин, А.А. Иванова // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2021. – № 3 – С. 21-30.
5. Иванова А.А. Лимфедема головы и шеи. Обзор литературы / В.А. Сёмкин, А.Г. Надточий, О.В. Возгомент, А.А. Иванова // Стоматология. – 2021. – №3 – С. 103-108.
6. Иванова А.А. Лимфотропная терапия при лечении пациентов с вторичной лимфедемой челюстно-лицевой области /В.А. Сёмкин, А.Г. Надточий, О.В. Возгомент, А.А. Иванова // «Актуальные вопросы стоматологии»: сб. материалов XI Приволжского стоматологического форума (Уфа, 28-29 октября 2021 г.). – Уфа, 2021. – С.513-518.
7. Иванова А.А. Лимфатическая терапия и ее значение в комплексном лечении больных / В.А. Сёмкин, А.Г. Надточий, О.В. Возгомент, А.А. Иванова // Стоматология. – 2020. - №5. – С.116-121.



8. Пат. 2737500 Российская Федерация А 61 В 8/00. Способ оценки эффективности проведения лимфотропной терапии в челюстно-лицевой области / Возгомент О.В., Надточий А. Г., Сёмкин В. А., Иванова А.А. – патентообладатель ФГБУ «ЦНИИСиЧЛХ» Минздрава России. - № 2020107560; заявл. 19.02.2020; опубл. 01.12.2020, Бюл. - № 34.
9. Пат. 2759238 Российская Федерация А 61 В 8/00. Способ оценки реакции тканей и микрососудистого русла на введение лекарственного средства при проведении лимфотропной терапии под контролем ультразвукового метода / Возгомент О.В., Надточий А. Г., Сёмкин В. А., Иванова А.А. и др. – патентообладатель ФГБУ «ЦНИИСиЧЛХ» Минздрава России. - № 2020139374; заявл. 01.12.2020; опубл. 11.11.2021, Бюл. - № 32.
10. Пат. 2776040 Российская Федерация А 61 В 8/08. Способ дифференциальной диагностики различных стадий лимфедемы челюстно-лицевой области с использованием ультразвукового метода / Возгомент О.В., Надточий А. Г., Сёмкин В. А., Иванова А.А. и др. – патентообладатель ФГБУ «ЦНИИСиЧЛХ» Минздрава России. - № 2021123179; заявл. 03.08.2021; опубл. 12.07.2022, Бюл. - № 20.