

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
«ЦЕНТРАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
СТОМАТОЛОГИИ И ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ХИРУРГИИ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

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

Диссертация

на соискание учёной степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Сёмкин Василий Александрович

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Возгомент Ольга Викторовна

Москва – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	13
1.1. Вопросы физиологии и патофизиологии лимфатической системы.....	13
1.2. Вопросы этиологии и патогенеза лимфедемы.....	20
1.3. Классификации лимфедемы.....	25
1.4. Методы обследования пациентов с лимфедемой челюстно-лицевой области.....	27
1.5. Методы лечения пациентов с лимфедемой челюстно-лицевой области.....	30
1.6. Патогенетическое обоснование лимфотропной терапии лимфедемы челюстно-лицевой области.....	34
1.7. Обоснование использования препарата бовгиалуронидаза азоксимер (Лонгидаза) в лечении пациентов с лимфедемой челюстно-лицевой области...	37
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	40
2.1. Клинический материал.....	40
2.2. Методы исследования.....	42
2.2.1. Клинические методы исследования.....	42
2.2.2. Рентгенологические методы исследования.....	43
2.2.3 Ультразвуковое исследование мягких тканей челюстно-лицевой области.....	43
2.2.4. Клиническая и ультразвуковая оценка реакции тканей и микроциркуляторного русла в зоне введения лекарственного препарата.....	48
2.2.5. Фотографический метод обследования пациентов.....	49
2.2.6. Методика лимфотропной терапии пациентов с лимфедемой челюстно-лицевой области.....	50
2.2.7. Оценка эффективности проведенного лечения.....	53
2.2.8. Статистическая обработка результатов исследования.....	54
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.....	56

3.1. Результаты клинико-рентгенологического исследования зубоальвеолярного комплекса.....	56
3.2. Результаты клинического изучения зоны лимфедемы.....	57
3.3. Результаты ультразвукового исследования зоны лимфедемы лица.....	62
3.4. Клиническая оценка реакции тканей в зоне регионарного подкожного введения лекарственного препарата.....	73
3.5. Ультразвуковая оценка реакции мягких тканей и микроциркуляторного русла в зоне регионарного подкожного введения лекарственного препарата...	75
3.6. Результаты лимфотропной терапии при лечении пациентов с вторичной лимфедемой челюстно-лицевой области.....	80
Клинический пример 1.....	100
Клинический пример 2.....	108
Клинический пример 3.....	115
Клинический пример 4.....	121
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	126
ВЫВОДЫ.....	134
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	138
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	139
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	140
ПРИЛОЖЕНИЕ	161

ВВЕДЕНИЕ

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 прогрессивному увеличению размеров пораженного органа из-за скопления жидкости с высоким содержанием белка в интерстициальном пространстве (преимущественно в подкожно-жировой 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 [12, 30, 99].

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 [99, 100, 141, 162].

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 (completedecongestivetherapy). Она включает лечебную физкультуру, компрессионную терапию, мануальный лимфодренаж и уход за кожей [99]. Такой подход, включая общую и местную лекарственную терапию, может быть реализован и у пациентов, перенесших реконструктивные или пластические операции в челюстно-лицевой области [50, 106]. Однако возможность длительного или систематического применения компрессионной терапии (тейпирования) в челюстно-лицевой области 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 [101, 114, 139].

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 [29, 58].

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 [7, 34, 35, 37, 60]. 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 апробировано как компонент комплексного лечения заболеваний пародонта, красного плоского лишая полости рта, при лечении воспалительных заболеваний слюнных желез [16, 17, 87]. Впечатляющие результаты получены при лечении инфекционно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области, а также – при комплексной профилактике развития травматического остеомиелита при открытых переломах нижней челюсти [27, 46, 47, 84, 95, 96, 97].

Частота встречаемости общих осложнений при проведении лимфотропной терапии в специальной литературе не обсуждается, однако следует отметить, что регионарное подкожное введение лекарственных веществ позволяет создать необходимую терапевтическую концентрацию в лимфатическом регионе при уменьшении общего количества вводимого препарата в 2-3 раза [95, 96, 97].

Местные осложнения в виде появления боли, отека, инфильтрата и гиперемии в месте введения лекарственных веществ, сохраняющиеся в течение суток, встречаются, по опыту лечения гнойных ран различной локализации, в 1.59% случаев [67].

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

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 персонафицировать 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».

Публикации

По теме диссертации опубликовано 7 научных работ, из них – 6 научные статьи в журналах, рекомендованных ВАК РФ. Получено 3 патента на изобретение.

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, сформулированы 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.

Объем и структура диссертации

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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Вопросы физиологии и патофизиологии лимфатической системы

Лимфатическая система является одной из важнейших, но малоизученных и недооцененных систем организма человека, что объясняется ее большим анатомическим разнообразием, многообразием функций, а также – трудностями ее изучения [2, 150, 151, 152, 153, 154]. Она представляет собой обширную сосудистую сеть, образованную прелимфатическим звеном (представляет собой тканевые щели в интерстиции), лимфатическими прекапиллярами, капиллярами, сосудами, стволами, протоками и лимфоузлами [30, 60, 77, 145, 189].

Лимфатическая система выполняет множество различных функций: дренажную, транспортную, барьерно-фильтрационную, гемо- и иммунопозитивную, метаболическую, резервуарную и др. [2, 4, 22, 30].

Лимфатическая система любого органа является его структурной единицей, обеспечивающей гармонию микроциркуляторного русла и окологлобального пространства [60]. Будучи связующей для всех жидкостей организма, она участвует в развитии всех патологических процессов. Нарушения в лимфатической системе и недостаточность ее функционирования влияют на возникновение, развитие и исход различных заболеваний и прежде всего - воспалительных [7, 12, 73].

В норме из артериальной части капилляра жидкость, питательные вещества и кислород попадают в межклеточное пространство и через него взаимодействуют с клетками. После реализации обменных процессов примерно 90% жидкости, находящейся в межклеточном пространстве, всасывается венозной частью капилляра, а остальные 10% поступают в лимфу [93].

Известно, что резорбция веществ с молекулярным весом свыше 20000 дальтон, а также крупномолекулярных частиц, бактерий, фрагментов разрушенных клеток, происходит исключительно в лимфатические капиллярные структуры. Далее с током лимфы все эти вещества попадают в венозное русло.

Следовательно, лимфатическая система является ареной воспалительных и сложнейших иммунологических реакций [4].

Одной из ключевых ролей лимфатической системы является поддержание гомеостаза интерстиция благодаря удалению белков (возвращение белков в кровеносное русло из межклеточного пространства) и продуктов клеточного распада вместе с жидкостью, накопившейся в межклеточной среде [4, 34, 36, 45].

Одним из механизмов, обеспечивающих движение жидкости в интерстициальном пространстве, считается способность содержащихся в нем мукополисахаридов присоединять и отдавать молекулы воды. Основным глюкозаминогликаном соединительной ткани является гиалуроновая кислота, которая имеет очень высокую молекулярную массу. Водные растворы гиалуроновой кислоты характеризуются высокой вязкостью и обладают большим удельным объемом. К примеру, одна молекула гиалуроновой кислоты способна удерживать до 500 молекул воды. Эта закономерность открывает одну из возможностей регуляции состояния интерстициального транспорта. Развивая серию исследований ряда авторов по изучению действия гиалуронидазы на транспорт воды в интерстициальном пространстве, L. Szlavay и соавт. (1980) обнаружили, что, вводя ее в ткань и изменяя таким путем состояние интерстициального геля, можно усиливать транспорт воды в интерстициальном пространстве [30, 32, 33, 35].

Интерстициальная жидкость становится лимфой, только попадая в лимфатические капилляры. Лимфатические капилляры образуют начальное звено («корни») лимфатической системы. Они составляют сети, трехмерные (объемные) и двухмерные (плоскостные), в зависимости от анатомии органа. В местах соединения капилляров образуются расширения (лакуны). Это способствует выполнению лимфокапиллярной сетью депонирующей функции [30, 31, 32].

Лимфатические капилляры имеют слепое начало, их стенка построена из одного слоя эндотелиальных клеток, которые частично накладываются друг на друга, формируя входные клапаны. Плотных соединений между эндотелиальными клетками нет. Считается характерным почти полное отсутствие

под эндотелием лимфатических капилляров базальной мембраны. Полагают, что базальная мембрана имеется в виде пластинки, перфорированной крупными отверстиями [23, 28, 30]. Характерной особенностью лимфатических капилляров является наличие специализированных структур, осуществляющих привязывание капилляров к прилежащей соединительной ткани. Это так называемые «якорные» или «стропные» филаменты, которые представляют собой соединительнотканые волокна, которые с одной стороны вплетаются в базальную поверхность эндотелиальных клеток, а с другой в эластические волокна окружающей соединительной ткани. Описанные структуры имеют важное функциональное значение, поскольку соединительнотканые волокна и поддерживающие филаменты создают каркас, направляющий интерстициальную жидкость в лимфатические капилляры, тем самым способствуя превращению ее в лимфу. Эластичность окружающей соединительной ткани способствует тому, что любые движения приводят к компрессии лимфатических капилляров и перемещению лимфы в преколлекторы [30, 31, 32,33, 65].

Давление интерстициальной жидкости в коже здорового человека в норме составляет $6,3 \pm 6,9$ мм рт. ст., а средние значения эндолимфатического давления в поверхностной лимфатической сети кожи – $5,15 \pm 7,0$ мм рт. ст. этот градиент давления и обеспечивает направленное перемещение жидкости из интерстиция в лимфатические капилляры [102].

При накоплении интерстициальной жидкости возрастает ее давление и увеличивается объем тканей, при этом поддерживающие филаменты натягиваются, открывая входные клапаны. Поскольку давление интерстициальной жидкости оказывается выше, чем давление в лимфатическом капилляре, интерстициальная жидкость вместе с клетками крови, вышедшими из микроциркуляторного русла, по прелимфатическим каналам направляется в лимфатические капилляры. Это движение происходит до тех пор, пока лимфатический капилляр не заполнится. При этом капилляр расширяется, давление в нем возрастает и в тот момент, когда оно превышает давление интерстициальной жидкости, стропные элементы ослабевают и входные ворота

закрываются, лимфа проталкивается в коллекторные сосуды, которые снабжены клапанами, открывающимися в центральном направлении [32, 35, 51, 70].

Закон перемещения жидкости через мембрану кровеносных капилляров под действием гидростатического и коллоидно-осмотического давления, который определяется давлением в кровеносных капиллярах, давлением в интерстициальной жидкости, коллоидно-осмотическим давлением плазмы крови и коллоидно-осмотическим давлением интерстициальной жидкости, был установлен Старлингом. Однако, математическое выражение этого закона «формула Старлинга» была введена только полвека спустя другими авторами [35].

В норме объем ультрафильтрата определяет скорость лимфотока и представляет собой жидкостную нагрузку на лимфатические сосуды, что обеспечивает равновесие обмена жидкости в интерстициальном пространстве [30, 31].

Высокое давление в капиллярах и венах и его неблагоприятное влияние на микроциркуляцию нивелируются сосудистыми реакциями, пассивными и активными механизмами, направленными на предупреждение отеков [30, 31].

Согласно классическим представлениям, основными силами, обеспечивающими транспорт лимфы от капилляров до грудного протока, считалось собственное давление новообразованной лимфы и ряд внемлимфатических факторов, сдавливающих лимфатические сосуды снаружи. К последним относят сокращение скелетных мышц, движение диафрагмы, присасывающее действие крупных вен и пульсацию артерий. Сокращениям самих лимфатических сосудов не придавалось существенного значения. Лимфатические сосуды рассматривались как пассивные трубки, пропускающие лимфу в центральном направлении [70].

О возможной роли сократительной деятельности самих лимфатических сосудов, точнее их клапанных сегментов – лимфангионов – имелись лишь гипотетические представления, предположенные Horstmann E. (1952) и Mislin H.

(1961). Однако впервые биопотенциалы миоцитов лимфатических сосудов были зарегистрированы Н. Mislin в 1967 г. [89].

В последние десятилетия сформировалась новая теория, согласно которой транспорт лимфы обеспечивается сократительной деятельностью лимфангионов. Миоциты лимфангионов изучены в норме и при некоторых заболеваниях, в частности на различных стадиях лимфедемы нижних конечностей у человека [8, 65, 70].

Лимфангион – это межклапанный сегмент лимфатического сосуда, являющийся морфофункциональной единицей лимфатического русла: периферический клапан принадлежит этому лимфангиону, а центральный клапан – следующему [66]. В стенке лимфангиона выделяют внутреннюю оболочку, образованную эндотелиоцитами, среднюю оболочку, состоящую из миоцитов, эластических и коллагеновых волокон, и наружную оболочку – адвентицию. Клапан лимфангиона, как правило, двустворчатый. Важная роль в строении лимфангиона принадлежит соединительнотканному каркасу его стенки – коллагеновым и эластическим волокнам, степень выраженности которых коррелирует с количеством миоцитов. Огромное значение в функционировании лимфангиона имеют миоциты. К настоящему времени известно, что миоциты лимфатических сосудов содержат как гладкомышечные, так и поперечно-полосатые сократительные и регуляторные филаменты [9]. В основе объединения миоцитов в функциональный синтиций лежат пучково-сетчатый принцип их организации и миомиоцитарные контакты. В каждом слое мышечной манжетки миоциты объединяются в пучки. Миоциты идущих рядом пучков переходят из одного пучка в другой, а также из одного слоя в соседний. Сокращаясь, лимфангион выдавливает лимфу в соседний центральный лимфангион и тем самым обеспечивает лимфоотток [31, 32, 33, 66].

Внутренний механизм, обеспечивающий транспорт лимфы, представляет собой координированные сокращения отдельных сегментов лимфатических сосудов, локализованных в их стенке – лимфангионов, которые вызываются пейсмекерной активностью клеток. Вопрос о природе спонтанной активности

лимфатических сосудов до сих пор является открытым. В настоящее время доминирует представление о миогенной природе автоматии [14, 60].

Установлено, что автоматия является ауторегуляторным миогенным механизмом, который реализуется за счет активации растяжением механочувствительных ионных каналов на мембране миоцитов лимфангионов. В последние годы высказывается предположение о том, что роль водителей ритма (пейсмекеров) выполняют интерстициальные клетки, расположенные между эндотелием и гладкомышечными клетками. Пейсмекеры дифференцируются из фибробластов в составе мышечных пучков в соответствии с особенностями строения мышечной системы лимфангиона. Сокращение лимфангиона создает локальный положительный градиент давления, приводящий к перемещению его содержимого в проксимальном направлении. Соседние лимфангионы обычно работают в противофазе, создавая прерывистый поток лимфы. В экспериментах с разделением последовательных лимфангионов установлено, что каждый из них имеет собственный водитель ритма, определяющий параметры сократительной активности. Активная сократительная деятельность цепочки лимфангионов происходит против градиента давления или при осевом градиенте не более 3–5 см вод. ст., дальнейшее повышение градиента и потока лимфы полностью угнетает фазную активность [89].

Исследования морфологических особенностей сократительного аппарата лимфатических сосудов крайне немногочисленны. Лимфатическим сосудам свойственны две формы сократительной активности: фазные ритмические сокращения и тоническое напряжение. Фазные сокращения являются основой пропульсивной функции лимфангиона и представляют собой регулярные, быстрые сокращения гладкомышечных клеток с последующим быстрым расслаблением. Существует представление, что такой вид сокращений лимфангиона обусловлен синхронным возбуждением части гладкомышечных клеток, относящихся к фазному пулу. Фазные активности соседних лимфангионов хорошо скоординированы, и обычно волна сокращения распространяется от дистального лимфангиона к проксимальному, хотя в ряде случаев отмечено ее

ретроградное движение. Тонические сокращения миоцитов лимфангионов представляют собой значительно более медленные движения сосудистой стенки, посредством которых может изменяться гидродинамическое сопротивление, емкостная функция лимфатических сосудов и, в конечном счете, лимфоток в данном участке лимфатического русла. Тонус лимфатических сосудов модулируется действием внутрисосудистого давления и скоростью потока лимфы, а также влиянием нервных и гуморальных факторов [14, 89].

В физиологических условиях ведущим фактором, вызывающим сокращение лимфангионов, является увеличение трансмурального давления, главным образом, при растяжении стенки лимфангиона при его заполнении. Обнаружено, что трансмуральное давление в большей степени, чем растяжение, активирует моторику лимфангиона, поскольку при нулевом внутрисосудистом давлении продольное растяжение не вызывало появления фазной активности. Изучение механизма стимулирующего влияния механического воздействия показало, что растяжение сосуда вызывает инактивацию калиевых каналов и преобладание входящего кальциевого тока, что вызывает возбуждение клеток. Этот механизм является ауторегуляторным, поскольку спонтанная сократительная активность проявляется в деэндотелизированных лимфангионах, а также при перфузии лимфангиона тетродотоксином, блокатором быстрых натриевых каналов нервных волокон [31, 66, 89].

Несмотря на то, что лимфатические сосуды обладают автоматией, параметры их сократительной активности подвержены модуляции при выделении различных медиаторов в окончаниях эфферентных нервных волокон. В лимфатических сосудах плотность иннервации в целом меньше, чем в кровеносных сосудах, и неравномерна на протяжении лимфангиона. Максимальная степень иннервации обнаруживается в клапанном валике и в мышечной манжетке, наиболее слабо иннервирована область клапанного синуса. Эфферентная иннервация лимфатических сосудов является смешанной и осуществляется адренэргическими, холинэргическими и пуринаэргическими волокнами [66, 89].

Доказано, что степень развития заболевания, возникновение лимфатического отека зависят не от ослабления внемлимфатических сил и факторов лимфотока в соответствии с классической схемой, а в значительной степени определяются поражением миоцитов стенки лимфангиона. Результаты морфологических исследований преобразований миоцитов лимфангиона на разных стадиях лимфедемы нижних конечностей человека легли в основу новых взглядов на патогенез, а также разработку новых методов диагностики и лечения этого заболевания [30, 31, 33, 89].

1.2. Вопросы этиологии и патогенеза лимфедемы

Лимфедема (lymphoedema от лат.: *lymph*a – чистая вода; *oedema* – отек) – это патологическое состояние лимфатической системы, приводящее к стойкому и прогрессирующему увеличению размеров пораженного органа за счет скопления жидкости с высоким содержанием белка в интерстициальном пространстве, преимущественно в подкожно-жировой клетчатке, вследствие нарушения транспорта лимфы по лимфатическим сосудам [12, 30, 99].

В традиционных представлениях патогенез лимфедемы сводится к следующему: нарушения лимфодинамики врожденного или приобретенного характера приводит к потере нормальной транспортной способности лимфатических сосудов. В связи с этим происходит накопление в межклеточной ткани кислых и нейтральных мукополисахаридов, патологических белков парапротеинов, что в свою очередь вызывает нарушение лимфообразования, переполнение межклеточного вещества тканей белком. Все это способствует нарушению окислительно-восстановительных процессов в тканях. При высокобелковых отеках, если они сохраняются дольше нескольких недель, избыточный белок сам действует как возбудитель хронического воспаления, которое приводит к избыточному фиброзу. При этом разрушаются и повреждаются мелкие кровеносные сосуды, что приводит к обострению отека и проникновению компонентов крови в ткани. Появляющийся при этом фибрин

обтурирует тканевые каналы и лимфатические сосуды. Фиброз затрудняет циркуляцию жидкости и белка через ткани и способен сдавить или даже перекрыть лимфатические сосуды. Стойкая функциональная недостаточность лимфатической системы приводит к механической недостаточности лимфообращения и развитию лимфедемы. В финале процесса развивается резко выраженный фиброз кожи, подкожной клетчатки, фасции. Возникает замкнутый круг, который приводит к прогрессированию процесса [30, 89, 148, 176].

Исследования в области восстановления тканей на клеточном и молекулярном уровнях позволили лучше понять основные механизмы развития лимфедемы, в частности роль лимфатического застоя. Исследования проводились как на мышах, так и на людях, имеющих нарушение лимфодренажа в каком-либо регионе. В ходе исследований было выявлено несколько ключевых патобиологических процессов, которые могут способствовать развитию и прогрессированию лимфедемы, включая воспаление, фиброз, лимфангиогенез и отложение жировой ткани [112, 116].

Стаз лимфатической жидкости приводит к резкому увеличению числа смешанных воспалительных клеток во всех слоях пораженных тканей. У мышей в зоне лимфедемы наблюдается значительное увеличение количество Т-хелперов, Т-регуляторных, дендритных клеток, а также нейтрофилов и макрофагов [166]. У людей в верхней конечности с лимфостазом наблюдается статистически значимое увеличение числа клеток CD4+ по сравнению со здоровой верхней конечностью. Кроме того, количество CD4+-клеток коррелирует с тяжестью лимфедемы [104]. Увеличение клеток CD4+ заметно усиливает патологические изменения, связанные с лимфедемой, включая воспаление, фиброз и отложение жира [188]. Также при стазе лимфатической жидкости значимо увеличена экспрессия цитокинов Th2 [104, 163].

Стаз лимфатической жидкости у мышей приводит к повышенной экспрессии пролимфангиогенных цитокинов (VEGF-A, VEGF-C и фактора роста гепатоцитов), а также к повышенной экспрессии антилимфангиогенных цитокинов (трансформирующий фактор роста-b1 [TGF-b1]), эндостатин и

интерферон-с). Эти результаты подтверждают, что застой лимфатической жидкости является движущей силой экспрессии цитокинов и активатором как про-, так и антилимфангиогенных цитокинов, которые, в свою очередь, регулируют лимфангиогенез. Следовательно, лимфатическая регенерация, по-видимому, зависит от тонкого баланса между про- и антилимфангиогенными молекулярными сигналами после застоя лимфатической жидкости или лимфатического повреждения [136].

Отложение жира – определяющая характеристика поздней стадии лимфедемы [144]. Появляются новые данные, свидетельствующие о том, что Prosperohomeobox 1 (Prox1) играет важную роль в развитии эндотелиальных клеток лимфатических сосудов и может быть связующим звеном между функцией лимфатической системы и отложением жировой ткани [137]. Другое исследование на мышах показало, что застой лимфатической жидкости приводил к увеличению числа адипоцитов и статистически значимому распределению подкожного жира, воспалению (например, выраженной инфильтрации мононуклеарных клеток и увеличению числа моноцитов / макрофагов) и фиброзу в подкожно-жировой клетчатке [172]. Макрофаги продуцируют множественные провоспалительные и прокоагулянтные хемокины в жировой ткани. В условиях лимфатического застоя и повреждения тканей эти хемокины могут играть существенную роль в дифференциации популяций локальных мезенхимальных стволовых клеток в фибробласты и адипоциты [142, 184].

Патологический процесс при лимфедеме начинается незаметно с повышения эндолимфатического давления. При первичной лимфедеме этому способствует возникшее несоответствие между малым объемом лимфатического русла (врожденная аплазия или гипоплазия лимфатических сосудов) и возросшим уровнем лимфообразования. При вторичной лимфедеме эндолимфатическое давление увеличивается из-за обструкции лимфатических сосудов или узлов, вызванной травмой, воспалением, радиацией, опухолевыми клетками и другим [89].

Постоянный рост эндолимфатического давления приводит к более значительному, чем в норме, растяжению гладкомышечных клеток каждого лимфангиона и, соответственно, к более выраженной деполяризации их мембран (Лобов Г.И., 1987) [42].

В ответ на повышение эндолимфатического давления возрастают частота и амплитуда сокращений лимфангиона, постепенно развивается гипертрофия мышечного слоя лимфангиона. Вследствие дисбаланса регуляторных механизмов повышается тонус сосуда, развивается его спазм. В результате активный транспорт лимфы и пропускная способность снижаются, что в свою очередь, повышает тканевое и эндолимфатическое давление [25, 30].

Стадия гиперреактивности – это первая стадия функциональных нарушений, пограничная между патологическими и адаптивными изменениями моторики [89].

Дальнейшее длительное повышение эндолимфатического давления и перерастяжение гладкомышечных структур лимфангиона приводит к снижению силы сокращения и уменьшению их частоты. Когда резервные возможности лимфатических микронасосов исчерпываются, устойчиво повышается эндолимфатическое, а затем и тканевое давление – возникает динамическая недостаточность лимфообращения [14, 24, 30].

Наступление стадии гипореактивности определяет снижение параметров функционирования саморегуляторного механизма, обуславливающего частоту и амплитуду автоматических сокращений, в сочетании с уменьшением реактивности к сигналам второго и третьего уровней регуляции. На данной стадии выявляются начальные ультраструктурные и структурные изменения: в миоцитах отмечается скопление глыбок гликогена; разрушаются нексусы. Появляется мягкий, проходящий после отдыха отек. Однако данная стадия является обратимой, так как на этой стадии стимулирующими воздействиями можно вызвать или синхронизировать фазную сократительную активность, увеличить ее частоту и амплитуду. Именно на этом этапе коррекция возникших

отклонений может быть наиболее эффективной для профилактики развертывания полной клинической картины заболевания [14, 24, 30].

Второй этап характеризуется значительными функциональными и структурными изменениями сократительного аппарата лимфатических сосудов, утратой его фазной сократительной активности и насосной функции, которые не появляются при воздействии стимуляторов, но тонические реакции на них еще сохраняются. Гистологически выявляются: дезорганизация миоцитов, разобщение их пучками коллагеновых волокон; изменение ориентации клеток, дальнейшее разрушение межклеточных контактов. Отек становится постоянным, плотным [14, 24, 30].

Третий этап – этап глубоких структурно-функциональных повреждений лимфангиона характеризуется полным разрушением структуры и функции его сократительного аппарата. Отсутствуют все формы сократительной активности и ответы на раздражитель любой природы и силы. Развивается склероз сосудов и окружающих тканей. Отек становится постоянным, плотным; его размеры и уровень увеличиваются. На лимфограмме выявляются сосуды в форме трубы, уменьшается их диаметр. В данном случае возможно только хирургическое лечение [14, 24, 30].

Развитие функциональных и структурных изменений сократительного аппарата лимфангионов провоцируется и усугубляется действием факторов, способствующих отеку. К ним относится гипоксия, которая развивается при лимфэдеме вследствие нарушения микроциркуляции и оказывает прямое угнетающее действие на функциональные свойства лимфангионов; медиаторы воспаления (гистамин, серотонин), которые непосредственно влияют на моторику лимфангионов, увеличивают дисбаланс регуляторных механизмов; при вторичной лимфэдеме развиваются склероз и облитерация сосудов, фибросклероз лимфатических узлов, происходит облитерация путей лимфооттока и возникает отек [89].

1.3. Классификации лимфедемы

Одной из первых классификаций лимфедемы является созданная, в 1934 году этиологическая классификация Е. Allen. Согласно данной классификации лимфедема может быть первичной, возникающей в результате врожденной недостаточности лимфатических сосудов и/или узлов, и вторичной, возникающей в результате лимфатической обструкции или разрушения лимфатических сосудов и узлов после травмы, при метастатическом поражении лимфатических узлов, лучевом повреждении лимфатических сосудов и узлов, филяриозе, инфекции и воспалении, часто в результате комбинированного лечения онкологических больных. Автор отмечал, что первичная лимфедема в зависимости от времени начальных клинических проявлений подразделяется на три подгруппы: *lymphedemacongenital* (врожденная лимфедема, до 1 года), *lymphedema praesox* (лимфедема с ранними проявлениями, от 1 до 35 лет) и *lymphedema tarda* (лимфедема с поздними проявлениями, после 35 лет) [30].

Т.В. Савченко выделяет 4 стадии лимфедемы в зависимости от ее клинического течения, размера, динамики и уровня отека: 1 степень – интермиттирующий отек, 2 степень – постоянный отек, 3 степень – появление фиброзно-склеротических изменений, 4 степень – слоновость [76].

В 2013 году международным сообществом была принята классификация ISLC-2013 (International Society of Lymphology Classification), основанная на классификации Földi (2006), в которой выделено 4 стадии лимфедемы [122, 177] (Таблица 1).

Следует отметить, что приведенная классификация, равно как и все предыдущие, относится исключительно к лимфедеме нижних конечностей.

Таблица 1 - International Society of Lymphology Classification (2013)*

Стадия	Определение
0 Латентная (скрытая) форма	<p>Клинически отек не определяется, несмотря на имеющиеся нарушения транспорта лимфы.</p> <p>Изменения в тканях незначительные.</p> <p>Имеются субъективные симптомы дискомфорта</p>
1 Легкая форма	<p>Характеризуется наличием систематических, но проходящих и незначительных отеков ближе к вечерним часам, которые практически исчезают к утру или после отдыха.</p> <p>Отеки увеличиваются в результате интенсивных физических нагрузок или длительного пребывания в неподвижном состоянии.</p> <p>Клиническая картина: консистенция тканей тестоватая, при надавливании остается ямка.</p> <p>Кожа не изменена, легко собирается в складку, бледная.</p>
2 Средняя степень тяжести	<p>Характерно наличие не исчезающих отеков, которые сохраняются и после ночного отдыха.</p> <p>Клиническая картина характеризуется натянутостью кожи, уплотнением (разрастанием соединительной ткани), плохой смещаемостью.</p> <p>При надавливании не остается ямки, появляется болевой синдром.</p>
3 Тяжелая форма	<p>Нарушения лимфооттока носят необратимый характер.</p> <p>В пораженных тканях происходят фиброзно-жировые изменения, развивается слоновость.</p> <p>Пораженная конечность теряет форму и пропорции.</p> <p>Присоединяются гиперкератоз, папилломатоз, разрастание ткани в виде бесформенных бугров («подушек»), разделенных глубокими складками.</p> <p>Характерны повышенная потливость и гипертрихоз на больной стороне.</p> <p>Могут развиваться сопутствующие заболевания и осложнения: деформирующий остеоартроз, контрактуры, экземы, лимфорея при повреждениях кожи (при этом отек может уменьшаться), трофические язвы, возможно развитие гнойно-септической инфекции.</p>

* - в переводе сохранена оригинальная терминология

Для оценки степени тяжести лимфедемы головы и шеи была создана MD Anderson Cancer Center Head and Neck Lymphedema Rating Scale (MDACC scale), также основанная на традиционной шкале Földi для классификации лимфедемы конечностей. В адаптированной шкале MDACC уровень 1 был разделён на 1a и 1b, чтобы описать остаются ли углубления после компрессии или нет. Оценка проводится путем мягкого давления на кожу в области отека в течение 10 секунд. Если после давления остаются углубления, то это указывает на наличие интерстициальной жидкости в данной области. Глубина депрессии ткани и время, в течении которого она восстанавливается, отражают степень тяжести отека [107, 122,178] (Таблица 2).

Таблица 2 - MD Anderson Cancer Center Head and Neck Lymphedema Rating Scale*

Уровень лимфедемы	Описание
0	Нет видимого отека, но пациент испытывает тяжесть в данной области
1a	Мягкий отек, без углублений после давления, обратимый
1b	Мягкий отек, с углублениями после давления, обратимый
2	Плотный отек, ткани не продавливаются, необратимый, без тяжелых изменений в тканях
3	Необратимый отек, тяжелые изменения в тканях

* - в переводе сохранена оригинальная терминология

1.4. Методы обследования пациентов с лимфедемой челюстно-лицевой области

Лимфедема головы и шеи отчетливо отличается от лимфатического отека, возникающего в других частях тела, и требует индивидуального подхода для ее диагностики и лечения [99, 157, 167, 179, 181].

Лимфедема области головы и шеи может быть наружной (поражающей кожу и мягкие ткани), внутренней (с поражением слизистых оболочек, мягких

тканей верхних отделов пищеварительного тракта и дыхательных путей) и смешанной (включающей поверхностные и внутренние структуры) [120]. Обе формы носят прогрессирующий характер и приводят к функциональным нарушениям [115].

Клинические проявления лимфедемы головы и шеи зависят от степени ее тяжести и локализации. На ранней стадии видимый отек может отсутствовать, но имеется чувство тяжести или стеснения. В дальнейшем появляется видимый отек, ткани становятся «деревянными», затрудняется мимика, возникают болевые ощущения. Тяжелая лимфедема может привести к функциональным нарушениям: жевания, речи, дыхания, глотания, зрения. Помимо физических изменений, лимфедема головы и шеи может вызывать психологические и социальные проблемы, возникающие в результате эстетических изменений, влияющих на самооценку и значительно снижающие качество жизни пациентов [107,124,155,179].

Ранняя диагностика и оценка степени тяжести лимфедемы необходимы для ее эффективного лечения. На сегодняшний день не существует стандартной методики для оценки лимфедемы головы и шеи. Среди методов, описанных в литературе, диагноз ставится путем изучения истории болезни и физической оценки. Большинство из этих методов связаны с оценкой конечностей и их трудно применить к области головы и шеи, поскольку они осуществляются путем измерения объема и окружности. Также могут использоваться дополнительные методы исследования: УЗИ, МРТ, КЛКТ [115].

B.G. Smith&J.S. Lewin создали протокол измерения лимфедемы головы и шеи, который используют в M. D. Anderson Cancer Center (MDACC), University of Texas, USA. Протокол включает два измерения окружности головы (диагональное и субментальное), три измерения окружности шеи (верхнее, среднее и нижнее) и дистанции между анатомическими ориентирами [107, 111].

В качестве эффективного способа документирования отека и оценки его изменения с течением времени используется цифровая фотография. Для точного сравнения фотографии должны быть сделаны в одном и том же положении.

Клинически данные изменения могут не восприниматься, а последовательные цифровые фотографии и трехмерные изображения могут документально зафиксировать данные изменения. Хотя фотографии позволяют показывать особенности, такие как: изменение контуров лица, асимметрия, изменение цвета кожи, они не помогают обнаружить изменения структуры мягких тканей [115, 117, 160].

Для диагностики лимфедемы предложено использовать лучевые методы: лимфангиографию, лимфосцинтиграфию, компьютерную томографию, магнитно-резонансную томографию и ультразвуковое исследование. Данные методы можно разделить на две категории: методы функциональной оценки лимфатических структур и методы оценки структурных изменений в мягких тканях [115, 120].

Функциональная оценка лимфатических структур может быть выполнена с помощью лимфангиографии и лимфосцинтиграфии. При этом, применение контрастной лимфангиографии с использованием масляных (жирорастворимых) контрастных веществ представляет, скорее, исторический интерес: ее использование в клинической практике было минимизировано из-за возможных осложнений (обструкция лимфатических сосудов и масляная эмболия). Общим недостатком лимфангиографии и лимфосцинтиграфии является их инвазивность [113, 130]. Хотя лимфосцинтиграфия считается золотым стандартом для диагностики первичной и вторичной лимфедемы конечностей, отличающим данную патологию от отека другой этиологии, однако в настоящее время нет исследований, доказывающих эффективность данного метода диагностики для установления лимфедемы головы и шеи [113].

Перспективным методом визуализации лимфодинамики, который может быть использован как при экспериментальных, так и при клинических исследованиях, является флуоресцентная визуализация в ближнем инфракрасном диапазоне. Так, исследования Волох М.А. с соавторами (2018) позволили выявить многоуровневый тип строения лимфатической системы лица с наличием в поверхностных (на уровне гиподермы) и в глубоких жировых структурах (ближе к поверхности жировых пакетов лица) наиболее выраженных лимфатических

сетей, связанных между собой менее выраженными лимфатическими коммуникантами [59].

Компьютерная томография и, в большей мере – магнитно-резонансная томография, обеспечивают визуализацию структуры тканей, включая избыточное содержание жидкостии фиброзные изменения в тканях [145, 183].

Ультразвуковое исследование является высокочувствительным методом для оценки состояния кожи, подкожно-жировой клетчатки и поверхностно расположенных мышц при лимфедеме конечностей, однако также нет данных, подтверждающих использование данного метода исследования при лимфедеме челюстно-лицевой области [129, 125, 131, 156].

Современные ультразвуковые сканеры позволяют в рамках ультразвукового исследования провести эластографию (компрессионную или сдвиговой волны) для получения визуальной информации об эластичности (жесткости) мягких тканей в зоне лимфедемы. Однако анализ литературы показал, что имеющиеся публикации касаются исследования лимфедемы конечностей, в то время как вопросы ультразвуковой диагностики лимфедемы челюстно-лицевой области остаются вне поля зрения [110, 129, 164, 180].

Таким образом, несмотря на большие возможности дополнительных методов визуализации тканей, до сих пор основными методами диагностики лимфедемы головы и шеи остаются сбор анамнеза, внешний осмотр и измерение анатомических ориентиров.

1.5. Методы лечения пациентов с лимфедемой челюстно-лицевой области

В настоящее время лимфедема области головы и шеи зачастую остается без внимания. Динамическое наблюдение без необходимого лечения приводит к тому, что лимфедема постепенно переходит в стадию фиброза, вследствие чего развиваются косметические и функциональные осложнения, часто необратимые [12, 30, 99, 116]. Из-за недостаточного количества исследований, все методы лечения лимфедемы головы и шеи основаны на литературных данных об

успешном ведении пациентов с отеками конечностей [1, 5, 13, 20, 38, 44, 49, 52, 53, 55, 69, 179].

Исторически, первое применение ручного лимфодренажа приписывают датскому массажисту EmilVodder, который применял его для лечения хронического гайморита в 1930-е годы. Техника Воддера впервые была опубликована в 1965 году, после чего ее начали использовать для лечения различных заболеваний, в том числе лимфедемы [123]. Двадцать семь лет спустя Foldi для лечения пациентов с лимфедемой начал сочетать ручной лимфодренажный массаж с компрессионным бельем, простой физической нагрузкой и уходом за кожей. Так возникла полная противоотечная терапия (complete decongestive therapy) [121, 122].

Полная противоотечная терапия, включающая лимфодренажный массаж, использование нестандартных компрессионных изделий, физические упражнения и уходовые процедуры за кожей, в настоящий момент является «золотым стандартом» и наиболее широко используемым методом лечения лимфедемы головы и шеи [182].

Традиционно полная противоотечная терапия включает в себя два этапа: интенсивную и поддерживающую терапию. Этап интенсивной терапии представляет собой лечение пациента в амбулаторных условиях. Во время данного этапа пациенту проводят мануальный лимфодренаж 3-5 раз в неделю в течение 2-4 недель и смену компрессионной повязки при каждом посещении. За это время пациента обучают самостоятельно делать себе лимфодренажный массаж и надевать компрессионные изделия. Этап поддерживающей терапии представляет собой переход от лечения в амбулаторных условиях к домашним. Пациент самостоятельно или с чье-либо помощью делает 1-2 раза в неделю лимфодренажный массаж и носит индивидуальное компрессионное белье. Поддерживающий этап терапии может сопровождать пациента в течение всей жизни, в зависимости от тяжести лимфедемы [121, 122].

Мануальный лимфодренаж – метод, используемый с целью дренирования избыточной интерстициальной жидкости, жидкости в сосудах и тканях, удаления

продуктов клеточного метаболизма и поддержания водного баланса в интерстициальном пространстве. Данная техника представляет собой медленные, ритмичные и мягкие удары по направлению физиологического лимфооттока [123]. Хотя одно из первых исследований лимфодренажного массажа было проведено около 40 лет назад (Börcsoketal, 1971), до сих пор не установлены точные механизмы его действия [119, 186].

В отличие от лимфедемы конечностей компрессионная терапия лимфедемы области головы и шеи зачастую труднодостижима технически. Компрессионное белье следует рекомендовать в период сразу после хирургического лечения. Использование компрессии сразу после операции может помочь уменьшить временный послеоперационный отек и улучшить эстетические результаты, а также предотвратить переход преходящего отека в хроническую форму. По данным литературы, давление должно быть легким, так как зачастую при усилении давления на области отека на лице и шее лимфедема начинает быстро прогрессировать, ускоряется формирование фиброзных изменений [123].

Физические упражнения стимулируют мышечную активность и восстанавливают амплитуду движений в суставах. Уход за кожей улучшает ее состояние и предотвращает попадание инфекции. Пациентам с лимфедемой необходимо снизить риск травм и инфицирования в области головы и шеи, так как они вызывают локальное воспаление, которое увеличивает лимфатическую нагрузку в данной области [86].

Наиболее крупное исследование эффективности полной противозастойной терапии лимфедемы после комбинированного лечения опухолей головы и шеи было выполнено в University of Texas M.D. Anderson Cancer Center (Техас, США) в 2007–2013 гг. Из 1202 пациентов у 69 % наблюдался регресс отека на фоне полной противозастойной терапии [107].

В качестве альтернативы и дополнения к полной противозастойной терапии используют соединения селена. Как известно в зоне лимфостаза повышено количество свободных радикалов и активного кислорода, что способствует развитию различных дегенеративных процессов. По данным литературы селен

активирует глутатионпероксидазу (GPX), которая способствует уменьшению свободных радикалов, что играет важную роль в регрессии патологического процесса. Однако по его использованию было проведено несколько исследований, не имеющих достоверных результатов. Поэтому применение соединений селена не нашло широкого распространения [154, 168, 169, 171, 170, 173].

Для лечения лимфедемы области головы и шеи и связанных с ней осложнений широко используется низкоинтенсивная лазеротерапия. N. Lee и соавт. установили, что уменьшение отека наблюдалось чаще у пациентов, получавших низкоинтенсивную лазеротерапию в комбинации с полной противозастойной терапией (79 %), чем у пациентов, которые получали только полную противозастойную терапию (57 %) ($p = 0,003$) [86, 132, 185].

При тяжелых стадиях лимфедемы все чаще используются хирургические методы лечения. К ним относятся липосакция и создание лимфовенозных анастомозов [179, 138]. Во всех исследованиях липосакция проводилась только при субментальной лимфедеме. Данная процедура выполняется под местной анестезией. В субментальной области делается анестезия. В области складки кожи под подбородком делается небольшой разрез. В разрез вводится канюля для липосакции, и проводится липэктомия. В конце процедуры накладывается повязка, которую пациент носит в течение 7 дней, а также принимает антибиотики. Как и любая хирургическая операция, липосакция подподбородочной области может иметь осложнения: гематома, инфекция (в том числе некротический фасциит), рубцевание, травма краевой ветви нижней челюсти (нерва), избыток образовавшейся кожи [134]. Проведение данной операции способствует улучшению внешнего вида пациента и его психоэмоционального состояния, но не нормализует лимфодренажную функцию данной области [134, 168, 174].

Использование микрохирургической техники и оптического увеличения дало возможность внедрить оперативные вмешательства непосредственно на лимфатической системе – формирование лимфовенозных анастомозов [25, 43, 48, 68, 71, 75]. Впервые лимфовенозный анастомоз между лимфатическими сосудами

бедр и большой подкожной веной выполнил Н.И. Махов в 1950 г. [89], однако, для внедрения этого способа хирургического лечения первичной и вторичной лимфедемы конечностей в клиническую практику понадобилось еще 20-30 лет. Создание лимфовенозных анастомозов является единственным методом лечения лимфедемы последней стадии, однако в настоящее время опубликовано лишь несколько статей об успешном осуществлении данной операции в области головы и шеи [105, 175].

1.6. Патогенетическое обоснование лимфотропной терапии лимфедемы челюстно-лицевой области

Все методы введения лекарственных веществ в лимфатическую систему делятся на прямые (эндолимфатическое введение) и непрямые (лимфотропные). Прямые методы подразумевают непосредственное введение препарата в лимфу: выделение и катетеризация периферического лимфатического сосуда (антеградный способ), поверхностного лимфатического узла (интранодулярный способ), через грудной лимфатический проток (ретроградный способ). Лимфотропная терапия не предполагает оперативного вмешательства. При данном способе лекарственный препарат вводится подкожно или внутримышечно, параллельно создаются условия его лимфотропности - повышенного поступления в лимфатическую систему [39].

Способ лимфотропной терапии был впервые предложен Ю.М. Левиным в 1984 году и получил дальнейшее развитие в работах Ю.Е. Выренкова, В.М.Буянова, К.Ю.Данилова [9, 12, 18, 34, 35, 36, 37, 93].

При лекарственной терапии местного назначения побочным эффектом является поступление препарата в здоровые органы и ткани. Суть лимфотропной терапии состоит в том, что введение лекарственных препаратов в определенную часть тела позволяет добиться насыщения только того региона лимфатической системы, который дренирует эту часть [34, 35, 36, 37].

В основе лимфотропной терапии лежит закон Старлинга, который гласит, что кристаллоидные вещества всасываются в основном в кровяное русло, а коллоидные вещества – в микролимфатическую сеть. При изменении агрегатного состояния основного вещества соединительной ткани протеолитическими ферментами происходит гидратация и всасывание жидкости в микролимфатическое русло. После этого можно добиться поступления препарата в лимфу в достаточном количестве [34, 35, 36, 37].

Для усиления резорбции препарата из тканей в лимфу (достижения лимфотропности) изначально использовали «манжеточный» способ. При такой методике единственная возможная зона введения лекарственного препарата – средняя треть наружной поверхности голени. Способ основан на феномене усиления лимфатического дренажа тканей при затруднения венозного оттока [7, 9].

Позднее ученые показали возможность депонирования лекарственных веществ в лимфатической системе при их регионарном подкожном введении с предшествующей стимуляцией лимфодренажа [22].

Одним из широко используемых лимфостимуляторов является лидаза. Этот препарат содержит фермент гиалуронидазу, катализирующий процесс расщепления гиалуроновой кислоты. При расщеплении гиалуроновой кислоты, являющейся кислым мукополисахаридом и цементирующем основное вещество соединительной ткани, пенетрация веществ через лимфатические сосуды ускоряется в 5 раз [9].

Механизм этого основан на том, что гиалуроновая кислота способна присоединять молекулы воды и так же свободно освобождаться от них. Лидаза деполимеризует основное вещество соединительной ткани, что повышает онкотическое давление в интерстиции. Это приводит к расхождению якорных филаментов, прикрепленных к эндотелию лимфатических капилляров, вызывая тем самым открытие межэндотелиальных щелей, через которые проникает лекарственное вещество. Кроме того, лидаза повышает проницаемость кровеносных микрососудов, что сопровождается выходом из них воды и белка. В

связи с сокращением и расслаблением миоцитов лимфангионов в момент диастолы давление в лимфатических капиллярах становится ниже атмосферного, в то же время гидростатическое и коллоидно-осмотическое давление в интерстиции увеличивается. Это приводит к тому, что интерстициальная жидкость вместе с лекарственным веществом заполняет лимфатиксы [12].

Усиление потока интерстициальной жидкости и растворенного в ней лекарственного препарата к корням лимфатической системы приводит к попаданию последнего в лимфатические капилляры. Препарат, проходя по лимфатическим путям, частично сбрасывается в кровь благодаря лимфовенозным анастомозам. Это объясняет тот факт, что концентрация препаратов в начале в центральной лимфе ниже при регионарном подкожном введении по сравнению с внутримышечным. Большая часть лекарственного препарата длительное время удерживается в лимфатической системе. Благодаря постепенному выбросу препарата, происходит более длительное насыщение органов и тканей лекарственными веществами. Кроме того, регионарная лимфотропная терапия как метод усиления лимфатического дренажа, позволяет удалять из тканей продукты метаболизма, некробиоза и ведет к усилению трофических и репаративных процессов [16,20].

Возможность создать эпицентральною терапию общеклиническая лимфология обязана Л.М. Юрьину, открывшему зоны гуморальной связи кожи и подкожной ткани с определенными внутренними органами и тканями, и разработавшему методы лимфотропной терапии, обеспечивающие значительное уменьшение поступления лекарственного препарата в здоровые ткани. Механизм опосредован через тканевой и внутрисосудистый транспорт (ткань – лимфатическая система – орган – эпицентр накопления) или минуя его (ткань – орган – эпицентр накопления). Поэтому при проведении лимфотропной терапии инъекции проводят в особые зоны Юрьина – максимальное место скопления лимфатических узлов и сосудов, связанных с определенным органом. Всего Л.М. Юрьин открыл 9 зон введения. В настоящее время, благодаря экспериментально-клиническим исследованиям, таких зон найдено больше [7, 34, 37].

Лимфотропная терапия имеет ряд преимуществ по сравнению с другими методами введения лекарственных препаратов:

- поступление препарата непосредственно в патологический очаг;
- длительное сохранение терапевтической концентрации лекарственного препарата в патологическом очаге, благодаря чему можно снизить курсовую и суточные дозы лекарственных препаратов;
- снижение частоты введения лекарственного препарата;
- снижение токсического и аллергического влияния лекарственного препарата на организм [7, 9, 11, 18, 26, 72, 74, 87, 90, 91, 92, 94].

Достоянием медицины последних десятилетий явилось изучение влияния регионарной лимфотропной терапии на патогенетическое звено лимфедемы. Введение лекарственных средств восстанавливает сократительную моторику лимфангионов и способствует усилению лимфодренажа данного региона [14, 18, 23, 89].

Написано ряд работ по изучению эффективности лечения лимфедемы конечностей с помощью метода лимфотропной терапии. В этих работах доказано, что регионарное подкожное введение лекарственных препаратов за счет влияния на различные звенья патогенеза лимфедемы, приводит к коррекции гемолимфоциркуляции в патологическом очаге и способствует улучшению клинической картины [15, 57].

Однако, в ходе анализа литературных источников не было выявлено данных по применению лимфотропной терапии при лечении лимфедемы челюстно-лицевой области.

1.7. Обоснование использования препарата бовгиалуронидаза азоксимер (Лонгидаза) в лечении пациентов с лимфедемой челюстно-лицевой области

Одним из главных средств лечения заболеваний, сопровождающихся гиперплазией соединительной ткани, являются препараты, содержащие фермент

гиалуронидазу. Гиалуронидаза, воздействуя на гиалуроновую кислоту, как субстрат соединительной ткани, увеличивает проницаемость тканевых барьеров, облегчает движение жидкости в межклеточном пространстве, уменьшает отечность тканей, способствует рассасыванию воспалительного экссудата, повышает эластичность рубцовой и склеротической ткани [19, 21, 83, 92].

Лонгидаза представляет собой конъюгат протеолитического фермента гиалуронидазы с высокомолекулярным носителем из группы производных N-оксида поли-1,4-этиленпиперазина. Благодаря N-оксиду поли-1,4-этиленпиперазину фермент становится защищенным от действия ингибиторов, образующихся в воспалительном очаге, сохраняется в течение длительного времени его ферментативная активность, уменьшается число побочных реакций при введении Лонгидазы [85].

Гиалуронидаза действует только на одну часть патологического процесса, а именно – на гиперплазию соединительной ткани. N-оксид поли-1,4-этиленпиперазин, обладая иммуномодулирующими, антиоксидантными и детоксицирующими свойствами, является мощным противовоспалительным агентом и поэтому влияет на первопричину гиперплазии, а именно на воспалительный процесс. Таким образом, Лонгидаза обладает двойным эффектом: подавляет развитие соединительной ткани и ингибирует воспалительный процесс – причину гиперплазии [85].

Гиперплазия, то есть патологический рост соединительной ткани чаще всего является следствием продуктивной фазы хронического воспаления, вызванного как инфекционными, так и неинфекционными факторами [41].

Ключевым механизмом продуктивной фазы процесса воспаления и формирования фиброза является стимуляция функции фибробластов как макрофагальными цитокинами, так и продуктами деструкции соединительной ткани [41].

Воспаление, завершающееся гиперплазией соединительной ткани, всегда протекает на фоне нарушения функции иммунной системы – ослабления или гиперактивности иммунного ответа. При гиперактивности иммунной системы

активированные фагоциты усиленно продуцируют провоспалительные цитокины – мощные стимуляторы синтетической функции фибробластов. Фагоцитирующие клетки «выбрасывают» также в окружающую среду и свободные радикалы, которые, уничтожая инфекцию, повреждают ткани [41].

Лонгидаза контролирует патологический процесс на всех стадиях его развития, начиная от первой стадии воздействия на организм повреждающего фактора, заканчивая стадией развитого фиброза, в результате чего она явилась препаратом выбора при лечении лимфедемы челюстно-лицевой области.

Таким образом, анализ имеющейся литературы показал, что нет единого мнения относительно стандартов диагностики и лечения лимфедемы головы и шеи, и все они в основном базируются на данных об успешном ведении пациентов с лимфедемой конечностей.

Это диктует необходимость проведения дальнейших исследований с целью поиска новых методов диагностики лимфедемы головы и шеи, которые позволят идентифицировать заболевание на ранних сроках, определить его стадию для выбора оптимальной тактики дальнейшего лечения. Кроме того, необходим поиск новых эффективных методов лечения пациентов с лимфедемой лица, которые позволят значительно улучшить клиническое состояние пациента, предупредить или остановить прогрессирование патологических изменений в тканях, снизить риски осложнений во время лечения и обеспечить наиболее стабильный результат после лечения.

Таким образом, при разработке комплексных программ лечения пациентов с лимфедемой необходимо использовать методы, воздействующие на причину возникновения лимфедемы, стимулирующие регенерацию поврежденных лимфангионов, развитие коллатеральных путей оттока и способствующие активизации работы лимфатических сосудов.

В свете вышесказанного важным является разработка именно методологии лимфотропной терапии как общей стратегии лечения, которая определяет способ его проведения и методы, которые будут для этого использоваться.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Клинический материал

На базе отделения хирургической стоматологии ФГБУ НМИЦ «ЦНИИС и ЧЛХ» Минздрава России в период с 2020 по 2023 год проведено клиническое исследование, целью которого являлось повышение эффективности лечения пациентов с воспалительными заболеваниями зубоальвеолярного комплекса, сопровождающихся лимфедемой лица, на основе совершенствования методологии лимфотропной терапии.

Для достижения поставленной цели проведено обследование и лечение 48 пациентов в возрасте от 28 до 77 лет. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Согласно МКБ-10, лимфедема челюстно-лицевой области маркировалась кодом I89.0 (Лимфоотек, не классифицированный в других рубриках).

Критериями включения пациентов в клиническое исследование являлись:

- Пациенты с воспалительными заболеваниями зубоальвеолярного комплекса в сочетании с вторичной лимфедемой челюстно-лицевой области
- Добровольное информированное согласие на проведение исследования в полном объеме

Критериями исключения являлись:

- Заболевания крови и кроветворных органов
- Злокачественные новообразования различных органов и систем
- Заболевания центральной нервной системы (как врожденные, так и приобретенные)
- Туберкулез и его осложнения
- Декомпенсированные заболевания эндокринной системы
- Почечная недостаточность
- Поливалентная аллергия

- Возраст до 18 лет
- Психические заболевания
- Наркотическая или алкогольная зависимость
- Системные аутоиммунные заболевания

При изучении анамнеза основного стоматологического заболевания и особенностей клинических проявлений лимфедемы лица, особое внимание уделялось таким сопутствующим факторам, сопровождающим лимфедему, как наличие в анамнезе операций в челюстно-лицевой области, инвазивных косметологических процедур, а также – наличие 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.

Распределение пациентов по группам, полу и возрасту представлено в таблице 3.

Таблица 3 – Распределение пациентов по группам, полу и возрасту

	Пол		Средний возраст (лет)	ВСЕГО
	М	Ж		
Группа 1	6 (37,5%)	10 (62,5%),	49,6±14,2	16 (33,3%)
Группа 2	2 (11,8%)	15 (88,2%)	53±15,7	17 (35,4%)
Группа 3	7 (46,7%)	8 (53,3%)	42,6±10,8	15 (31,3%)
ИТОГО:	15 (31,3%)	33 (68,7%)	48,5±16,9*	48 (100%)

2.2. Методы исследования

2.2.1. Клинические методы исследования

Клиническое обследование проводили по общепринятой методике, применяемой в хирургической стоматологии. Оно включало изучение жалоб, анамнеза жизни, анамнеза заболевания, внешний осмотр, осмотр полости рта, пальпацию мягких тканей челюстно-лицевой области.

С целью выявления жалоб и определения соматического статуса пациента обследование начиналось с опроса. Выявляли основные жалобы при обращении, определяли наличие или отсутствие общей патологии, подробно выясняли аллергоанамнез.

В отношении лимфедемы – уточнялась длительность существования и характер течения заболевания (выраженность, периодичность возникновения и продолжительность клинических проявлений), проводимое ранее лечение в других лечебных учреждениях, наличие сопровождающих лимфедему факторов: операции в челюстно-лицевой области, инвазивные косметологические процедуры (инъекционная контурная пластика, нитевой лифтинг), воспалительные изменения лимфатических узлов.

При внешнем осмотре оценивали следующие параметры: цвет кожных покровов лица (наличие или отсутствие гиперемии), наличие послеоперационных или посттравматических рубцов, конфигурацию лица (наличие или отсутствие отека), локализация припухлости, степень открывания рта, сохранность мимики в зоне припухлости.

При пальпации мягких тканей челюстно-лицевой области оценивали следующие критерии в зоне отека: сравнительная плотность контралатеральных тканей, наличие болезненности при пальпации, наличие очагов флюктуации, собирается ли кожа в складку, выраженность пастозности. Оценивали также размеры, подвижность и болезненность регионарных лимфатических узлов.

При осмотре полости рта оценивалось состояние слизистой оболочки полости рта, наличие послеоперационных рубцов, состояние зубных рядов, с целью обнаружения хронических очагов инфекции.

По итогу клинического обследования у каждого пациента была определена стадия лимфедемы челюстно-лицевой области, согласно классификации MDACCCHNLRatingScale:

стадия 0: отсутствие видимого отека, консистенция мягких тканей обычная, периодически возникающее чувство тяжести в мягких тканях лица;

стадия I: видимый периодически возникающий отек, пастозность мягких тканей при пальпации, кожа в зоне отека собирается в складку;

стадия II: видимый периодически увеличивающийся отек, уплотнение мягких тканей при пальпации, кожа в зоне отека в складку не собирается;

стадия III: видимый постоянно существующий отек, уплотнение мягких тканей при пальпации, кожа в зоне отека в складку не собирается.

2.2.2. Рентгенологические методы исследования

Для общей оценки состояния структур зубочелюстной системы и выявления очагов хронической инфекции всем пациентам на этапе первичного обращения проводилось рентгенологическое исследование: ортопантомография (36 исследований) или конусно-лучевая компьютерная томография (41 исследование).

Исследования проводили на рентгенодиагностическом аппарате Planmeca Pro Max 3D («Planmeca Oy», Финляндия). Голова пациента позиционировалась в положении «франкфуртская горизонталь параллельна полу» с использованием штатных фиксаторов для головы и стандартных протоколов сканирования.

2.2.3. Ультразвуковое исследование мягких тканей челюстно-лицевой области

Всем пациентам проводили ультразвуковое исследование мягких тканей челюстно-лицевой области на сканере MyLabTwice (Esaote, Италия) с

использованием линейных мультисекторных широкополосных датчиков 3-13МГц для визуализации всей толщины мягких тканей лица и 10-22 МГц для визуализации кожи и подкожной клетчатки (Рисунок 1).



Рисунок 1 - Ультразвуковой сканер MyLabTwice (Esaote, Италия)

Исследование мягких тканей лица проводили по следующей схеме: в зоне лимфедемы; в контралатеральной зоне; на границе зоны лимфедемы с прилегающими неизмененными тканями (Рисунок 2).

Анализировались следующие параметры: толщина тканей; эхогенность тканей (нормальная, повышенная, пониженная); четкость дифференцировки тканей на слои (кожа, подкожная клетчатка, фасция, мышцы); эхоструктура тканей (обычная, с избыточным фиброзом, с жировой трансформацией); состояние микроциркуляции кровеносного русла с использованием цветового доплеровского картирования кровотока или протокола визуализации низкоскоростного кровотока MicroV (нормальный, обеднен, обогащен); наличие или отсутствие расширенных лимфатических сосудов.

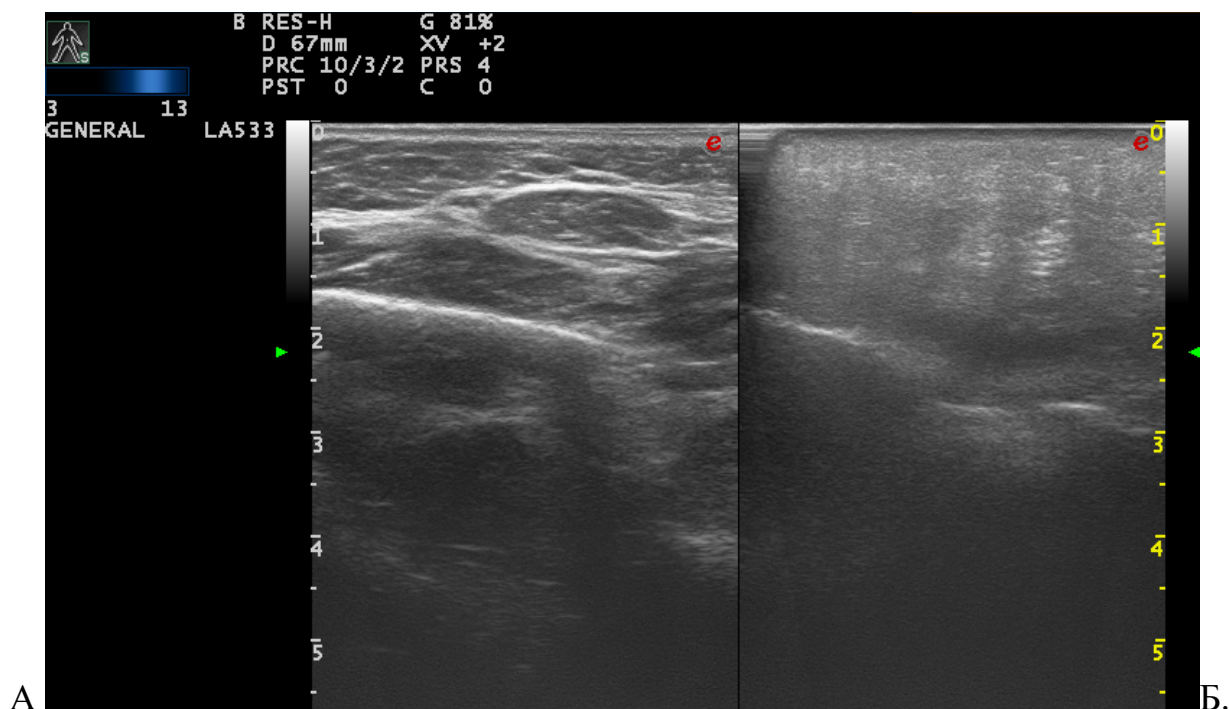


Рисунок 2 - Эхограмма щечных областей пациента справа и слева
 А – правая (здоровая) сторона; Б – зона лимфедемы в левой щеке

Анализировались следующие параметры: толщина тканей; эхогенность тканей (нормальная, повышенная, пониженная); четкость дифференцировки тканей на слои (кожа, подкожная клетчатка, фасция, мышцы); эхоструктура тканей (обычная, с избыточным фиброзом, с жировой трансформацией); состояние микроциркуляции кровеносного русла с использованием цветового доплеровского картирования кровотока или протокола визуализации низкоскоростного кровотока MicroV (нормальный, обеднен, обогащен); наличие или отсутствие расширенных лимфатических сосудов.

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.

Изучение зоны предполагаемой регионарной подкожной инъекции и ультразвуковой мониторинг процесса регионарного подкожного введения

лекарственного препарата в подкожную клетчатку осуществлялся при использовании датчика с частотой 10-22 МГц (Рисунок 3).



Рисунок 3 - Изучение зоны предполагаемой регионарной подкожной инъекции

До начала введения препарата определяли толщину кожи, толщину и структуру подкожной клетчатки и глубину введения иглы.

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 4).

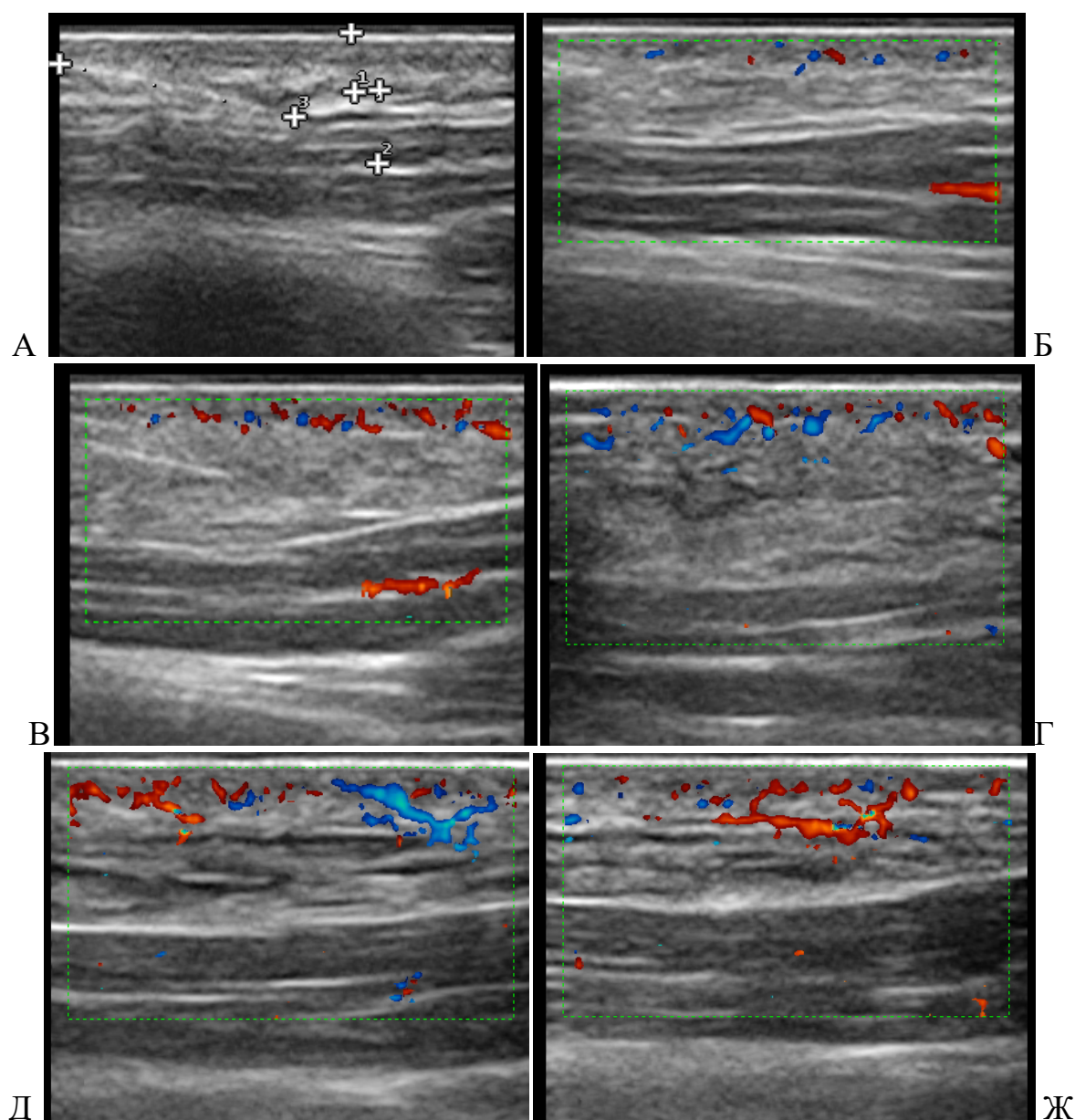


Рисунок 4 - Эхограммы (А - Ж) кожи и подкожной клетчатки в субмастоидальной области в процессе регионарного подкожного введения препарата. Датчик 10-22МГц, продольное сканирование. А – исходная толщина кожи (1), толщина и структура подкожной клетчатки (2) и положение иглы (3); Б – после введения 1мл 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

2.2.4. Клиническая и ультразвуковая оценка реакции тканей и микроциркуляторного русла в зоне введения лекарственного препарата

До регионарной подкожной инъекции проводился осмотр и пальпация мягких тканей субмастоидальной области на стороне предполагаемого введения препарата. Наличие местных воспалительных явлений или уплотнения тканей являлись противопоказанием к проведению лимфотропной терапии в данной зоне.

Задачи ультразвукового мониторинга регионарного подкожного введения препарата:

1. Исходное определение толщины кожи, толщины и структуры подкожной клетчатки, активности кровотока;
2. Контроль положения иглы (игла должна находиться на глубине 50% от толщины клетчатки). При необходимости корректировали угол и глубину введения иглы;
3. Оценка и контроль динамики состояния подкожной клетчатки, активности микроциркуляции и ширины лимфатических сосудов при дозированном дробном введении лекарственного препарата.

Ультразвуковой мониторинг первой инъекции позволяет определить индивидуальные особенности структуры и гидрофильности клетчатки, оптимизировать объем разведения лекарственного препарата и уточнить схему лечения.

Дозированное дробное введение лекарственного препарата осуществлялось для предотвращения возможных осложнений. Выбор в качестве реперной точки объёма 1 мл основан на том, что введение данного количества препарата показывает ответную реакцию тканей на введение, но не оказывает на них серьезного повреждающего действия.

Через каждый введенный 1 мл препарата регистрировали следующие параметры в зоне инъекции:

- толщину подкожной клетчатки
- прирост толщины подкожной клетчатки по формуле:

$$\text{Прирост толщины ПЖК} = \frac{X \times 100\%}{Y},$$

где X – толщина подкожной клетчатки после введения препарата,

Y-толщина подкожной клетчатки до введения препарата

- качественный анализ кровотока методом цветового доплеровского картирования (обеднен или обогащен),
- диаметр лимфатических сосудов и расчет расширения лимфатических сосудов по следующей формуле:

$$\text{Расширение лимфатических сосудов} = \frac{Z \times 100\%}{R},$$

где Z– диаметр лимфатических сосудов после введения препарата,

R-диаметр лимфатических сосудов при их первой визуализации.

Клиническое наблюдение динамики состояния мягких тканей субмастоидальной области (в зоне инъекции) заключалось в оценке цвета кожных покровов, размера инфильтрата, болезненности при пальпации. Эти параметры оценивались непосредственно в процессе инъекции, сразу после и через 15 минут после ее окончания, а также через месяц после завершения курса лимфотропной терапии. В эти же сроки проводился ультразвуковой мониторинг зоны регионарного подкожного введения препарата.

2.2.5. Фотографический метод обследования пациентов

Наиболее показательным методом оценки результатов является визуальное сравнение на всех этапах лечения. Фотографирование пациентов проводилось в следующих проекциях: анфас, профиль слева и справа, а также при нарушениях движения мимической мускулатуры. Фотографирование пациента проводилось перед лечением, на всех этапах проводимого лечения и после его завершения цифровой фотокамерой, закрепленной на штативе, на уровне лица пациента, на расстоянии 1,5 м от него.

2.2.6. Методика лимфотропной терапии пациентов с лимфедемой челюстно-лицевой области

После получения результатов обследования пациента и постановки диагноза вторичная лимфедема ЧЛО принималось решение о назначении пациенту лечения с использованием метода лимфотропной терапии.

В качестве лекарственного препарата для проведения лимфотропного лечения 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.

Курс лечения составлял 5 подкожных инъекций препарата, с перерывом между инъекциями 1-3 дня в зависимости от клинической ситуации.

Пациентам с воспалительными заболеваниями лимфатических узлов помимо лимфотропной терапии была назначена антибиотикотерапия (если пациент до этого не принимал антибиотики).

В зависимости от полученного клинического результата и ультразвуковой картины после первого курса лимфотропной терапии принималось решение о дальнейшем ведении пациента:

1. При нормализации структуры тканей и восстановления лимфатического дренажа региона – динамическое наблюдение за пациентом;
2. При положительной динамике, но не полной нормализации структуры тканей и лимфатического дренажа региона – продолжение дальнейшего лечения пациента методом лимфотропной терапии через месяц после первого курса.

Для проведения лимфотропной терапии выбрали определенную для челюстно-лицевой области «лимфотропную» зону Юрьина (на 1,5-2 см ниже сосцевидного отростка височной кости над поверхностью грудино-ключично-сосцевидной мышцы) на стороне патологического очага, введение в которую лекарственного препарата обеспечивает его поступление в патологический очаг.

Для регионарного подкожного введения использовали шприц необходимого объема, иглу диаметром 27G-30G и длиной 12-13 мм для удобства введения, меньшей травматизации мягких тканей в зоне инъекции и минимизации болевых ощущений у пациента (Рисунок 5).

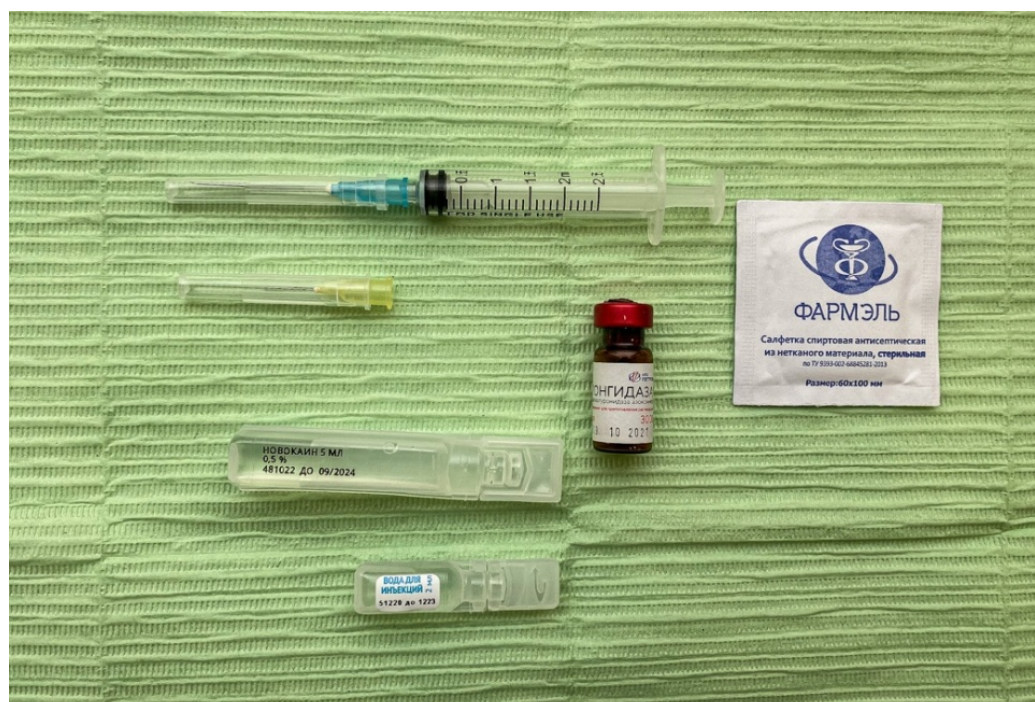


Рисунок 5 - Набор для регионарной подкожной инъекции

Нами был предложен алгоритм выполнения лимфотропной терапии в челюстно-лицевой области:

А) Первое введение лекарственного препарата осуществляли под ультразвуковым контролем с целью подбора индивидуальной схемы регионарного подкожного введения лекарственного препарата.

1. При ультразвуковом исследовании в зоне введения препарата определяли толщину кожи, толщину подкожной клетчатки, глубину и угол

введения иглы (игла должна находиться на глубине 50% от толщины клетчатки), качественный анализ кровотока методом цветового доплеровского картирования (обеднен или обогащен), диаметр лимфатических сосудов в месте введения лекарственного препарата. С помощью полученных ультразвуковых данных подбирался оптимальный объем разведения лекарственного препарата

2. Разводили лекарственный препарат в необходимом объеме, согласно инструкции по применению и индивидуальных характеристик пациента

3. Просили пациента повернуть голову в сторону противоположную от стороны введения

4. Обрабатывали место инъекции салфеткой или шариком с антисептическим раствором

5. Брали шприц, придерживая канюлю иглы указательным пальцем и держа ее срезом вверх, вводили подкожно в заушной области на 1,5-2,5 см ниже сосцевидного отростка височной кости позади грудино-ключично-сосцевидной мышцы под углом, рассчитанным на УЗИ. Игла должна войти в кожу на 2/3 своей длины

6. При помощи УЗИ проводили контроль положения иглы (при необходимости поправляли ее положение)

7. Нажимая на поршень, под УЗИ-мониторингом медленно вводили лекарственный препарат

8. Извлекали иглу

9. К месту введения препарата прижимали салфетку с антисептическим раствором

10. Фиксировали время, в течение которого был введен лекарственный препарат

11. Определяли среднюю скорость введения лекарственного препарата (объем препарата делится на время введения)

Б) В дальнейшем регионарное подкожное введение лекарственного препарата у пациента осуществляется на основании полученных данных.

2.2.7. Оценка эффективности проведенного лечения

Эффективность проведенного лечения пациентов с лимфедемой челюстно-лицевой области оценивалась на основе сравнения клинических данных и ультразвуковой картины до, непосредственно после лимфотропной терапии и через 1 месяц после проведенного лечения.

При клиническом обследовании после лечения оценивались: регрессия отека, нормализация цвета кожных покровов, уменьшение плотности мягких тканей в зоне нарушения лимфодренажа, нормализация подвижности мимических мышц в измененных тканях, нормализация степени открывания рта, снижения чувства скованности и тяжести в мягких тканях ЧЛЮ, нормализация состояния региональных лимфатических узлов.

При ультразвуковом исследовании после лечения оценивали следующие параметры в зоне патологического очага: уменьшение толщины тканей, восстановление эхоструктуры (четкости дифференцировки тканей на слои), нормализацию эхогенности тканей, нормализацию состояния микроциркуляторного русла, а также состояние региональных лимфатических узлов.

Для положительного результата характерно: полная нормализация клинической картины (отсутствие видимого отека, нормальный цвет кожных покровов, нормализация мимики и степени открывания рта, мягкие ткани при пальпации имеют нормальную консистенцию, отсутствие у пациента чувства скованности и тяжести в мягких тканях ЧЛЮ, нормализация состояния региональных лимфатических узлов) и ультразвуковой картины (нормализация толщины тканей, восстановление эхоструктуры с четкой дифференцировкой тканей на слои, нормализация эхогенности тканей, нормализация состояния микроциркуляторного русла и нормализация состояния региональных лимфатических узлов).

Для удовлетворительного результата лечения характерно: неполная нормализация клинической картины (наличие видимого отека, нормальный цвет кожных покровов, нормализация мимики и степени открывания рта, мягкие ткани

при пальпации имеют нормальную консистенцию, отсутствие у пациента чувства скованности и тяжести в мягких тканях ЧЛЮ, нормализация состояния региональных лимфатических узлов) и ультразвуковой картины (уменьшение толщины тканей, улучшение эхоструктуры (четкости дифференцировки тканей на слои), сохранение повышенной эхогенности тканей, нормализация состояния микроциркуляторного русла, нормализация структуры региональных лимфатических узлов).

2.2.8. Статистическая обработка результатов исследования

Полученные в результате исследования данные обрабатывали с применением пакета программных средств STATISTICA 6.0. Производилось определение следующих характеристик распределения:

– среднее арифметическое значение выборки (M), рассчитывается по формуле:

$$M = \sum_i^N \frac{x_i}{N},$$

где x_i – значение i -ой величины,

N – общее количество наблюдений;

– среднеквадратическое отклонение (σ (сигма)), вычисляется с помощью соотношения:

$$\sigma = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_i^N (x_i - M)^2},$$

где

M – среднее арифметическое выборки,

x_i – значение i -ой величины,

N – общее количество наблюдений;

– стандартная ошибка средней арифметической (m), рассчитывается по формуле:

$$m = \pm \frac{\sigma}{\sqrt{N}}$$

где

σ – среднеквадратическое отклонение,

N – общее количество наблюдений.

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, был отражен при помощи парной модели с построением линейной регрессионной последовательности:

$$y = b_0 + b_1x, \quad (1),$$

где y – количество курсов;

x – длительность заболевания (стадия лимфедемы), месяцы;

b_0, b_1 – параметры математической модели.

Однофакторный дисперсионный анализ проводился для выявления зависимости:

- клинических симптомов и ультразвуковых признаков заболевания от этиологии (наличия сопутствующих факторов) лимфедемы
- клинических симптомов и ультразвуковых признаков заболевания от стадии лимфедемы
- количества курсов лимфотропной терапии от стадии лимфедемы.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1. Результаты клинико-рентгенологического исследования зубоальвеолярного комплекса

По данным клинико-рентгенологического обследования воспалительные заболевания зубоальвеолярного комплекса были выявлены у всех пациентов (Таблица 4).

Таблица 4 - Характеристика стоматологического статуса у пациентов с лимфедемой лица

Патология зубоальвеолярного комплекса	Группа 1 (n=16)	Группа 2 (n=17)	Группа 3 (n=15)	Всего (n=48)
Кариес (включая вторичный)	7 (43,8%)	2 (11.8%)	9 (60%)	18 (37.5%)
Острый периодонтит	3 (18.8%)	2 (11.8%)	5 (33.3%)	10 (20.8%)
Хронический периодонтит	4 (25%)	6 (35.3%)	7 (46.7%)	17 (35.4%)
Корневая (радикулярная) киста	3 (18.8%)	1 (5.9%)	2 (12.3%)	6 (12.5%)
Эндо-пародонтальное поражение	2 (12.5%)	0	2 (12.3%)	4 (8.3%)
***Неадекватная пломбировка корневых каналов	3 (18.8%)	4 (23.6%)	6 (40%)	13 (27.1%)
Генерализованный пародонтит в стадии обострения	4 (25%)	3 (17.6%)	3 (20%)	10 (20.8%)
Пародонтит локальный	3 (18.8%)	2 (11.8%)	3 (20%)	8 (16.7%)
ИТОГО:	27 (169%)	20 (118%)	37 (247%)	
Индекс КПУ: абсолютный (уровень интенсивности)	13.1 (высокий)	9.7 (средний)	15.8 (высокий)	12.9 (высокий)

Как видно из таблицы 4, средний показатель уровня интенсивности кариеса у обследованных пациентов находится на границе среднего (КПУ = 6.3-12.7) и высокого (КПУ = 12.8-16.2), согласно определению ВОЗ для пациентов в возрасте 35-44 лет. Однако, имеются очень существенные межгрупповые различия: наиболее высокий индекс КПУ (15.8 - высокий) отмечен у пациентов группы 3, наиболее низкий (9.7 - средний) – у пациентов группы 2. Столь значительное различие, вероятно связано с тем, что группу 2 составили пациенты с инъекционной контурной пластикой (то есть более тщательно следящие за собой) и группу 3 – пациенты с воспалительными изменениями регионарных лимфатических узлов (которое провоцируется и поддерживается воспалительными изменениями в зубоальвеолярном комплексе). Промежуточное положение занимают пациенты группы 1 (индекс КПУ = 13.1 - высокий), перенесших ранее хирургические вмешательства на челюстно-лицевой области по поводу воспалительных стоматологических заболеваний.

Наиболее распространенной патологией зубоальвеолярного комплекса явились кариес и хронический периодонтит (в среднем, 37.5% и 35.4%, соответственно), неадекватная пломбировка корневых каналов (в среднем, 27,1%), острый периодонтит и генерализованный пародонтит в стадии обострения (в среднем, по 20.8%). При этом, кариес, острый и хронический периодонтит, а также – неадекватная пломбировка корневых каналов, наиболее часто наблюдались у пациентов группы 3, наиболее редко – у пациентов группы 2.

3.2. Результаты клинического изучения зоны лимфедемы

У 17 из 48 обследованных пациентов (35,4%) наблюдалась односторонняя лимфедема лица, у 20 пациентов (41,7%) – двухсторонняя лимфедема с большей выраженностью на одной стороне и лишь у 11 (22,9%) лимфедема лица была симметричной. При этом, в случаях асимметричной лимфедемы, она была более выражена на стороне с более выраженными воспалительными изменениями в зубоальвеолярном комплексе.

Анализ местных клинических проявлений лимфедемы лица представлен в таблице 5.

Таблица 5 - Местные клинические проявления лимфедемы лица

Признак		Группа 1 (n=16)	Группа 2 (n=17)	Группа 3 (n=15)	Всего (n=48)
Наличие отека	Есть	16 (100%)	16 (94.1%)	15 (100%)	47 (97,9%)
	Нет	0	1 (5.9%)	0	1 (2.1%)
Чувство тяжести в зоне отека	Есть	16 (100%)	17 (100%)	15 (100%)	48 (100%)
	Нет	0	0	0	0
Скованность мимических движений в зоне отека	Есть	16 (100%)	17 (100%)	15 (100%)	48 (100%)
	Нет	0	0	0	0
Болезненность в зоне отека	Есть	0	0	12 (80%)	12 (25%)
	Нет	16 (100%)	17 (100%)	3 (20%)	36 (75%)
Гиперемия кожи	Есть	2 (12.5%)	1 (5.9%)	3 (20%)	6 (12.5%)
	Нет	14 (87.5%)	16(94,1%)	12 (80%)	42 (87.5%)
Повышение плотности тканей в зоне отека	Есть	16 (100%)	16 (94,1%)	15 (100%)	47 (97,9%)
	Нет	0	1 (5.9%)	0	1 (2.1%)
Кожа собирается в складку	Есть	8 (50%)	9 (52.9%)	15 (100%)	32 (66.7%)
	Нет	8 (50%)	8 (47,1%)	0	16 (33.3%)
Ограничение открывания рта	Есть	2 (12.5%)	0	0	2 (4.2%)
	Нет	14 (87.5%)	17 (100%)	15 (100%)	46(95.8%)
Послеоперационные рубцы	Есть	12 (75%)	0	0	12 (25%)
	Нет	4 (25%)	17 (100%)	15 (100%)	36 (75%)
Увеличение регионарных лимфатических узлов	Есть	1 (6.3%)	1 (5.9%)	15 (100%)	17 (35.4%)
	Нет	15 (93.7%)	16 (94.1%)	0	31 (64.6%)

Как видно из таблицы 5, наиболее характерными жалобами в зоне лимфедемы лица, являлись: наличие припухлости (97,9% пациентов), ощущение тяжести и скованность движений в зоне лимфедемы (100% пациентов). Болезненность при пальпации в зоне лимфедемы отмечалась у 25% пациентов (это были исключительно пациенты группы 3 – с одонтогенными воспалительными изменениями в регионарных лимфатических узлах). Местная

гиперемия кожи наблюдалась лишь у 12.5% пациентов и была связана, по нашему мнению, с применением компрессов при попытке лечения лимфедемы.

Повышение плотности мягких тканей также являлось характерной особенностью лимфедемы и наблюдалась у 97,9% пациентов.

Для лимфедемы более характерно умеренное напряжение тканей: у 66.7% пациентов кожа собиралась в складку. Это 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.

Распределение пациентов в зависимости от распространенности лимфедемы представлено на рисунке 6.

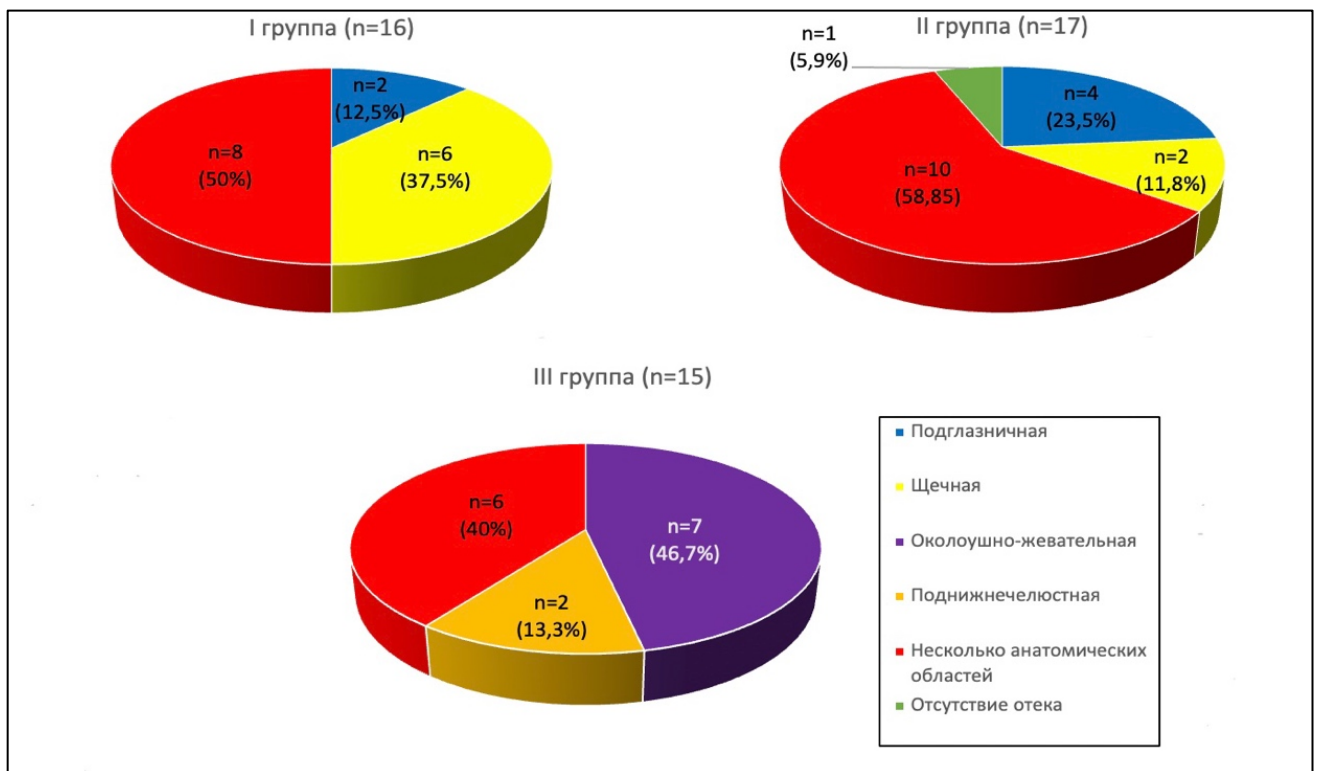


Рисунок 6 - Распределение пациентов в зависимости от распространенности лимфедемы

В группе 1 у 50% обследуемых отек распространялся на несколько анатомических областей, у 37,5% обследуемых отек локализовался в щечной области, 12,5% обследуемых в подглазничной области.

Во группе 2 у 58,8% обследуемых отек распространялся на несколько анатомических областей, у 23,5% обследуемых отек локализовался в подглазничной области, у 11,8% обследуемых в щечной области, у одного пациента (5,9%) отек отсутствовал.

В группе 3 у 46,7% обследуемых отек локализовался в околоушно-жевательной области, у 40% пациентов отек распространялся на несколько анатомических областей, у 13,3% пациентов отек локализовался в поднижнечелюстной области.

При сборе анамнеза подробно изучалась длительность существования клинических проявлений лимфедемы (Таблица 6).

Таблица 6 - Длительность существования клинических проявлений лимфедемы

Длительность существования лимфедемы	Группа 1 (n=16)	Группа 2 (n=17)	Группа 3 (n=15)	Всего (n=48)
До 1 месяца	5 (31.3%)	11 (64.7%)	15 (100%)	31 (64.6%)
От 1 до 6 месяцев	9 (56.3%)	4 (23.5%)	0	13 (27.1%)
Более 6 месяцев	2 (12.5%)	2 (11.8%)	0	4 (8.3%)

Как видно из таблицы 6, большая часть пациентов (в среднем – 64.6%) обратилась в Институт в течение первого месяца существования лимфедемы.

Короткий анамнез лимфедемы у пациентов группы 3 можно объяснить более частой встречаемостью у них воспалительных заболеваний зубоальвеолярного комплекса (см. Таблицу 4), 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 в ФГБУ НМИЦ «ЦНИИС и ЧЛХ» Минздрава России 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.

В результате клинического обследования все пациенты были разделены на 4 группы в зависимости от стадии лимфедемы по классификации MDAnderson Cancer Center Headand Neck Lymphedema Rating Scale (Рисунок 7).

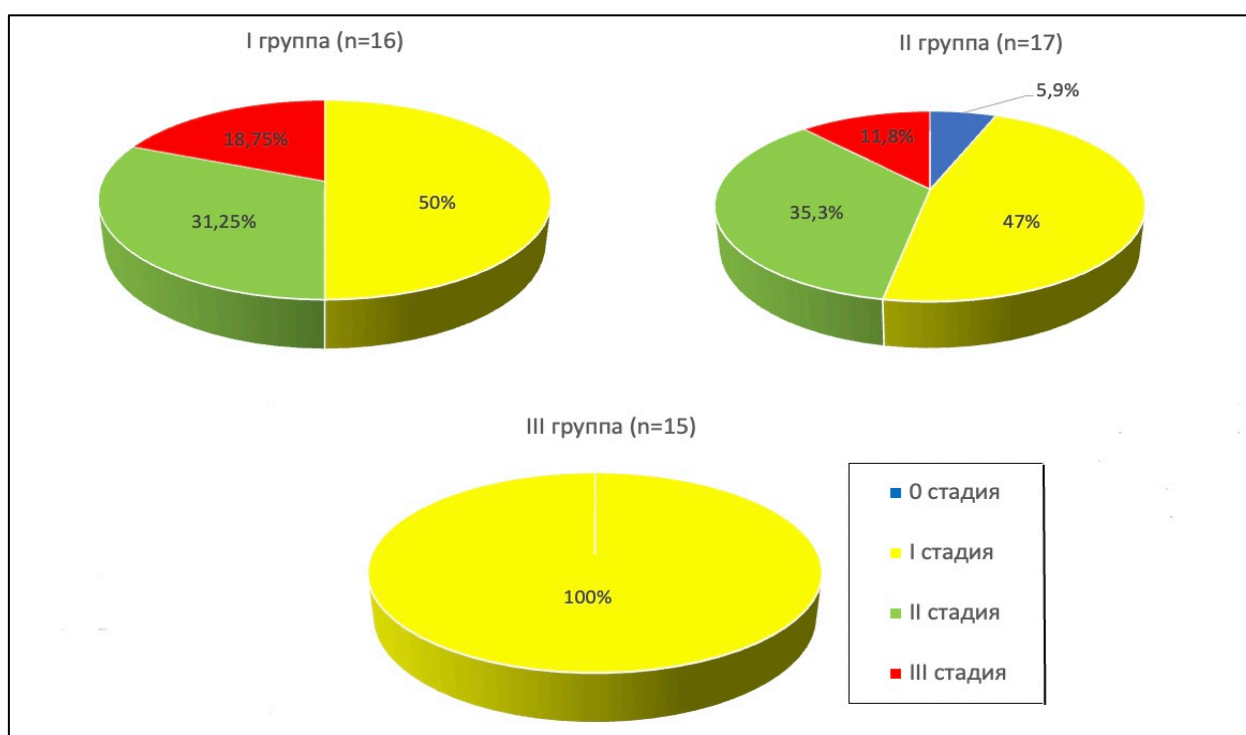


Рисунок 7 - Диаграммы долевого соотношения пациентов в зависимости от стадии лимфедемы в каждой группе

Как видно из рисунка 7, у 8 пациентов I группы (50%) была диагностирована I стадия лимфедемы, у 5 пациентов (31,25%) II стадия

лимфедемы, у 3 пациентов (18,75%) III стадия лимфедемы ЧЛО; во II группе пациентов у 1 пациентки (5,9%) была диагностирована 0 стадия лимфедемы, у 8 пациентов (47%) I стадия лимфедемы, у 6 пациентов (35,3%) II стадия лимфедемы, у 2 пациентов (11,8%) III стадия лимфедемы лица; в III группе всем пациентам была поставлена I стадия лимфедемы лица.

Такая однородность по стадии лимфедемы у пациентов группы 3 (100% со стадией 1) объясняется коротким анамнезом и ранним обращением к врачу-стоматологу.

Предшествующие хирургические вмешательства в зубо-альвеолярном комплексе и на мягких тканях лица (группа 1), а также – применение инъекционных косметологических процедур (группа 2) приводят к возникновению или усугублению лимфостаза лица, что порождает разнообразие стадий.

3.3. Результаты ультразвукового исследования зоны лимфедемы лица

При ультразвуковом исследовании мягких тканей лица и регионарных лимфатических узлов данных за наличие гнойного воспалительного процесса не было выявлено ни у одного пациента.

При УЗИ были выявлены основные ультразвуковые признаки лимфедемы, характерные для каждой группы пациентов (Таблица 7).

У 16 пациентов I группы (100%) было выявлено увеличение толщины мягких тканей, нарушение их эхоструктуры с нарушением послойной дифференцировки, диффузное повышение эхогенности тканей и наличие расширенных лимфатических сосудов в зоне патологического очага. У 8 пациентов (50%) была выявлена активизация кровотока в зоне патологического очага. У 3 пациентов (18,75%), имеющих длительно существующие клинические симптомы, наблюдались УЗ-признаки дегенеративных изменений по типу фиброзно-жировой трансформации. У одного пациента (6,25%) были признаки воспалительных изменений щечного лимфатического узла.

Таблица 7 - Эхографические признаки лимфедемы лица

Эхографический признак	Группа 1 (n=16)	Группа 2 (n=17)	Группа 3 (n=15)	Всего (n=48)
Увеличение толщины тканей	16 (100%)	16 (94.1%)	15 (100%)	47 (64.6%)
Нарушение послойной дифференцировки тканей	16 (100%)	17 (100%)	15 (100%)	48 (27.1%)
Диффузное повышение эхогенности тканей	16 (100%)	17 (100%)	15 (100%)	4 (8.3%)
Наличие расширенных лимфатических сосудов в зоне патологического очага	16 (100%)	17 (100%)	15 (100%)	4 (8.3%)
Активизация кровотока в зоне патологического очага	8 (50%)	9 (52.9%)	15 (100%)	4 (8.3%)
УЗИ-признаки дегенеративных изменений по типу фиброзно-жировой трансформации	3 (18.8%)	2 (11.8%)	0	4 (8.3%)
Эхографические признаки воспаления лимфатических узлов	1 (6.3%)	1 (5,9%)	15 (100%)	4 (8.3%)

Во II группе у 16 пациентов (94,1%) было выявлено увеличение толщины тканей и нарушение эхоструктуры тканей с нарушением четкости послойной дифференцировки тканей, диффузное повышение эхогенности тканей. У 9 пациентов (52,9%) наблюдалось усиление кровотока в зоне патологического очага. У 2 пациентов (11,8%), имеющих длительно существующие клинические симптомы, наблюдались эхопризнаки дегенеративных изменений по типу фиброзно-жировой трансформации. У одного пациента (5,9%) были признаки воспалительных изменений щечного лимфатического узла.

В III группе у 15 пациентов (100%) было выявлено увеличение толщины тканей, нарушение эхоструктуры тканей с нарушением четкости послойной дифференцировки, диффузное повышение эхогенности тканей, наличие расширенных лимфатических сосудов и активизация кровотока в зоне патологического очага. У всех были выявлены эхографические признаки воспалительных изменений в регионарных лимфатических узлах (увеличение

размеров, неровные контуры, нарушение васкуляризации, выраженное расширение афферентных лимфатических сосудов и повышение эхогенности прилежащей клетчатки).

Именно в процессе ультразвукового исследования мягких тканей челюстно-лицевой области у большей части пациентов удалось установить причину или фактор, усугубляющий развитие лимфедемы.

У всех пациентов I группы визуализировались послеоперационные рубцы, которые на эхограмме выглядели как линейная анэхогенная зона с неровными контурами.

У пациентов II группы были обнаружены ультразвуковые признаки фиброза тканей, как следствие инъекционной контурной пластики и/или нитевого лифтинга. В мягких тканях выявлялись гелеомы, переменные по своей структуре, размерам и локализации, и нерассасывающиеся косметические нити.

У всех пациентов III группы были выявлены эхопризнаки воспалительных изменений в регионарных лимфатических узлах.

Сопоставление данных клинического и ультразвукового исследований были определены характерные эхографические проявления для каждой стадии лимфедемы лица (Таблица 8).

Таблица 8 - Эхографическая характеристика стадий лимфедемы лица

Эхографический признак	Стадия 0 (n=1)	I стадия (n=31)	II стадия (n=11)	III стадия (n=5)
Увеличение толщины тканей	0	31 (100%)	11 (100%)	5 (100%)
Нарушение послойной дифференцировки тканей	0	31 (100%)	11 (100%)	5 (100%)
Диффузное повышение эхогенности тканей	1	31 (100%)	11 (100%)	5 (100%)
Наличие расширенных лимфатических сосудов в зоне патологического очага	1	31 (100%)	11 (100%)	5 (100%)
Активизация кровотока в зоне патологического очага	1	31 (100%)	0	0
Дегенеративные изменения по типу фиброзно-жировой трансформации	1	0	0	5 (100%)

Выявление у единственной пациентки с 0 (по клиническим проявлениям!) стадией лимфедемы дегенеративных изменений в подкожной клетчатке по типу фиброзно-жировой трансформации, связано, вероятно, с длительностью существования патологического процесса из-за его малой клинической выраженности, что явилось провоцирующим фактором для развития фиброза в зоне лимфедемы (Рисунок 8).

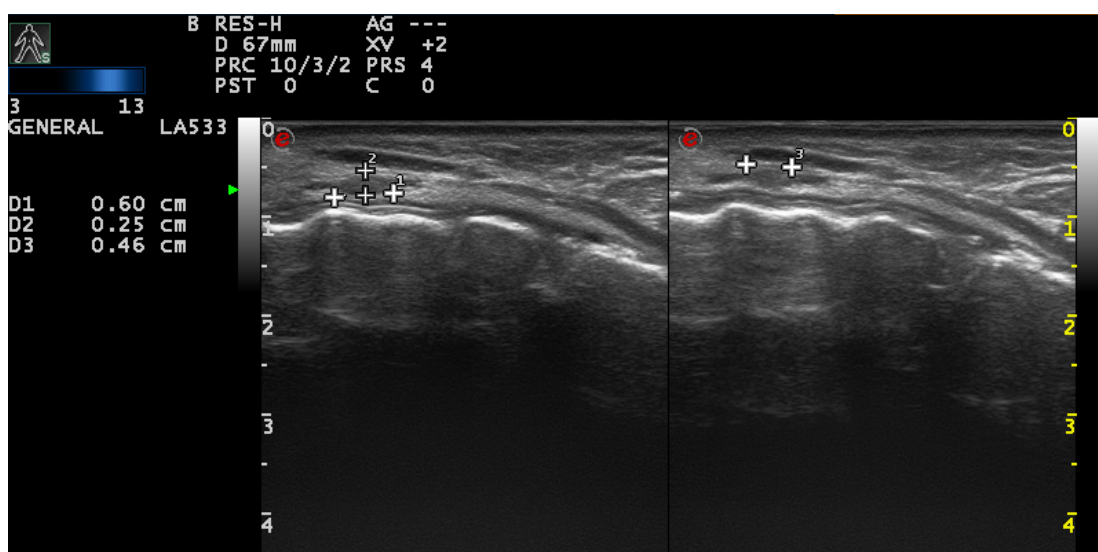


Рисунок 8 - Эхограмма щечных областей. Двухсторонняя лимфедема в щечных областях (стадия 0) у пациентки с инъекционной контурной пластикой лица в анамнезе. Повышение эхогенности средней зоны подкожной клетчатки; утолщение и увеличение количества фиброзных волокон (стромы); нечеткость контуров стромы; визуализируются скопления филлера (гелеомы)

У пациентов с I стадией лимфедемы на УЗИ было выявлено увеличение толщины мягких тканей в зоне патологического очага по сравнению с контралатеральной здоровой стороной, нарушение эхоструктуры тканей с нарушением четкости послойной дифференцировки тканей, повышение эхогенности тканей, наличие расширенных лимфатических сосудов и активизация кровотока в зоне лимфедемы по сравнению с контралатеральной стороной (Рисунки 9, 10, 11):

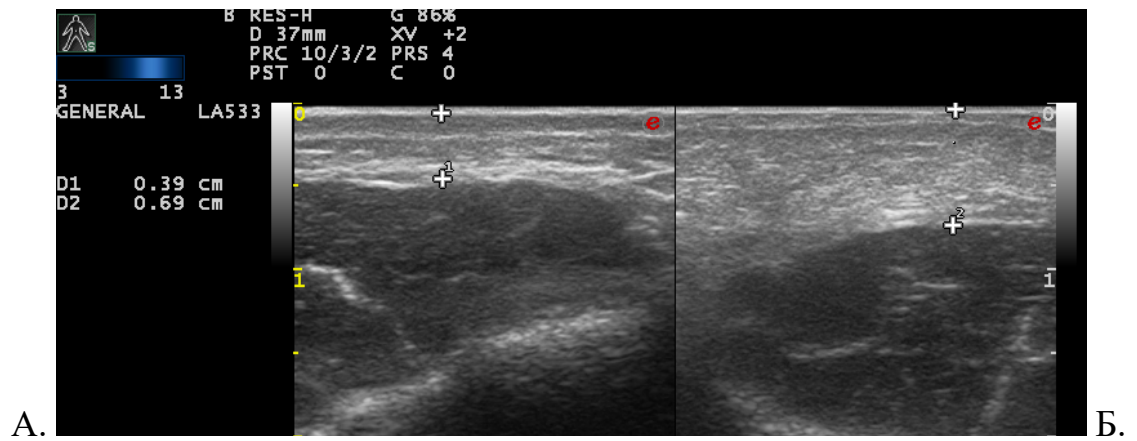


Рисунок 9 – Эхограммы правой (А) и левой (Б) щечных областей. Датчик 3-13 МГц; горизонтальная плоскость сканирования. Лимфедема в левой щечной области (стадия I). А – нормальная толщина, эхогенность и эхоструктурная дифференцировка тканей; Б – увеличение толщины комплекса «кожа+подкожная клетчатка», повышение эхогенности подкожной клетчатки с нарушением четкости послойной дифференцировки тканей и наличием полосовидных гипоэхогенных структур (расширенных лимфатических сосудов)

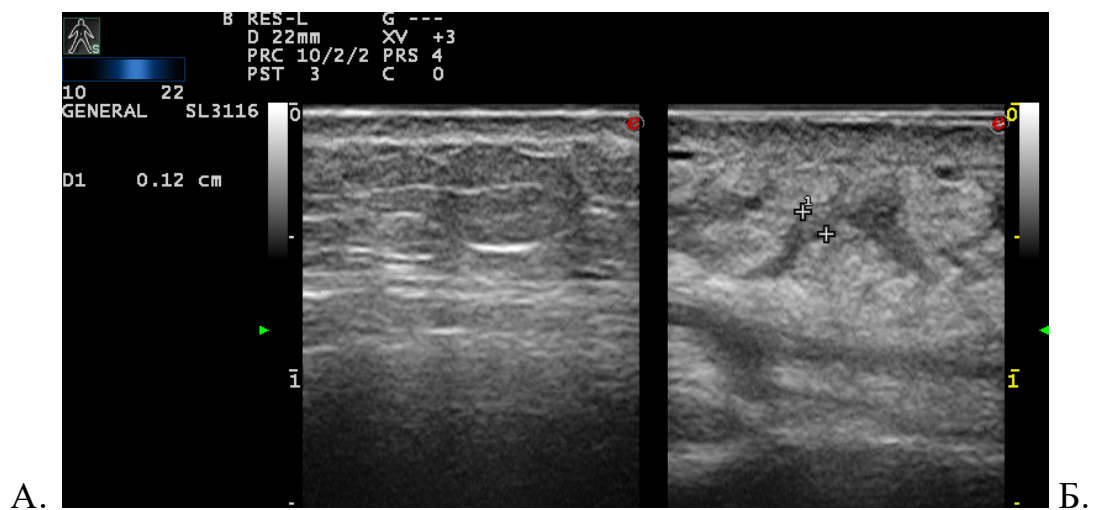


Рисунок 10 – Эхограммы правой (А) и левой (Б) щечных областей. того же пациента в тех же плоскостях сканирования. Датчик 10-22 МГц. А – нормальная эхогенность и эхоструктурная дифференцировка тканей; Б – кожа и подкожная клетчатка утолщены; диффузное повышение эхогенности подкожной клетчатки с нарушением структурной дифференцировки тканей и наличием тяжистых и ветвящихся гипоэхогенных структур шириной до 1,5 мм (расширенные лимфатические сосуды)

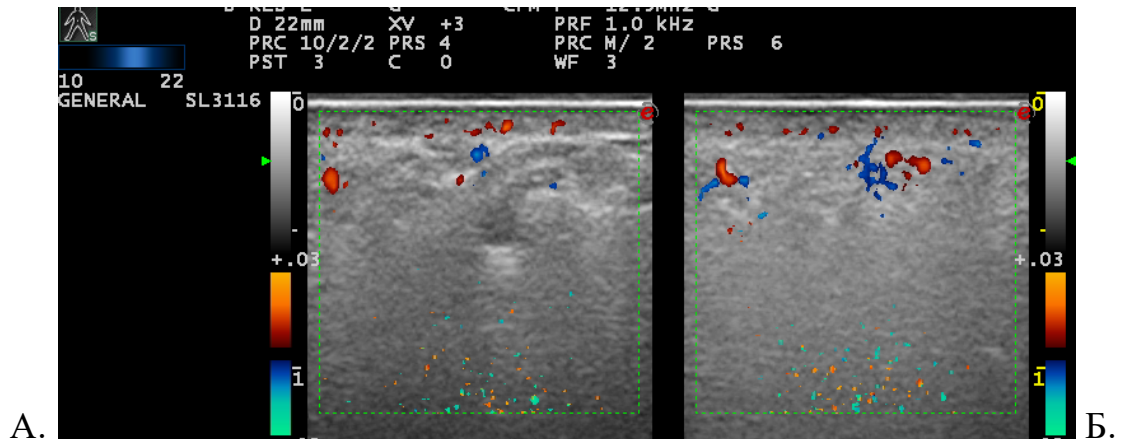


Рисунок 11 - Эхограммы левой щечной области того же пациента в режиме цветового доплеровского картирования кровотока (А, Б). Датчик 10-22МГц; горизонтальная плоскость сканирования. Лимфедема в левой щечной области (стадия I): в коже и подкожной клетчатке в зоне лимфедемы выявляются многочисленные точечные и линейные доплеровские сигналы низкоскоростного диапазона (активизация кровотока в микрососудистом русле)

У пациентов с II стадией лимфедемы было выявлено увеличение толщины мягких тканей в зоне патологического очага по сравнению с контралатеральной здоровой стороной, нарушение эхоструктуры тканей нарушением четкости послойной дифференцировки тканей, повышение эхогенности тканей, наличие расширенных лимфатических сосудов, обеднение кровотока в зоне патологического очага и активация кровотока по периферии патологического очага (Рисунки 12, 13).

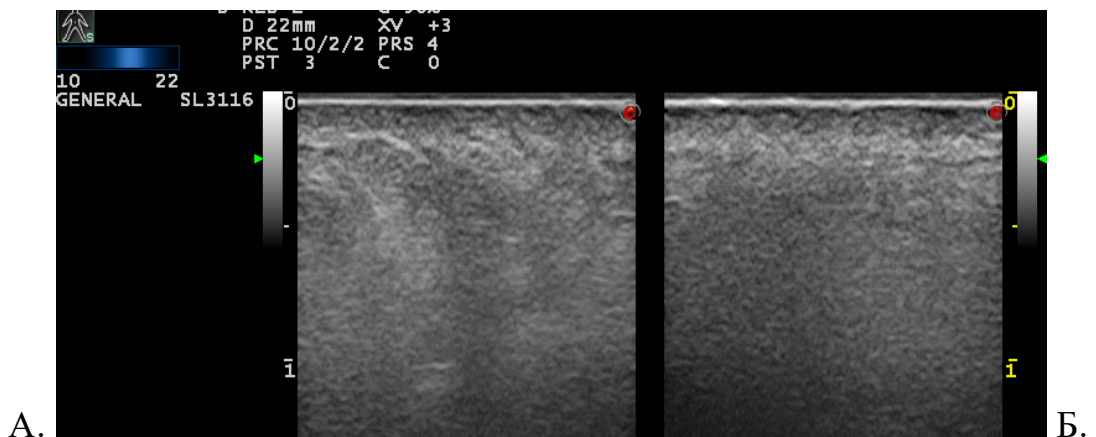


Рисунок 12 – Эхограммы правой (А) и левой (Б) щечных областей в горизонтальной плоскости. Датчик 10-22 МГц. Двухсторонняя лимфедема (стадия II)

Мягкие ткани утолщены; граница дерма-гиподерма не дифференцируется; диффузное повышение эхогенности подкожной клетчатки; в зоне гиподермы и в глубоких слоях подкожной клетчатки выявляются направленные перпендикулярно поверхности кожи полосовидные гипоэхогенные структуры (расширенные лимфатические сосуды) и короткие (до 3-4 мм) тяжистые структуры высокой эхогенности (очаговый фиброз соединительнотканной стромы).

У пациентов с III стадией лимфедемы было выявлено увеличение толщины мягких тканей в зоне патологического очага по сравнению с контралатеральной здоровой стороной, нарушение эхоструктуры тканей с нарушением четкости послойной дифференцировки тканей, эхопризнаки дегенеративных изменений по типу фиброзно-жировой трансформации в зоне патологического очага (гиперэхогенные линейные включения на фоне пониженной эхогенности, характеризующие фиброзно-жировую трансформацию ткани), вокруг которых находилась зона с диффузно повышенной эхогенностью, наличие расширенных лимфатических сосудов в зоне патологического очага и обеднение микроциркуляции в зоне патологического очага (Рисунок 14).

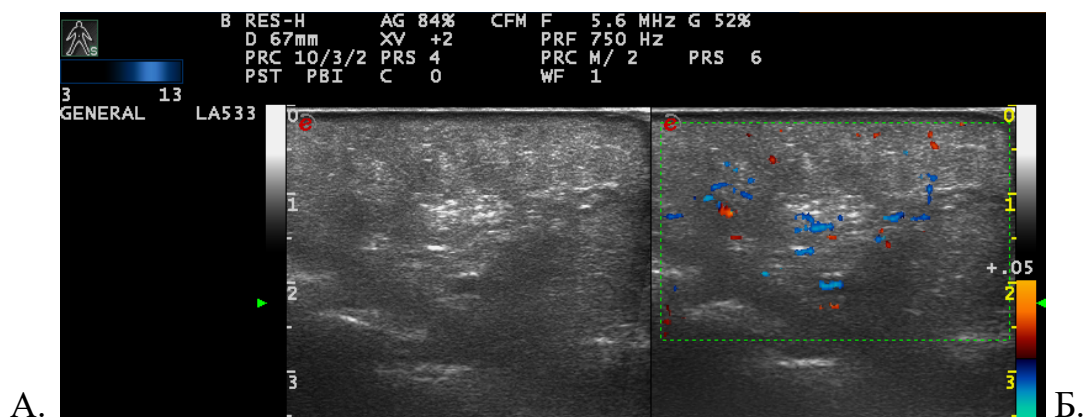


Рисунок 13 - Эхограммы левой щечной области того же пациента в В-режиме (А) и режиме цветового доплеровского картирования кровотока (Б). Датчик 3-13МГц; горизонтальная плоскость сканирования. Лимфедема в левой щечной области (стадия II): в коже и подкожной клетчатке в зоне лимфедемы выявляются единичные точечные доплеровские сигналы низкоскоростного диапазона (обеднение кровотока в микрососудистом русле)

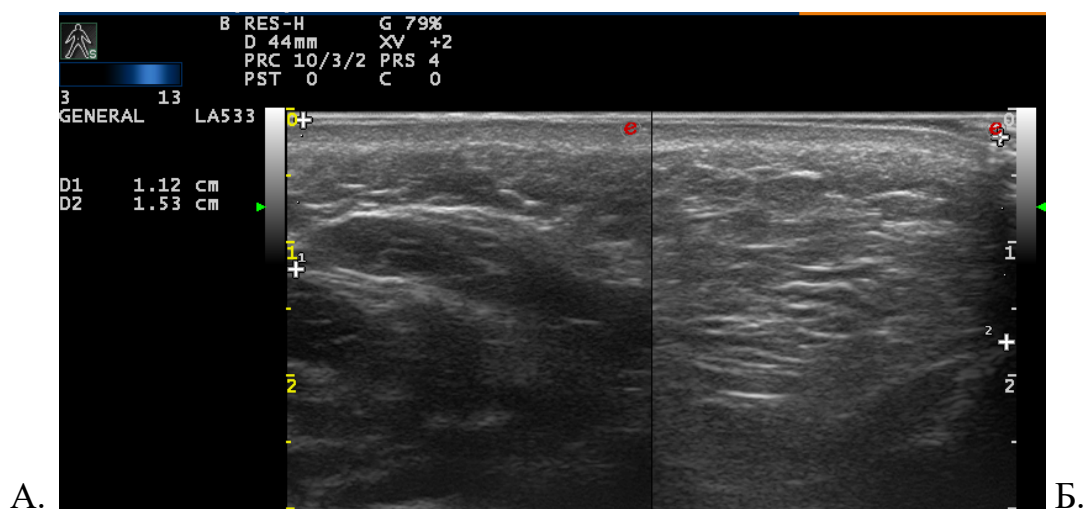


Рисунок 14 - Эхограммы правой (А) и левой (Б) щечных областей в горизонтальной плоскости сканирования. Датчик 3-13МГц. Лимфедема в левой щечной области (стадия III). А – нормальная эхогенность и послойная дифференцировка тканей; Б – кожа и подкожная клетчатка утолщены; граница дерма-гиподерма дифференцируется менее четко, чем с контралатеральной стороны; умеренно выраженное диффузное повышение эхогенности подкожной клетчатки; в зоне гиподермы и в глубоких слоях подкожной клетчатки выявляются множественные направленные продольно тяжистые структуры высокой эхогенности (диффузный фиброз)

Таким образом, исходя из полученных данных, были выделены совокупные клинические и эхографические диагностические критерии, характерные для каждой стадии лимфедемы:

Для 0 (латентной, субклинической) стадии лимфедемы челюстно-лицевой области характерно наличие следующих параметров:

Клинически:

- 1) Отсутствие отека;
- 2) Чувство тяжести, дискомфорт в мягких тканях в зоне патологического очага;
- 3) Скованность мимических движений в зоне патологического очага;
- 4) Мягкие ткани в зоне лимфедемы нормальной консистенции;

5) Наличие в анамнезе инвазивного вмешательства в челюстно-лицевой области (инвазивные косметологические процедуры, хирургические операции и другие);

При ультразвуковом исследовании определяется:

1) толщина тканей в зоне патологического очага и с контралатеральной стороны (зона неизмененных тканей) одинаковая;

2) нормальная эхоструктура тканей (наличие четкости дифференцировки тканей на слои: кожу, подкожно-жировую клетчатку, фасцию, мышцы) в зоне патологического очага и на «здоровой» стороне;

3) наличие повышения эхогенности подкожно-жировой клетчатки в зоне патологического очага по сравнению с эхогенностью тканей на контралатеральной стороне (зона неизмененных тканей);

4) наличие расширенных лимфатических сосудов в зоне патологического очага (визуализация лимфатических сосудов при ультразвуковом исследовании);

5) активация кровотока в зоне патологического очага в сравнении с контралатеральной стороной (зона неизмененных тканей): увеличение количества и диаметра кровеносных сосудов;

6) уплотнение стромы в подкожной клетчатке

Для I (первой) стадии лимфедемы челюстно-лицевой области характерно наличие следующих параметров:

Клинически определяется:

1) Отек мягких тканей ЧЛО;

2) Чувство тяжести, дискомфорт в мягких тканях в зоне локализации отека;

3) Скованность мимических движений в зоне локализации отека;

4) Мягкие ткани ЧЛО в зоне локализации отека при пальпации нормальной или повышенной плотности;

5) Мягкие ткани в зоне локализации отека собираются в складку.

При ультразвуковом исследовании определяется:

1) увеличение толщины тканей в зоне патологического очага по сравнению с толщиной тканей на контралатеральной стороне (зона неизмененных тканей);

2) наличие нарушения эхоструктуры тканей (четкости дифференцировки тканей на слои: кожу, подкожно-жировую клетчатку, фасцию, мышцы в зоне патологического очага);

3) наличие диффузного повышения эхогенности тканей в зоне патологического очага по сравнению с эхогенностью тканей на контралатеральной стороне (зона неизмененных тканей);

4) наличие расширенных лимфатических сосудов в зоне патологического очага (визуализация лимфатических сосудов при ультразвуковом исследовании);

5) активизация кровотока в зоне патологического очага в сравнении с контралатеральной стороной (зона неизмененных тканей): увеличение количества и диаметра кровеносных сосудов.

Для II (второй) стадии лимфедемы челюстно-лицевой области характерно наличие следующих параметров:

Клинически определяется:

1) Отек мягких тканей ЧЛО;

2) Чувство тяжести, дискомфорт в мягких тканях в зоне локализации отека;

3) Скованность мимических движений в зоне локализации отека;

4) Мягкие ткани ЧЛО в зоне локализации отека при пальпации повышенной плотности;

5) Мягкие ткани в зоне локализации отека в складку не собираются

При ультразвуковом исследовании определяется:

1) увеличение толщины тканей в зоне патологического очага по сравнению с толщиной тканей на контралатеральной стороне (зона неизмененных тканей);

2) нарушение эхоструктуры тканей и четкости послойной дифференцировки в зоне патологического очага;

3) повышения эхогенности тканей в зоне патологического очага по сравнению с эхогенностью тканей на контралатеральной (здоровой) стороне;

4) расширение лимфатических сосудов в зоне лимфедемы;

5) обеднение кровотока в зоне патологического очага и активизация кровотока по его периферии.

Для III (третьей) стадии лимфедемы челюстно-лицевой области характерно наличие следующих параметров:

Клинически определяется:

1) Отек мягких тканей ЧЛО;

2) Чувство тяжести, дискомфорт в мягких тканях в зоне локализации отека;

3) Скованность мимических движений в зоне локализации отека;

4) Мягкие ткани ЧЛО в зоне локализации отека при пальпации повышенной плотности;

5) Мягкие ткани в зоне локализации отека в складку не собираются.

При ультразвуковом исследовании определяется:

1) увеличение толщины тканей в зоне патологического очага по сравнению с толщиной тканей на контралатеральной (здоровой) стороне;

2) наличие полного нарушения эхоструктуры и послойной дифференцировки тканей;

3) наличие дегенеративных изменений по типу фиброзно-жировой трансформации в зоне патологического очага;

4) наличие расширенных лимфатических сосудов в зоне патологического очага;

5) обеднение кровотока в зоне патологического очага в сравнении с контралатеральной (здоровой) стороной.

3.4. Клиническая оценка реакции тканей в зоне регионарного подкожного введения лекарственного препарата

Перед началом лимфотропной терапии у каждого пациента был проведен осмотр и пальпация мягких тканей в субмастоидальной области на стороне предполагаемого введения лекарственного препарата (Рисунок 15).



Рисунок 15 - Визуальная оценка субмастоидальной области на стороне предполагаемого введения препарата

Ни у одного из пациентов не было выявлено противопоказаний для регионарного подкожного введения препарата бовгиалуронидаза азоксимер.

Во всех случаях лимфотропная терапия проходила без общесоматических и местных осложнений, как во время, так и после введения лекарственного препарата.

Во время введения лекарственного препарата все пациенты (100%) отмечали незначительное чувство жжения, покалывания и распирания в заушной области, которое усиливалось по мере увеличения объема вводимого препарата.

При визуальном осмотре при введении препарата отмечалось постепенное появление гиперемии кожных покровов, что является нормальным проявлением

активизации кровотока в микроциркуляторном русле, а также воздействием на ткани препарата (согласно инструкции по применению).

Также при введении препарата у всех пациентов непосредственно в зоне инъекции наблюдалось постепенное появление куполообразного возвышения мягких тканей (инфильтрата). Размер инфильтрата доходил до 2×2 см, что является нормой, связанной с подкожным введением достаточно большого объема лекарственного препарата, необходимого для создания высокого гидростатического давления в подкожной клетчатке и соответственно создания условий для попадания лекарства в лимфатическую систему (Рисунок 16). Сразу после введения препарата пальпация данного инфильтрата была слабоблезненная, его плотность была выше, чем у соседних тканей.



Рисунок 16 – Субмастоидальная область пациента сразу после регионарного подкожного введения лекарственного препарата

Через 15 мин после регионарного подкожного введения препарата у всех пациентов в зоне инъекции отмечалось наличие остаточной гиперемии кожных покровов, куполообразное возвышение мягких тканей отсутствовало, ткани при пальпации имели нормальную консистенцию, пальпация слабоблезненная (Рисунок 17).



Рисунок 17 – Субмастоидальная область пациента через 15 мин после регионарного подкожного введения лекарственного препарата

Все пациенты отмечали незначительную болезненность при пальпации в заушной области в зоне введения препарата после лимфотропной терапии, которая проходила в течение нескольких часов/дней. Поэтому всем пациентам было рекомендовано смазывать область инъекции гепариновой мазью.

Через месяц после полного курса лимфотропной терапии у всех пациентов мягкие ткани субмастоидальной области в зоне инъекции имели нормальный цвет кожных покров, а при пальпации - нормальную консистенцию, отсутствие инфильтрата, пальпация в данной области была безболезненная.

3.5. Ультразвуковая оценка реакции мягких тканей и микроциркуляторного русла в зоне регионарного подкожного введения лекарственного препарата

Перед началом инъекции у каждого пациента определялась толщина подкожной клетчатки, угол и глубина введения иглы (игла должна была быть на глубине 50% от толщины подкожной клетчатки).

В процессе введения препарата (после инъекции порции объемом 1 мл) определялась толщина подкожной клетчатки и диаметра лимфатического сосуда с расчетом величины прироста каждого параметра (Таблица 9).

Таблица 9 - Состояние мягких тканей в субмастоидальной области при регионарном подкожном введении препарата (межгрупповые различия)

Показатель	I группа	II группа	III группа	P
Толщина ПЖК до введения, см	0,2 ± 0,042	0,158 ± 0,038	0,189 ± 0,066	0,1
Угол введения иглы, °	32,38 ± 4,03	31,56 ± 3,36	32,27 ± 3,11	0,85
Толщина ПЖК через 1 мл, см	0,339 ± 0,065	0,31 ± 0,041	0,369 ± 0,137	0,33
Прирост толщины ПЖК через 1 мл, %	175,3 ± 49	204 ± 50	202 ± 71	0,45
Диаметр ЛС через 1 мл, мм	0,212 ± 0,049	0,208 ± 0,071	0,252 ± 0,139	0,52
Толщина ПЖК через 2 мл, см	0,419 ± 0,099	0,372 ± 0,054	0,457 ± 0,156	0,22
Прирост толщины ПЖК через 2 мл	220 ± 82	247 ± 64	250 ± 120	0,72
Диаметр ЛС через 2 мл, мм	0,306 ± 0,117	0,296 ± 0,094	0,401 ± 0,252	0,31
Прирост диаметра ЛС через 2 мл, %	151 ± 50	144 ± 26,5	159 ± 28,6	0,53
Толщина ПЖК через 3 мл, см	0,482 ± 0,123	0,412 ± 0,065	0,53 ± 0,136	0,15
Прирост толщины ПЖК через 3 мл, %	255 ± 103	252 ± 50	301 ± 115	0,48
Диаметр ЛС через 3 мл, мм	0,407 ± 0,119	0,365 ± 0,076	0,507 ± 0,25	0,24
Прирост диаметра ЛС через 3 мл, %	195 ± 47	187 ± 38	212 ± 42,6	0,48

Как видно из таблицы 9, между пациентами трех групп не было выявлено достоверных различий по изучаемым показателям, поэтому мы определили значения этих показателей на всей выборке пациентов. Прирост значений выбранных критериальных показателей (толщины подкожной клетчатки и

диаметра лимфатических сосудов) определялся в процессе регионарного подкожного введения препарата с шагом в 1 мл на уровне кончика инъекционной иглы. Скорость введения лекарственного препарата пациентам варьировала от 0,2 мл/мин до 0,75 мл/мин (средн. = $0,4 \pm 0,119$ мл/мин). Угол введения иглы варьировал от 24° до 38° (средн. = $32,1^{\circ} \pm 3,42^{\circ}$) (Таблица 10).

Таблица 10 - Изменения толщины подкожной клетчатки и лимфатических сосудов в субмастоидальной области при регионарном подкожном введении препарата

		Кожа	Подкожная клетчатка		Лимфатические сосуды	
		Толщина (см)	Толщина (см)	Прирост (%)	Диаметр (мм)	Прирост (%)
До инъекции	Мин.	0,11	0,1	-	-	-
	Макс.	0,23	0,27	-	-	-
	Средн.	$0,155 \pm 0,027$	$0,182 \pm 0,052$	-	-	-
Инъекция 1 мл	Мин.	-	0,13	126	0,1	-
	Макс.	-	0,46	270	0,5	-
	Средн.	-	$0,32 \pm 0,088$	183 ± 35	$0,224 \pm 0,093$	-
Инъекция 2 мл	Мин.	-	0,19	143	0,19	100
	Макс.	-	0,69	290	0,99	279
	Средн.	-	$0,38 \pm 0,09$	215 ± 43	$0,33 \pm 0,168$	151 ± 36
Инъекция 3 мл	Мин.	-	0,33	161	0,28	125
	Макс.	-	0,72	294	1,1	300
	Средн.	-	$0,44 \pm 0,091$	242 ± 41	$0,43 \pm 0,178$	199 ± 43

Проводилась также полуколичественная оценка цветового доплеровского картирования кровотока (кровоток обычный, активизирован, обеднен).

Чувствительность цветового доплера настраивалась так, чтобы при нативном исследовании в коже и подкожной клетчатке регистрировались единичные доплеровские сигналы.

Исходная (до регионарной подкожной инъекции) толщина кожи варьировала от 0,11см до 0,23см (средн. = $0,155 \pm 0,027$ см.); толщина подкожной клетчатки варьировала от 0,1см до 0,27см (средн. = $0,182 \pm 0,052$ см); лимфатические сосуды не визуализировались. Регистрировались единичные доплеровские сигналы в коже и подкожной клетчатке.

После введения 1 мл препарата *tin* прирост толщины ПЖК был равен 126%, а *max* 270% (средн. = $183\% \pm 35\%$); у всех пациентов стали визуализироваться лимфатические сосуды диаметром от 0,1 до 0,5 мм (средн. = $0,224 \pm 0,093$ мм). У 26 пациентов (84%) активизировался кровоток в зоне инъекции, что свидетельствует об увеличении гидростатического давления в интерстиции и увеличении объемного кровотока в микроциркуляторном русле (Рисунок 18). У 5 пациентов (16%) активность кровотока инъекции не изменилась.

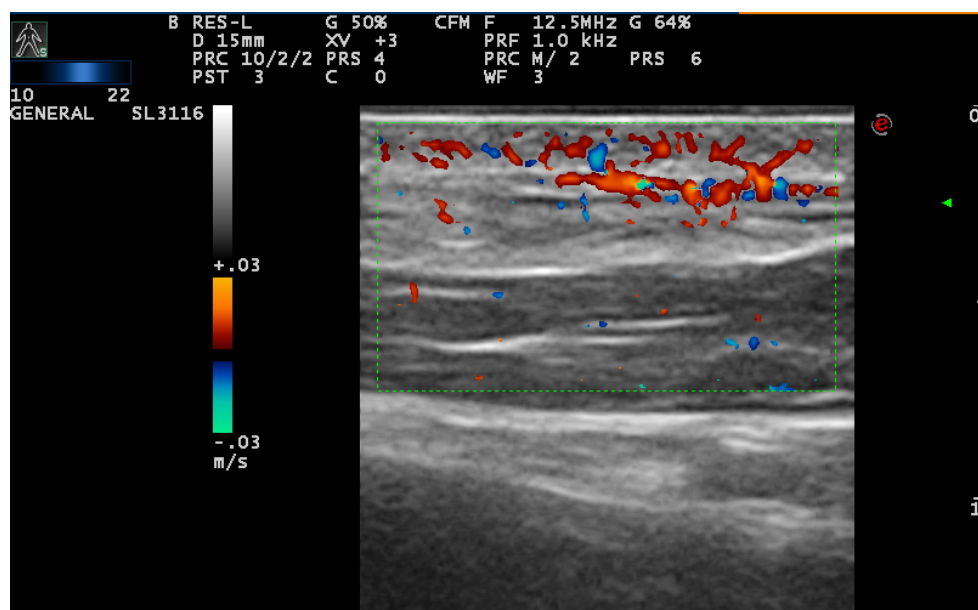


Рисунок 18 - Эхограмма субмастоидальной области в продольном срезе. Датчик 10-22МГц. Введение 1 мл препарата. Повышение активности гемодинамики в коже и подкожной клетчатке в зоне введения препарата

После введения 2 мл лекарственного препарата *min* прирост толщины ПЖК был равен 143%, а *max* 290% (средн. = 215% ± 43%); диаметр лимфатических сосудов вариировал от 0,19 до 0,99 мм (средн. = 0,33 ± 0,168 мм). Среднее увеличение диаметра лимфатических сосудов составляло 151% ± 36%. У всех пациентов наблюдалась сохранялась кровотока, но она была менее выраженной, чем после введения 1мл препарата (Рисунок 19).

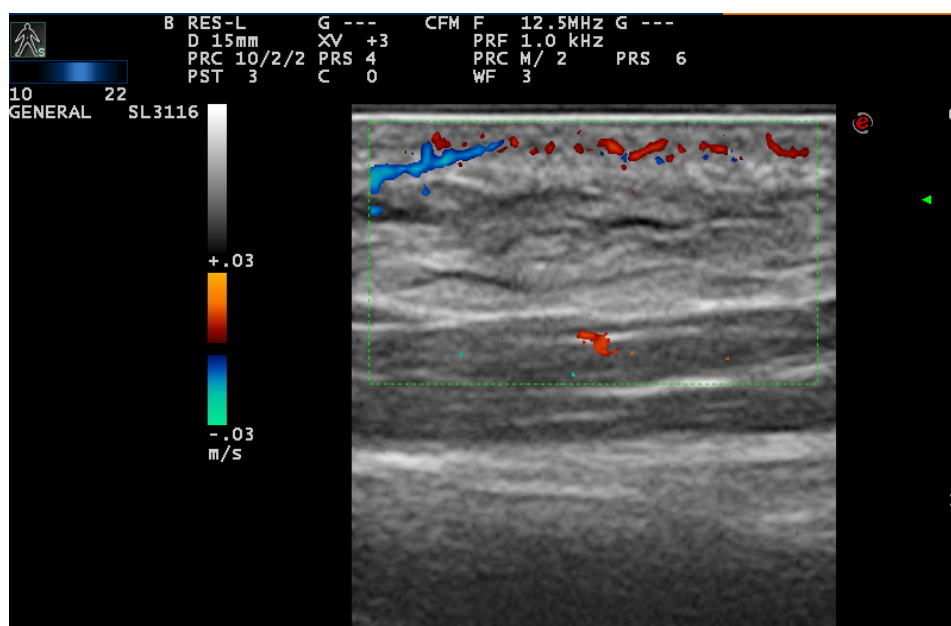


Рисунок 19 - Эхограмма субмастоидальной области в продольном срезе. Датчик 10-22МГц. Введение 2 мл препарата. Расширение лимфатических сосудов в подкожной клетчатке; умеренно выраженная активизация гемодинамики в коже

После введения 3 мл препарата *min* прирост толщины подкожной клетчатки был равен 161%, а *max* 294% (средн. = 242% ± 41%); диаметр лимфатических сосудов вариировалот 0,28 до 1,1 мм (средн. = 0,43 ± 0,178 мм). Среднее увеличение диаметра лимфатических сосудов составляло 199% ± 43%. У 21 пациента (68%) кровотоков в зоне инъекции был активен, у 10 пациентов (32%) активность кровотока в зоне инъекции значительно снизилась (Рисунок 20).

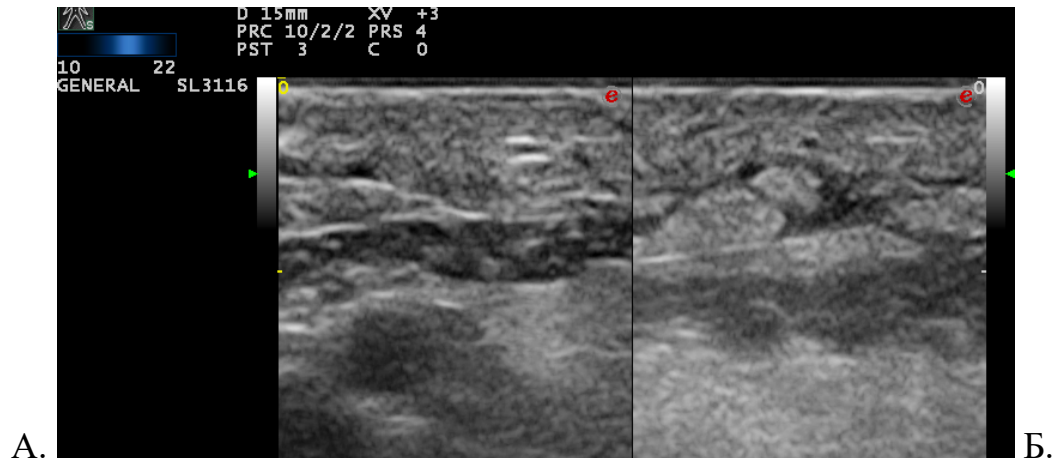


Рисунок 20 - Эхограммы субмастоидальной области в продольном срезе. Датчик 10-22МГц. Введение 3 мл препарата. Значительное расширение лимфатических сосудов в подкожной клетчатке

3.6. 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. Для этого потребовалось, в зависимости от стадии, длительности и сопутствующих факторов развития лимфедемы проведение от 1 до 4 курсов лимфотропной терапии (Приложение А: Таблицы А.1, А.2, А.3).

Определение вероятности наличия клинических (или ультразвуковых) симптомов лимфедемы для каждой группы пациентов (или при каждой стадии лимфедемы) до лечения (или в зависимости от количества курсов лечения) и достоверности различий симптомов проводилось на основе однофакторного дисперсионного анализа.

При межгрупповом анализе клинических и ультразвуковых симптомов до лечения выявлено наиболее достоверное различие симптомов (Рисунки 21, 22):

- болезненная пальпация ($F=61.8$; $p<0.05$);
- увеличенные регионарные лимфатические узлы ($F=109$; $p<0.05$).

Данные симптомы были характерны для всех пациентов 3 группы.

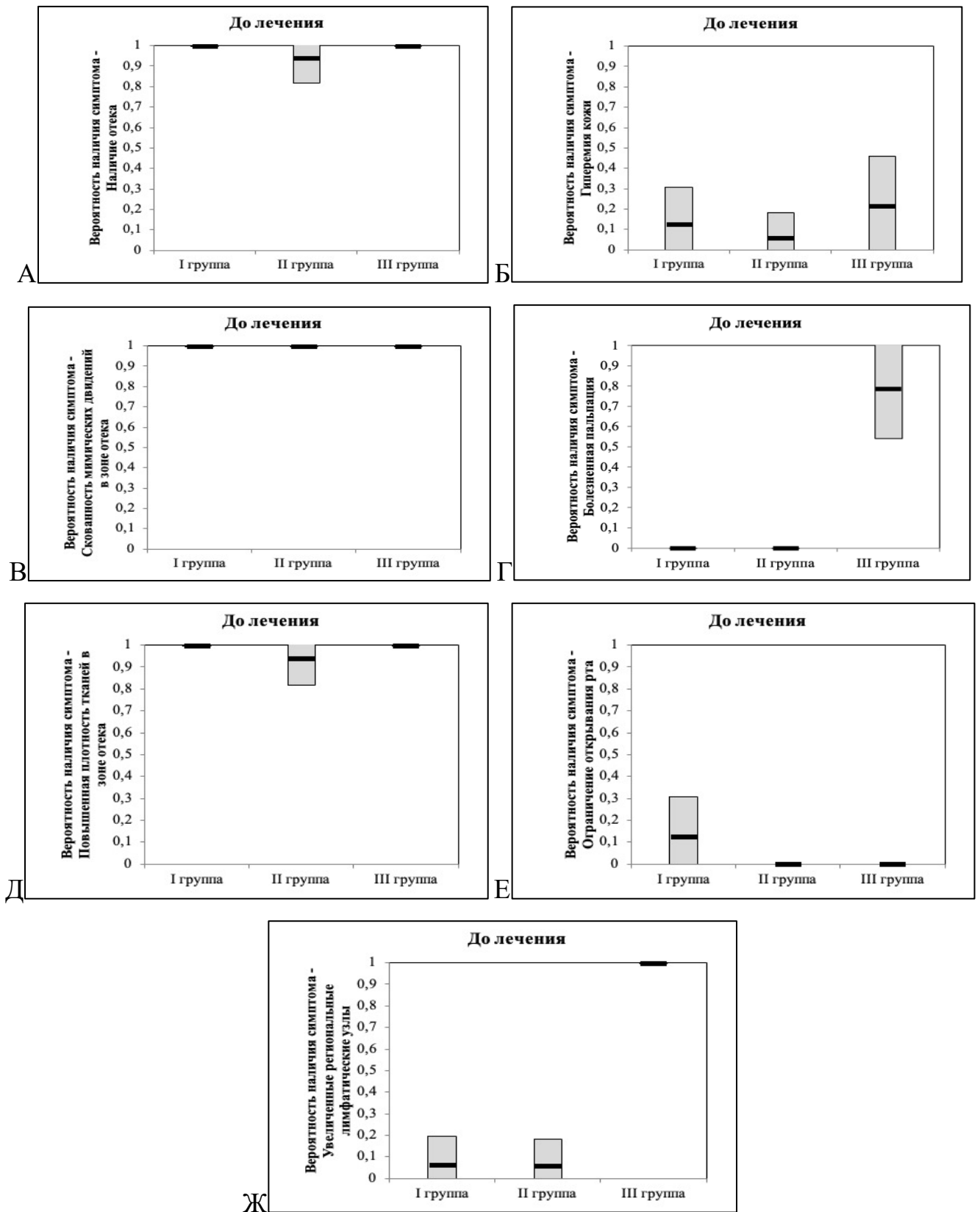


Рисунок 21 - Вероятность наличия **клинических симптомов** у пациентов в каждой группе до лечения: А - наличие отека; Б - гиперемия кожи; В - скованность мимических движений; Г - болезненная пальпация; Д - повышенная плотность тканей; Е - ограничение открывания рта; Ж - увеличенные регионарные лимфатические узлы

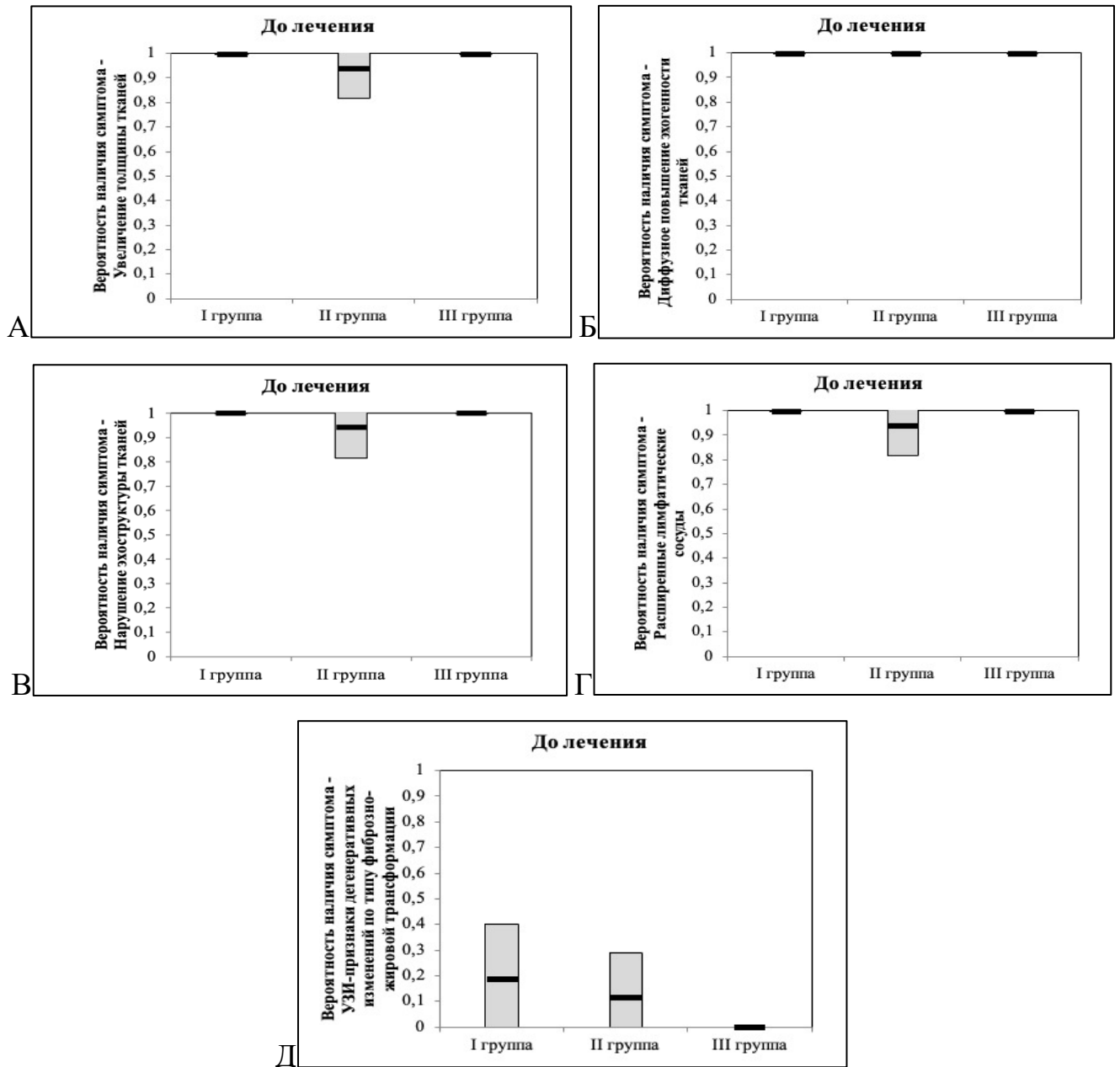


Рисунок 22 - Вероятность наличия ультразвуковых признаков у пациентов в каждой группе до лечения: А - увеличение толщины тканей; Б - диффузное повышение эхогенности тканей; В - нарушение эхоструктуры тканей; г) расширенные лимфатические сосуды; д) дегенеративные изменения по типу фиброзно-жировой трансформации

При анализе клинических и ультразвуковых симптомов для каждой стадии лимфедемы до лечения выявлено наиболее достоверное различие симптомов (Рисунки 23, 24):

- Болезненная пальпация ($F=4.7$; $p=0.014$);
- Увеличенные региональные лимфатические узлы ($F=5.6$; $p=0.007$).

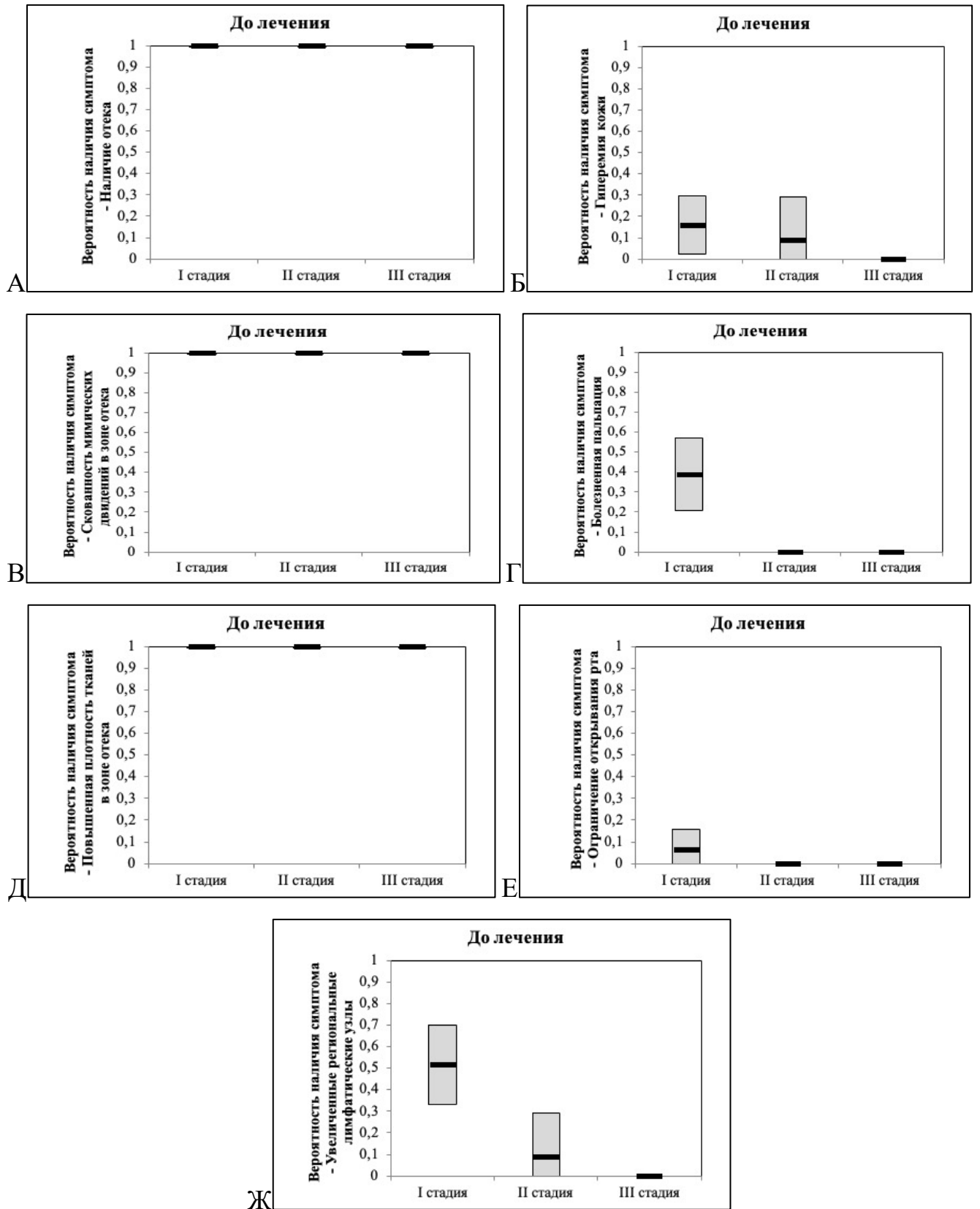


Рисунок 23 - Вероятность наличия **клинических симптомов** у пациентов в каждой группе до лечения: А - наличие отека; Б - гиперемия кожи; В - скованность мимических движений; Г - болезненная пальпация; Д - повышенная плотность тканей; Е - ограничение открывания рта; Ж - увеличенные регионарные лимфатические узлы

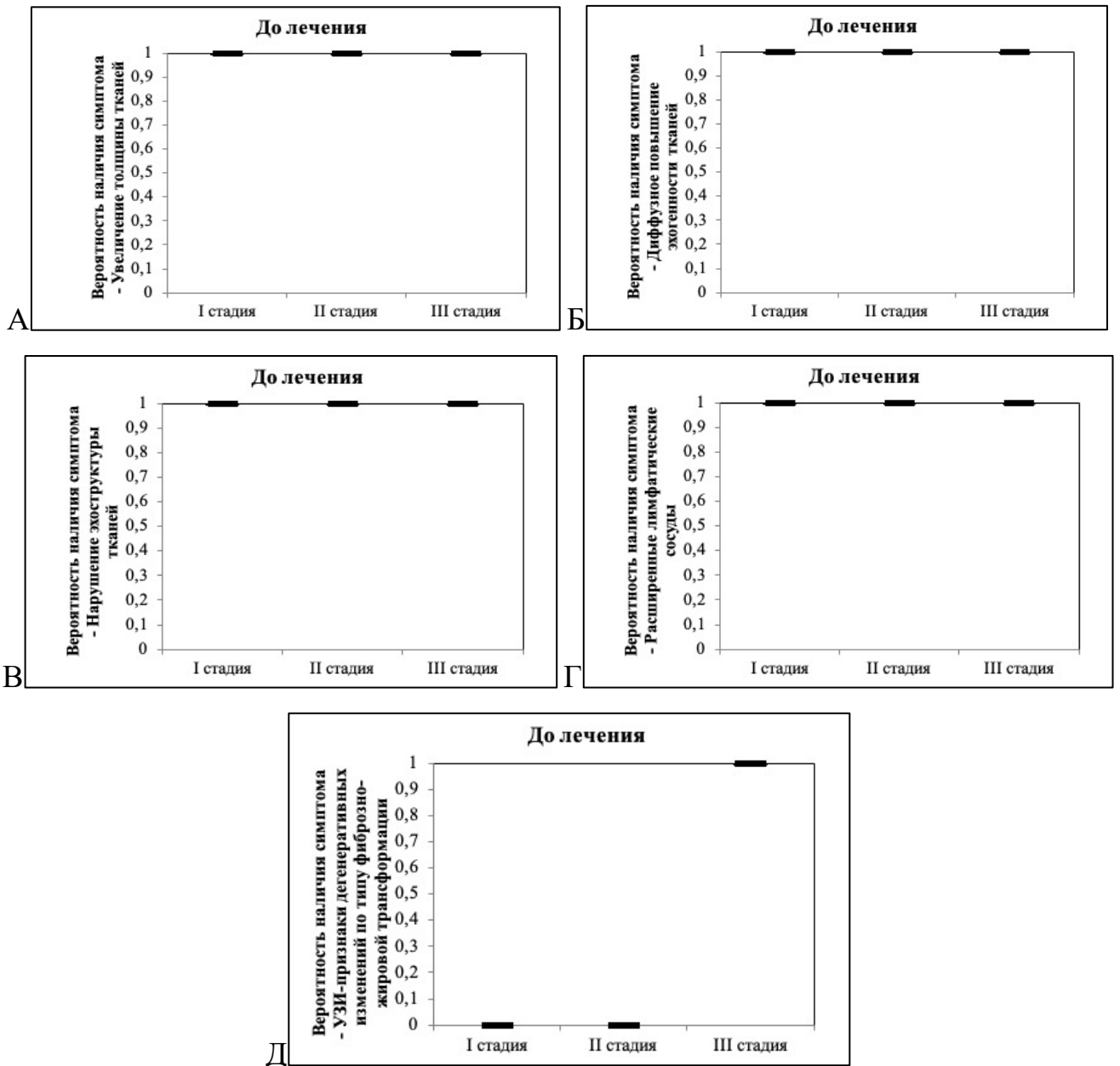


Рисунок 24 - Вероятность наличия ультразвуковых признаков у пациентов в каждой группе до лечения: А - увеличение толщины тканей; Б - диффузное повышение эхогенности тканей; В - нарушение эхоструктуры тканей; г) расширенные лимфатические сосуды; д) дегенеративные изменения по типу фиброно-жировой трансформации

Эффективность лечения пациентов с лимфедемой челюстно-лицевой области оценивалась на основе клинических данных (регрессия отека, нормализация цвета кожных покровов, уменьшение плотности мягких тканей в зоне нарушения лимфодренажа, нормализация подвижности мимических мышц, нормализация степени открывания рта, снижение чувства скованности и тяжести

в мягких тканях лица, нормализация состояния региональных лимфатических узлов) и ультразвуковой картины (уменьшение толщины тканей, восстановление эхоструктуры тканей с восстановлением четкости послойной дифференцировки, нормализация эхогенности тканей, нормализация состояния микроциркуляторного русла, нормализация состояния регионарных лимфатических узлов).

При межгрупповом анализе клинических и ультразвуковых симптомов после 1 курса лимфотропной терапии выявлено наиболее достоверное различие симптомов (Рисунки 25, 26):

- Диффузное повышение эхогенности тканей ($F=7.3$; $p=0.002$);
- Наличие отека ($F=11.5$; $p<0.05$);
- Нарушение эхоструктуры тканей ($F=13.7$; $p<0.05$);
- Повышенная плотность тканей в зоне отека ($F=3.46$; $p=0.04$);
- Расширенные лимфатические сосуды ($F=13.8$; $p<0.05$);
- Увеличение толщины тканей ($F=13.8$; $p<0.05$).

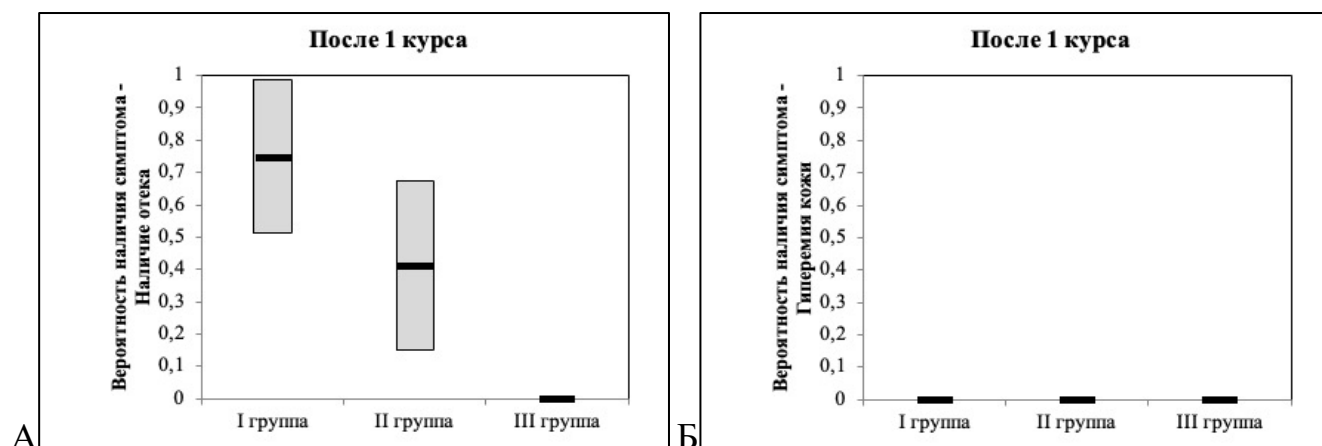


Рисунок 25 - Вероятность наличия клинических симптомов у пациентов в каждой группе после 1 курса лечения: А - наличие отека; Б - гиперемия кожи; В - скованность мимических движений; Г - болезненная пальпация; Д - повышенная плотность тканей; Е - ограничение открывания рта; Ж - увеличенные регионарные лимфатические узлы (Лист 1)

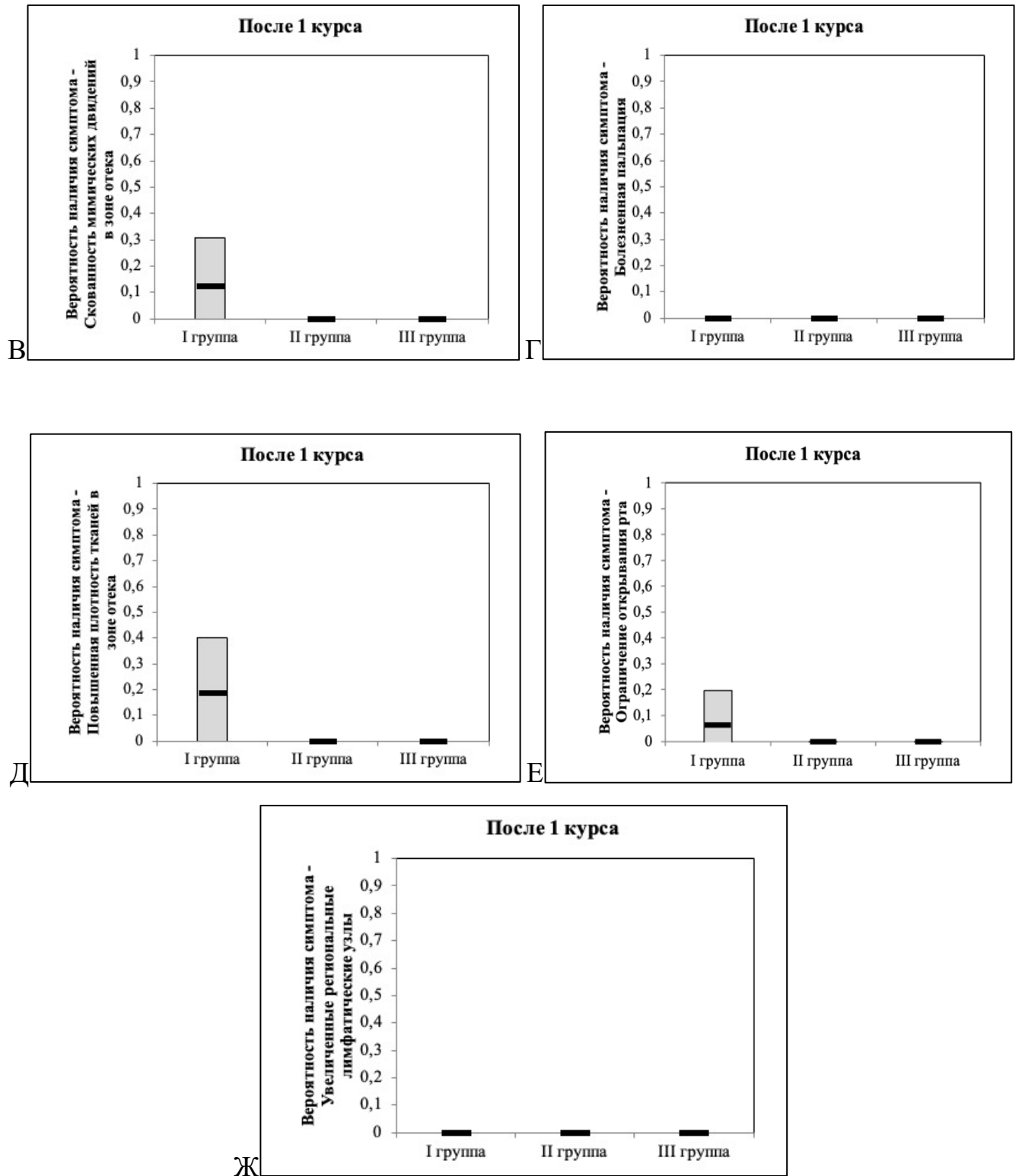


Рисунок 25 - Вероятность наличия **клинических симптомов** у пациентов **в каждой группе после 1 курса лечения**: А - наличие отека; Б - гиперемия кожи; В - скованность мимических движений; Г - болезненная пальпация; Д - повышенная плотность тканей; Е - ограничение открывания рта; Ж - увеличенные регионарные лимфатические узлы (Лист2)

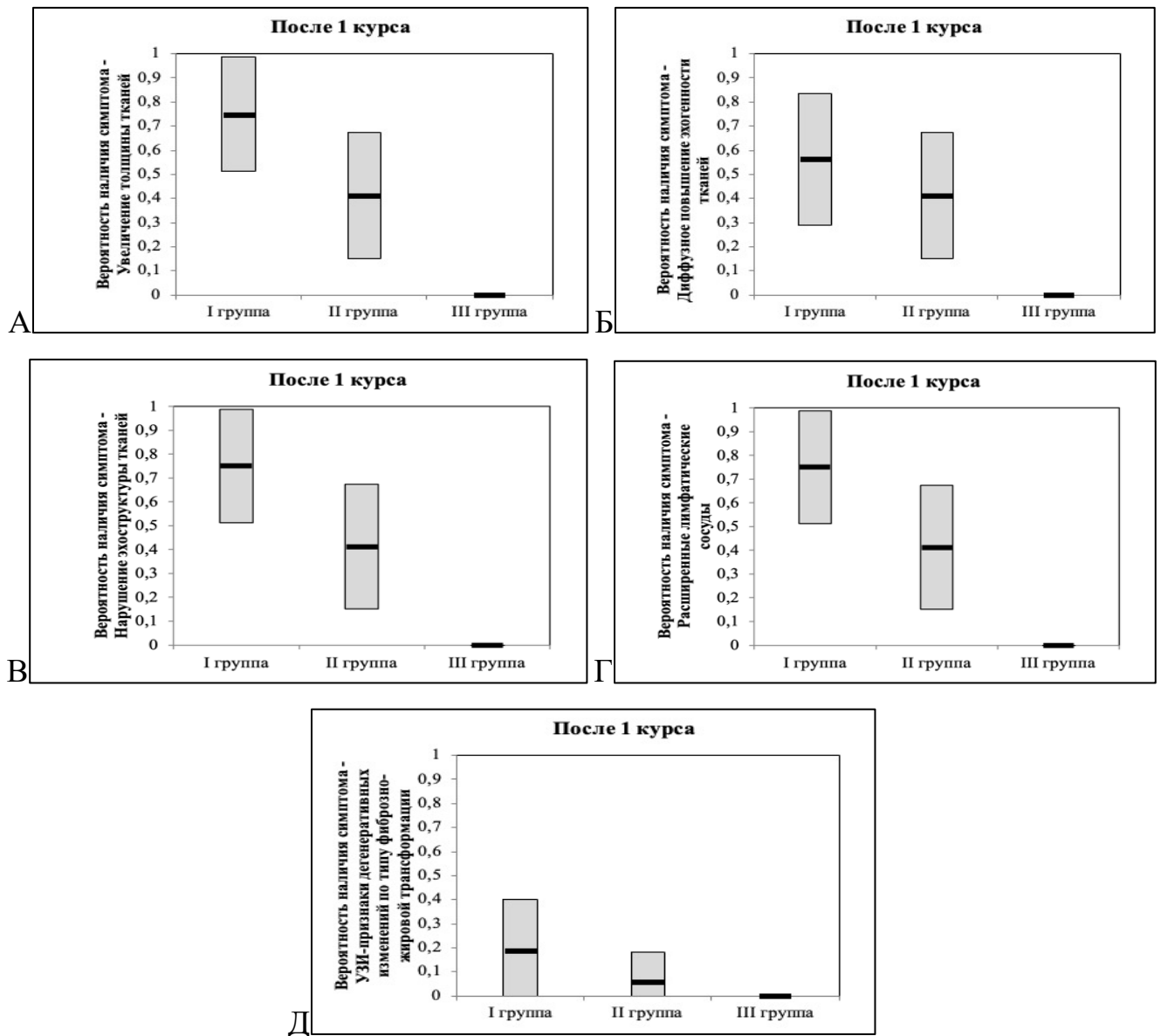


Рисунок 26 - Вероятность наличия ультразвуковых признаков у пациентов в каждой группе после 1 курса лечения: А - увеличение толщины тканей; Б - диффузное повышение эхогенности тканей; В - нарушение эхоструктуры тканей; г) расширенные лимфатические сосуды; д) дегенеративные изменения по типу фиброзно-живой трансформации

При анализе клинических и ультразвуковых симптомов для каждой стадии лимфедемы после 1 курса лимфотропной терапии выявлено наиболее достоверное различие симптомов (Рисунки 27, 28):

- - Диффузное повышение эхогенности тканей ($F=17.3$; $p<0.05$);
- - Наличие отека ($F=13.4$; $p<0.05$);
- - Нарушение эхоструктуры тканей ($F=27.5$; $p<0.05$);

- - Расширенные лимфатические сосуды ($F=20.2$; $p<0.05$);
- - Увеличение толщины тканей ($F=27.5$; $p<0.05$).

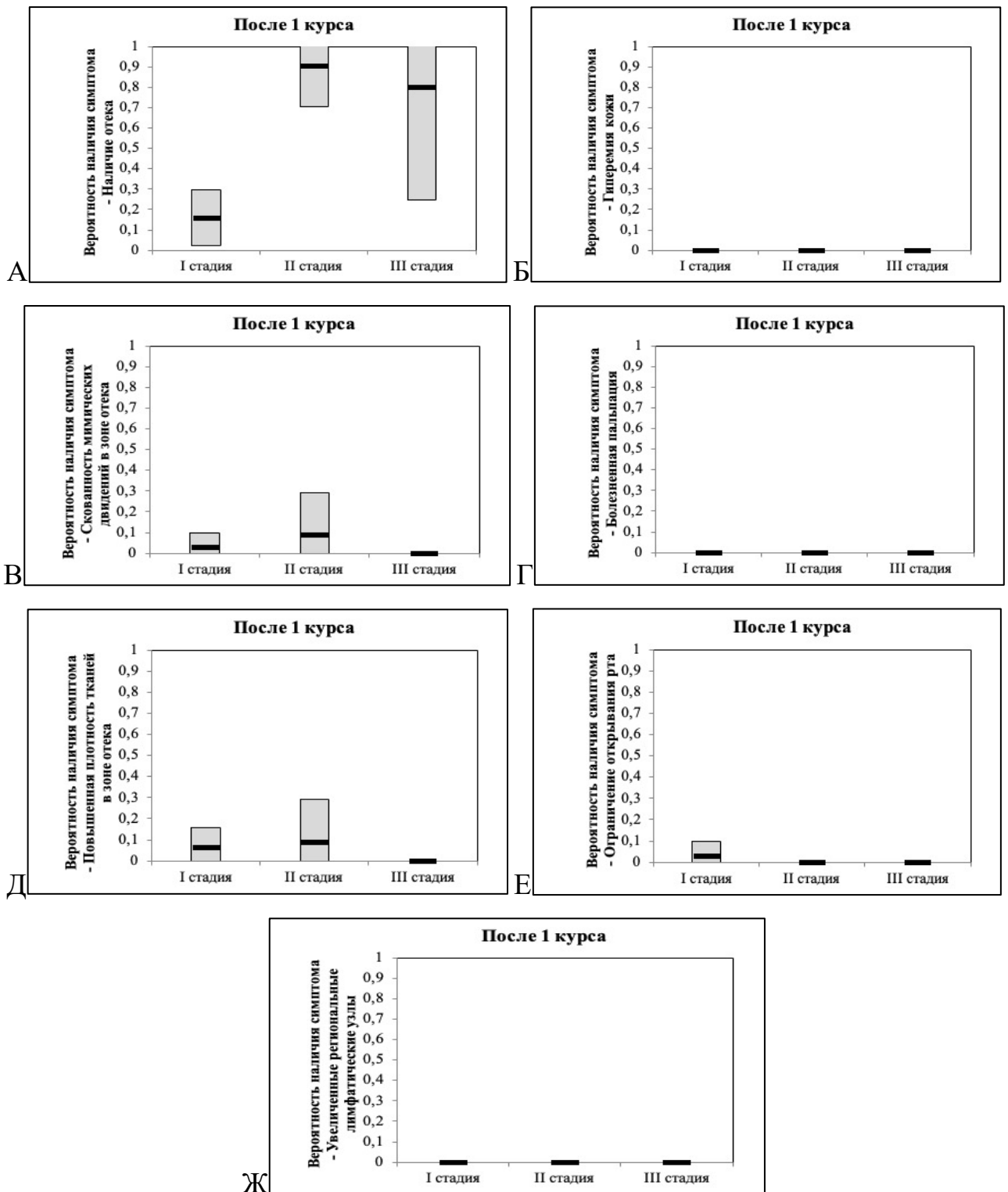


Рисунок 27 - Вероятность наличия **клинических симптомов** у пациентов **каждой стадии** после **1 курса** лечения: А - наличие отека; Б - гиперемия кожи; В - скованность мимических движений; Г - болезненная пальпация; Д - повышенная плотность тканей; Е - ограничение открывания рта; Ж - увеличенные регионарные лимфатические узлы

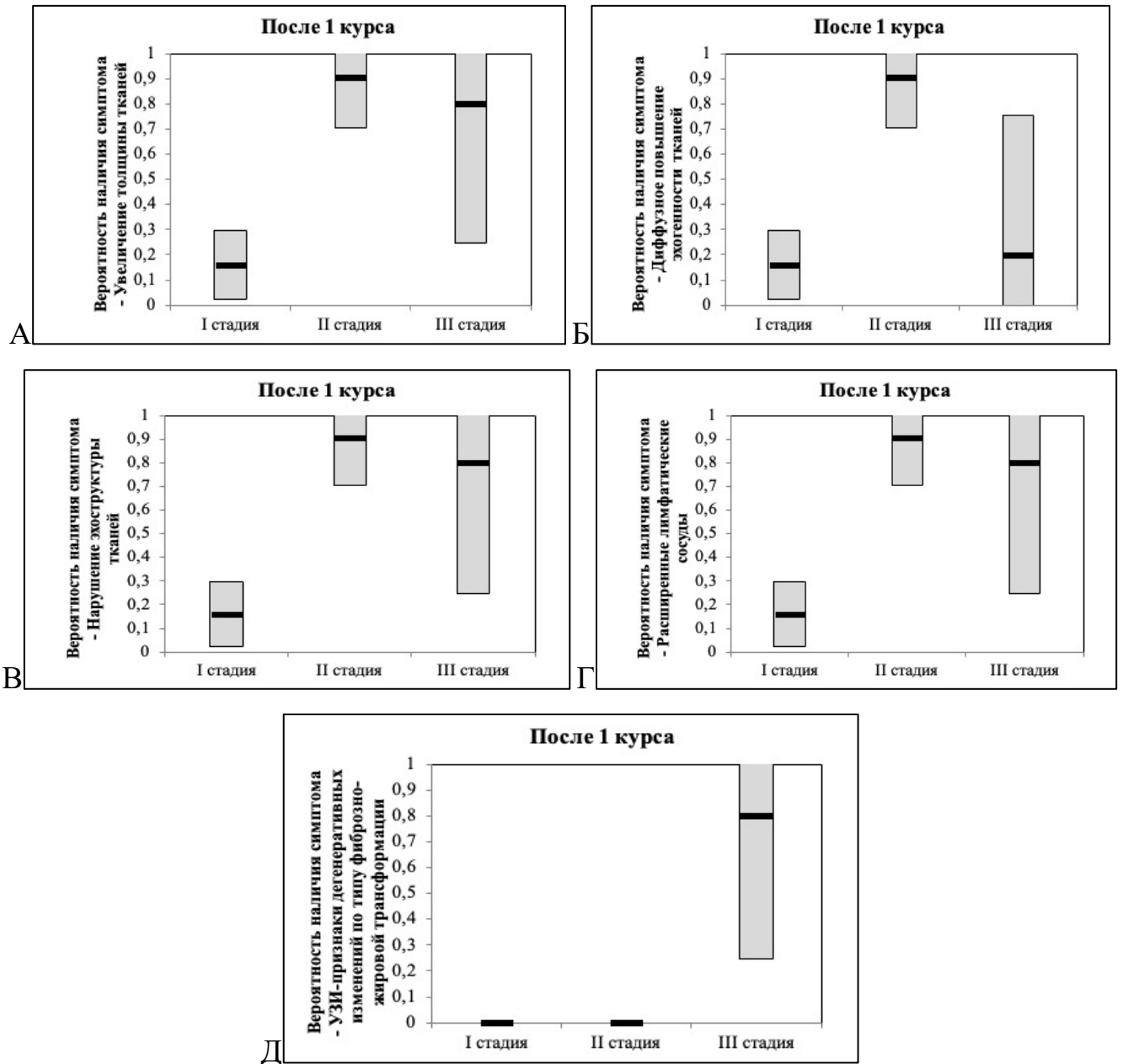


Рисунок 28 - Вероятность наличия **ультразвуковых признаков** у пациентов **каждой стадии** после **1 курса** лечения: А - увеличение толщины тканей; Б - диффузное повышение эхогенности тканей; В - нарушение эхоструктуры тканей; Г - расширенные лимфатические сосуды; Д - дегенеративные изменения по типу фиброзно-жировой трансформации

В 1 группе после 1 курса лимфотропной терапии наблюдалось: у 4 пациентов (25%) - полная нормализация клинической и ультразвуковой картины; у 12 пациентов (75%) – отек уменьшился, из них у 3 пациентов (18,75%) сохранялась повышенная плотность тканей, скованность мимических движений, у 1 пациента (6,25%) сохранялось ограничение открывания рта.

При ультразвуковом исследовании этих пациентов определялось увеличение толщины тканей, нарушение четкости послойной дифференцировки тканей, имелось повышение эхогенности тканей и наличие расширенных лимфатических сосудов в зоне патологического очага.

У 3 пациентов (18,75%) с III стадией лимфедемы, визуализировались эхопризнаки дегенеративных изменений по типу фиброзно-жировой трансформации в зоне патологического очага.

Во II группе после 1 курса лимфотропной терапии наблюдалось: у 10 пациентов (58,8%) - полная нормализация клинической и ультразвуковой картины; у 7 пациентов (41,2%) отек уменьшился. При ультразвуковом исследовании у этих пациентов определялось увеличение толщины тканей в зоне патологического очага, а также нарушение эхоструктуры и четкости послойной дифференцировки тканей, повышение эхогенности тканей и расширение лимфатических сосудов в зоне патологического очага. У 2 пациентов (11,8%), имеющих III стадию лимфедемы, визуализировались эхопризнаки дегенеративных изменений по типу фиброзно-жировой трансформации в зоне патологического очага.

У всех пациентов III группы сразу после 1 курса лимфотропной терапии наблюдалась полная нормализация клинической и ультразвуковой картины, нормализация состояния регионарных лимфатических узлов.

Эффективность 1-го курса лимфотропной терапии у пациентов разных групп представлена на рисунке 29.

У пациентов с различной этиологией лимфедемы были получены следующие результаты:

- у 4 пациентов с послеоперационной лимфедемой (25%) была отмечена полная нормализация клинической и ультразвуковой симптоматики; у 12 пациентов (75%) наблюдалась регрессия отека той или иной степени, ткани при пальпации стали нормальной консистенции, сохранялась ультразвуковая картина лимфедемы, при чем у 3 из них (18,75%) имелись эхопризнаки дегенеративных изменений по типу фиброзно-жировой трансформации;

- у 10 пациентов после инвазивных косметологических процедур (58,8%) была отмечена полная нормализация клинической картины и ультразвуковых проявлений, у 7 пациентов (41,2%) наблюдалась частичная регрессия отека, нормализация плотности тканей при пальпации, сохранялась ультразвуковая картина лимфедемы, при чем у 2 из них (11,8%) имелись эхопризнаки дегенеративных изменений по типу фиброзно-жировой трансформации;

- у всех пациентов с воспалительными изменениями лимфатических узлов (100%) была отмечена нормализация клинической и ультразвуковой симптоматики.



Рисунок 29 - Долевое соотношение пациентов в зависимости от эффективности первого курса лимфотропной терапии

В зависимости от полученного клинического результата и ультразвуковой картины после первого курса лимфотропной терапии принималось решение о дальнейшем ведении пациента:

1. При нормализации структуры тканей и лимфатического дренажа региона - динамическое наблюдение за пациентом;
2. При положительной динамике, но не полной нормализации структуры тканей и лимфатического дренажа региона - продолжить дальнейшее лечение

пациента методом лимфотропной терапии. Перерыв между курсами составлял 1 месяц.

В первой группе 4 пациентам (25%) был проведен 1 курс лимфотропной терапии, 9 пациентам (56,25%) было проведено 2 курса лимфотропной терапии. 2 пациентам (12,5%) было проведено 3 курса лимфотропной терапии. Одной пациентке (6,25%) с лимфедемой, возникшей на фоне введения филлеров и последующих нескольких попыток хирургического лечения, было проведено 4 курса лимфотропной терапии в течение года и проведение внутримышечных инъекций дексаметазона в перерывах между курсами.

Во второй группе 10 пациентам (58,8%) был проведен 1 курс лимфотропной терапии, 6 пациентам (35,3%) – 2 курса; 1 пациенту – 3 курса.

В третьей группе всем пациентам (100%) был проведен 1 курс лимфотропной терапии (Рисунок 30).

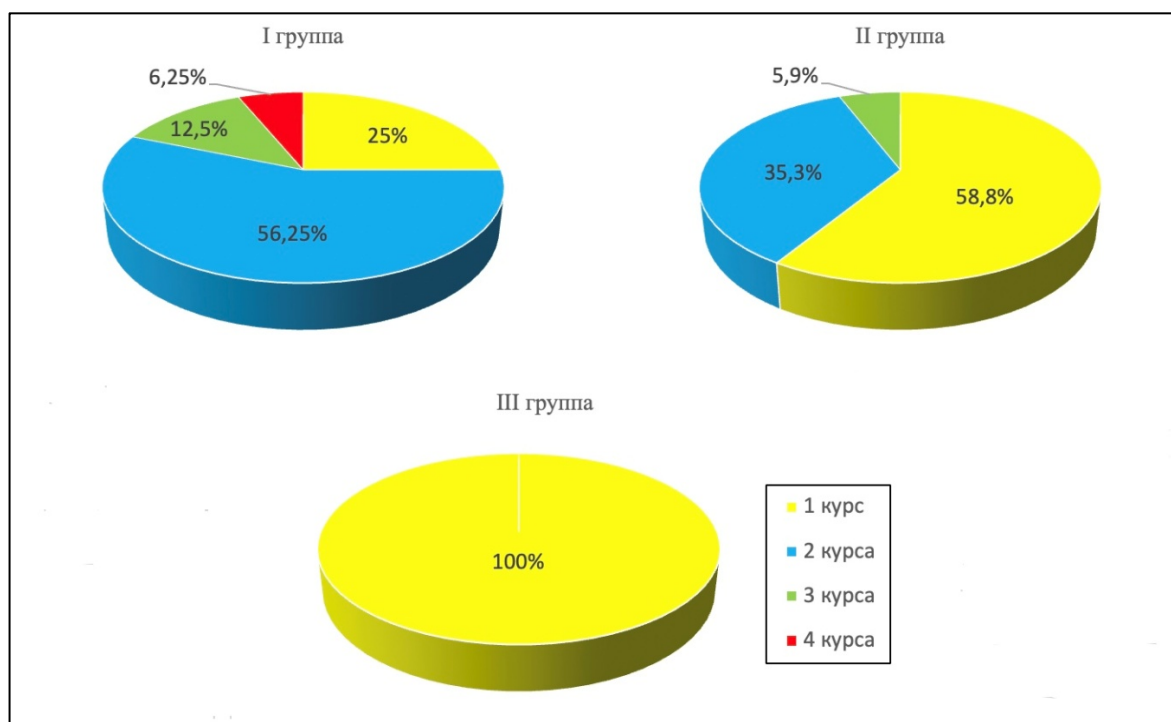


Рисунок 30 - Количество курсов лимфотропной терапии у пациентов разных групп

При анализе **клинических и ультразвуковых симптомов лимфедемы для каждой группы пациентов после лечения** выявлено наиболее достоверное различие симптомов (Рисунки 31, 32):

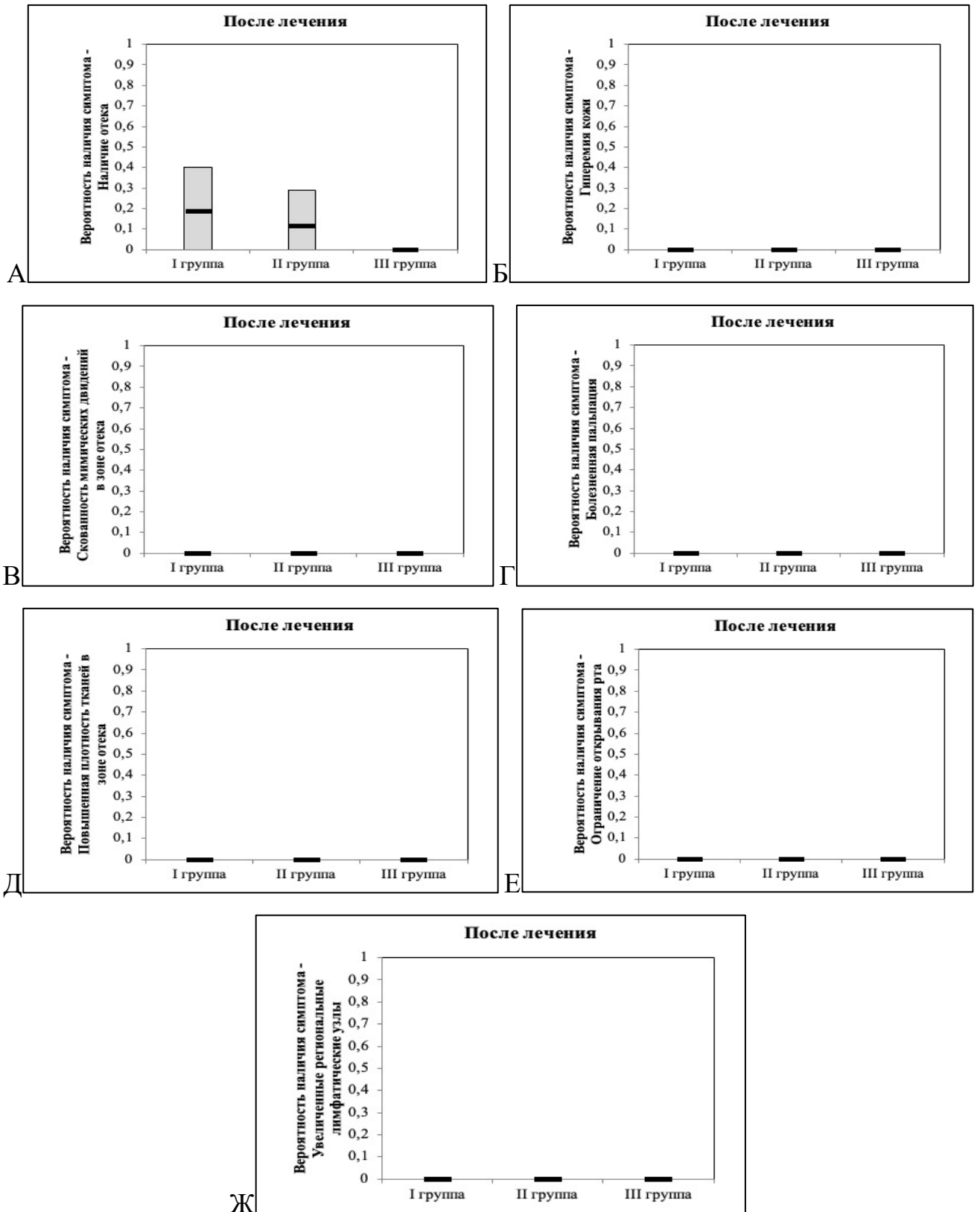


Рисунок 31 - Вероятность наличия **клинических симптомов** у пациентов **в каждой группе после лечения**: А - наличие отека; Б - гиперемия кожи; В - скованность мимических движений; Г - болезненная пальпация; Д - повышенная плотность тканей; Е - ограничение открывания рта; Ж - увеличенные регионарные лимфатические узлы

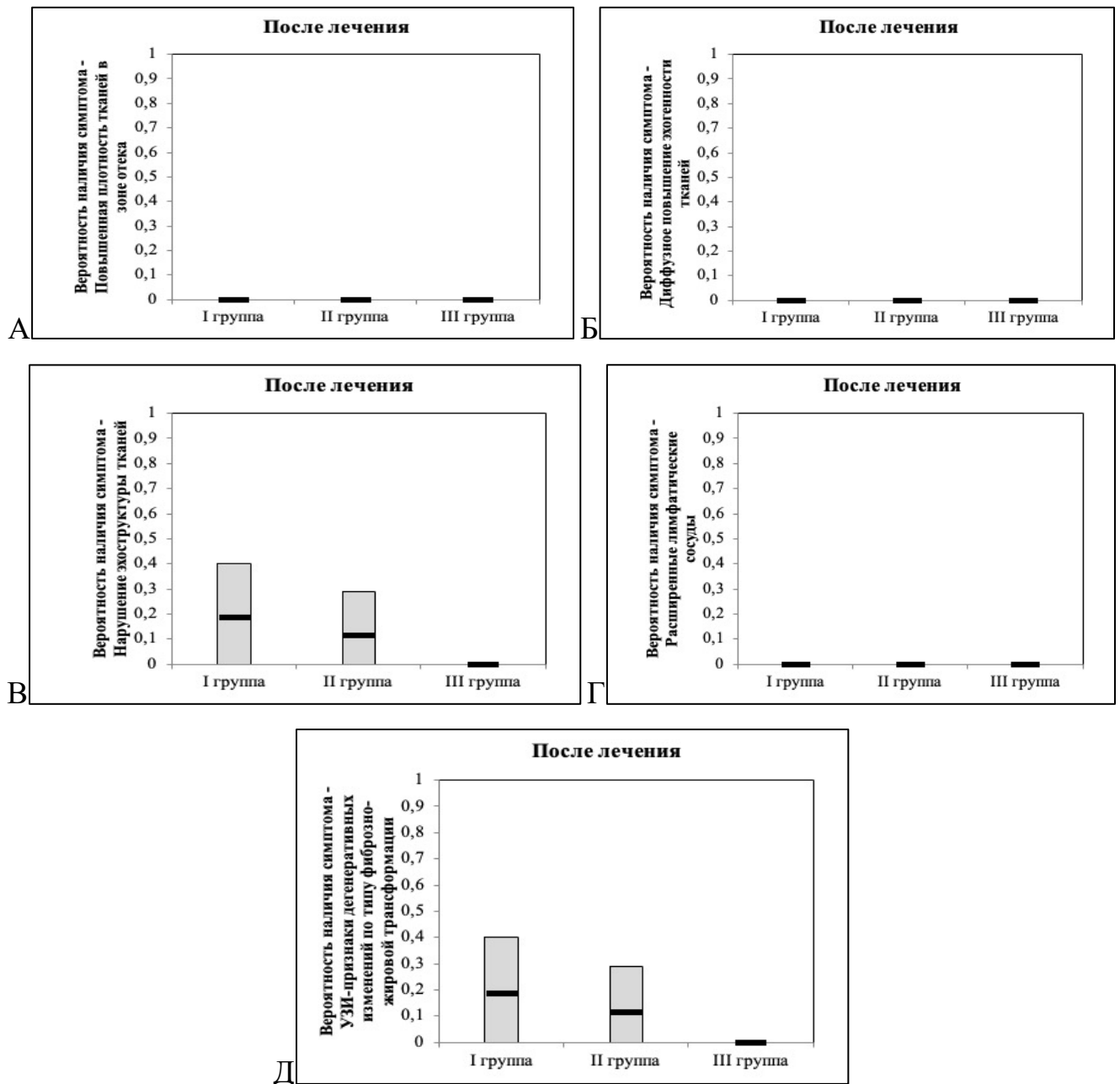


Рисунок 32 - Вероятность наличия ультразвуковых признаков у пациентов в каждой группе после лечения: А - увеличение толщины тканей; Б - диффузное повышение эхогенности тканей; В - нарушение эхоструктуры тканей; Г - расширенные лимфатические сосуды; Д - дегенеративные изменения по типу фибро-жировой трансформации

После полностью завершеного лечения у пациентов разных групп были получены следующие результаты:

у 13 пациентов I группы (81,25%) наблюдалась полная нормализация клинической и ультразвуковой картины. У 3 пациентов (18,75%) I группы, имеющих 3 стадию лимфедемы, наблюдалась полная регрессия отека, остаточная припухлость тканей в зоне фиброзно-жировой дегенерации с нормализацией ультразвуковой картины окружающих тканей;

у 15 пациентов II группы (88,2%) наблюдалась полная нормализация клинической и ультразвуковой картины. У 2 пациентов (11,8%) II группы, имеющих 3 стадию лимфедемы, наблюдалась полная регрессия отека, остаточная припухлость тканей в зоне фиброзно-жировой дегенерации, с нормализацией ультразвуковой картины соседних тканей;

у всех 15 пациентов III группы (100%) наблюдалась полная нормализация клинической и ультразвуковой картины.

При анализе **клинических и ультразвуковых симптомов для каждой стадии лимфедемы после лечения** выявлено наиболее достоверное различие симптомов (Рисунки 33, 34).

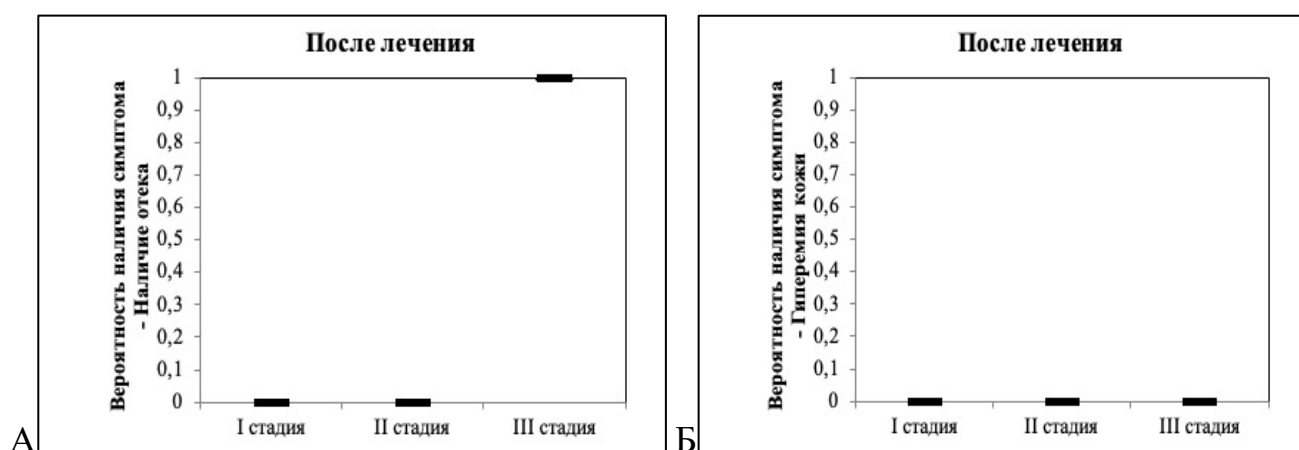


Рисунок 33 - Вероятность наличия **клинических симптомов** у пациентов **каждой стадии после лечения**: А - наличие отека; Б - гиперемия кожи; В - скованность мимических движений; Г - болезненная пальпация; Д - повышенная плотность тканей; Е - ограничение открывания рта; Ж - увеличенные регионарные лимфатические узлы (Лист 1)

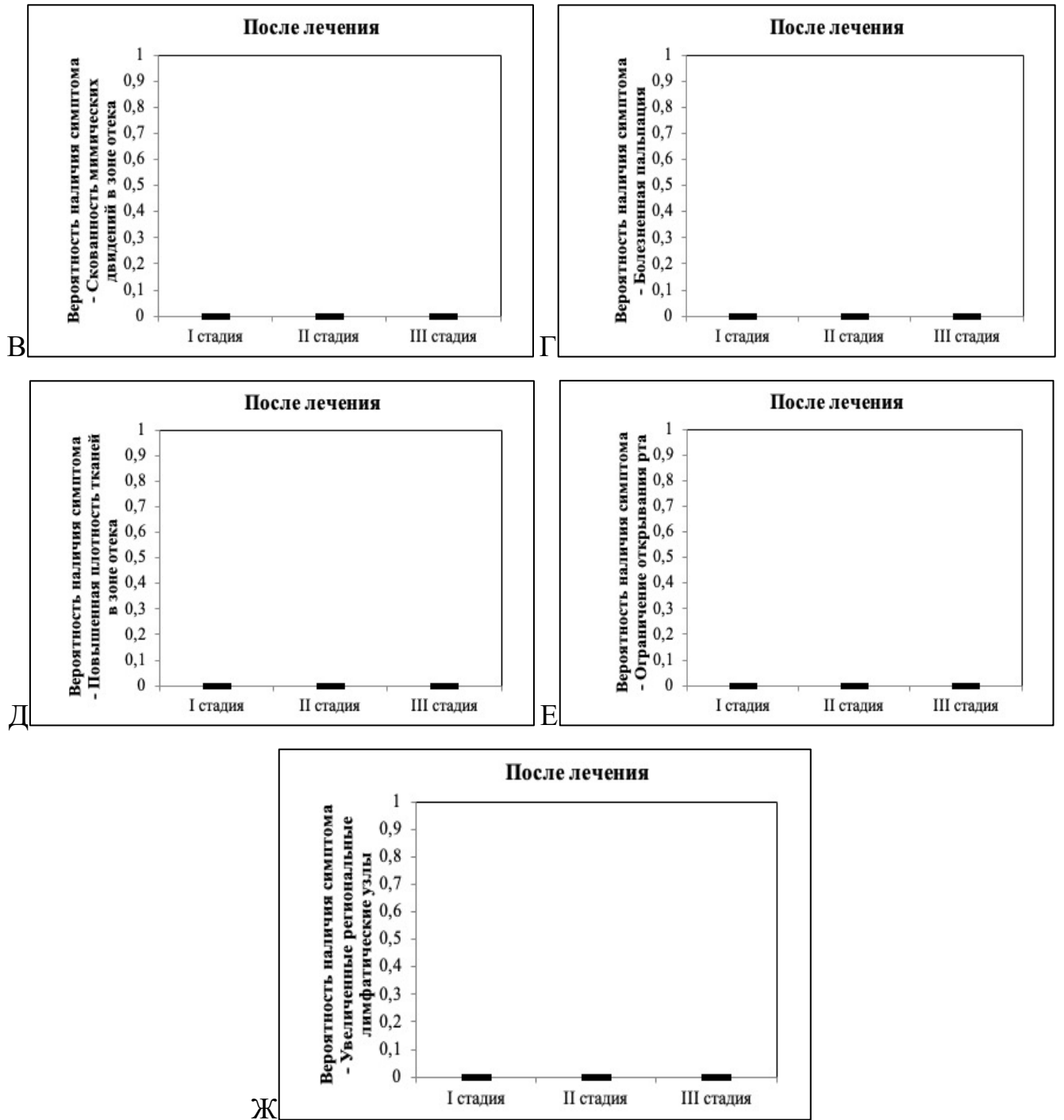


Рисунок 33 - Вероятность наличия **клинических симптомов** у пациентов **каждой стадии после лечения**: А - наличие отека; Б - гиперемия кожи; В - скованность мимических движений; Г - болезненная пальпация; Д - повышенная плотность тканей; Е - ограничение открывания рта; Ж - увеличенные регионарные лимфатические узлы (Лист 2)

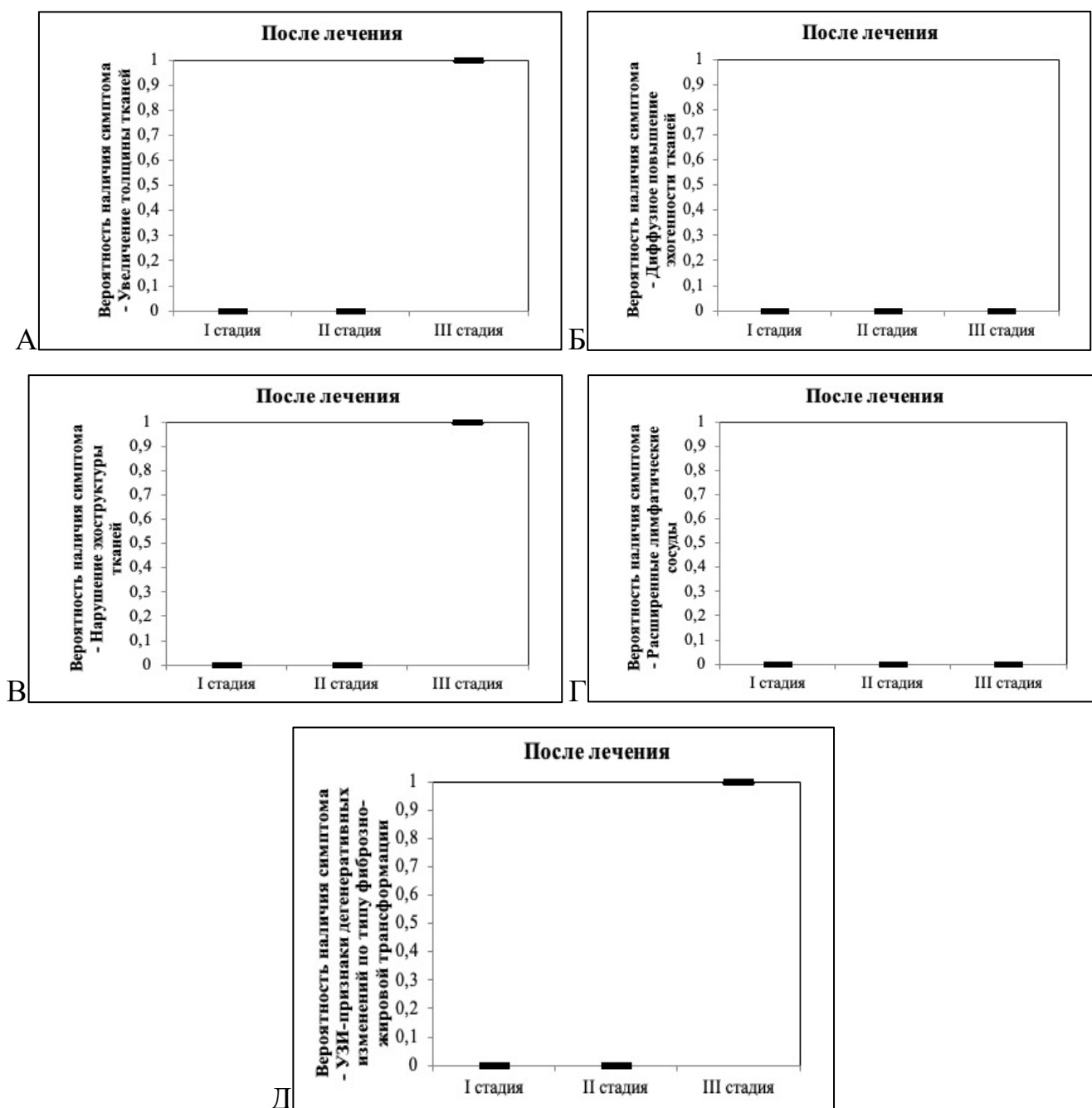


Рисунок 34 - Вероятность наличия **ультразвуковых признаков** у пациентов **каждой стадии после лечения**: А - увеличение толщины тканей; Б - диффузное повышение эхогенности тканей; В - нарушение эхоструктуры тканей; Г - расширенные лимфатические сосуды; Д - дегенеративные изменения по типу фиброно-жировой трансформации

При помощи построения парной модели выявлена достоверная зависимость необходимого количества курсов лимфотропной терапии от длительности существования лимфедемы ($R^2=0.177$; $F=9.9$, $p=0.003$) (Рисунок 35):

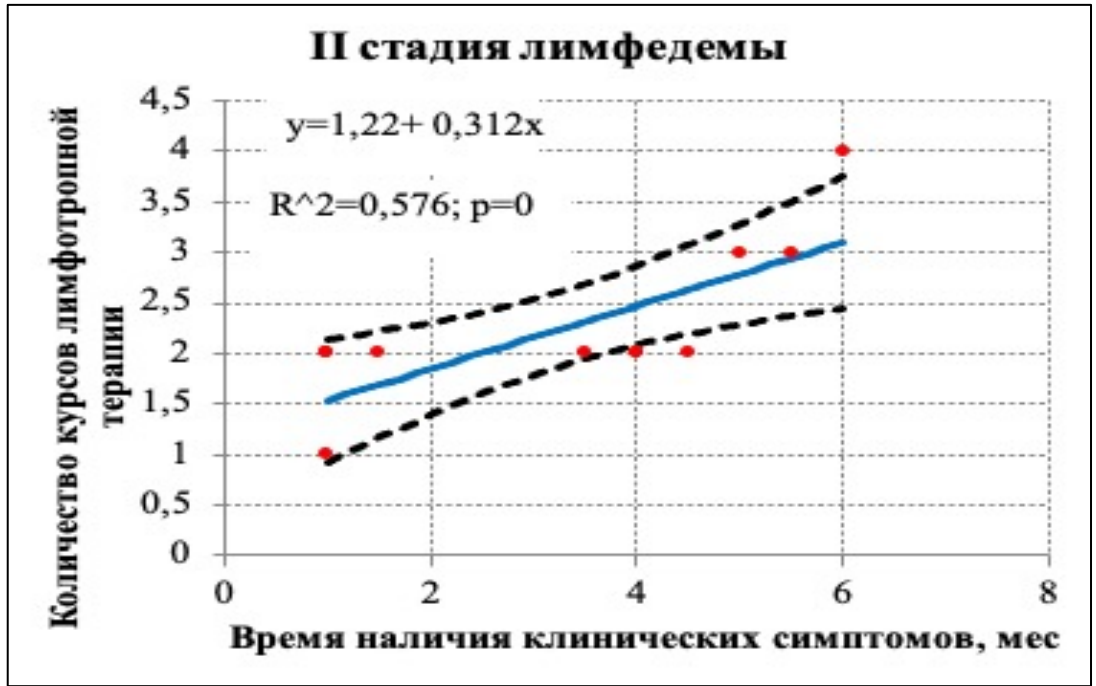


Рисунок 37 - Зависимость необходимого количества курсов от длительности существования лимфедемы у пациентов со II стадией лимфедемы: $R^2=0.576$; $F=57,2$, $p=0.0$

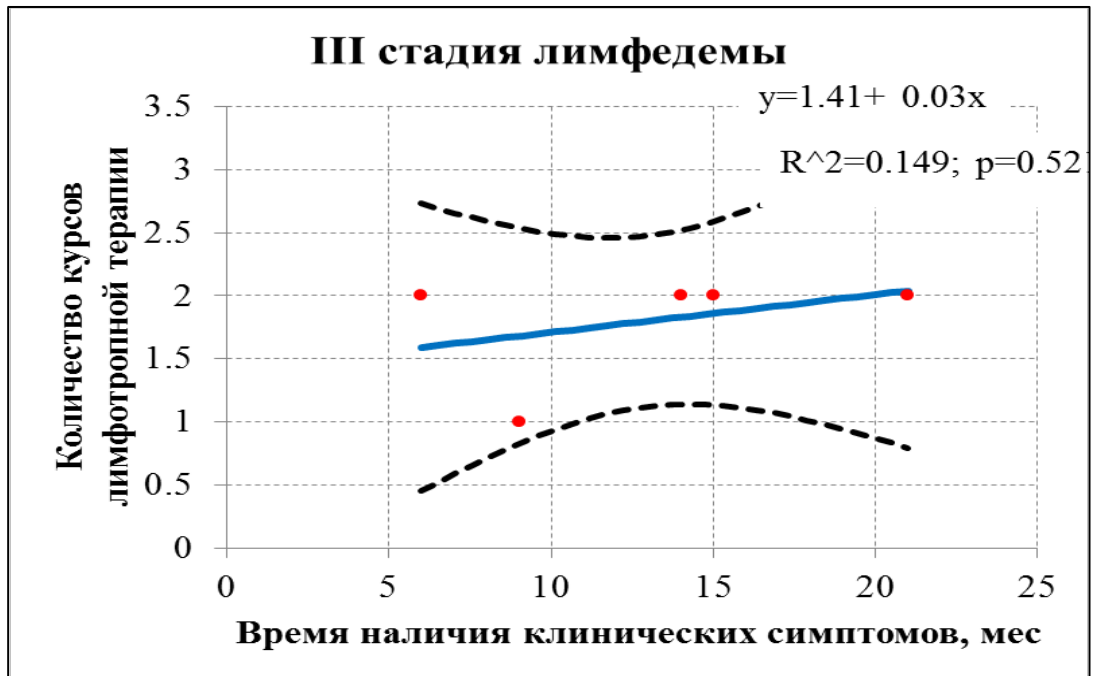


Рисунок 38 - Зависимость необходимого количества курсов от длительности существования лимфедемы у пациентов с III стадией лимфедемы: $R^2=0.149$; $F=0.5$, $p=0.521$

Однофакторный дисперсионный анализ подтвердил зависимость количества курсов от стадии лимфедемы (Рисунок 39).

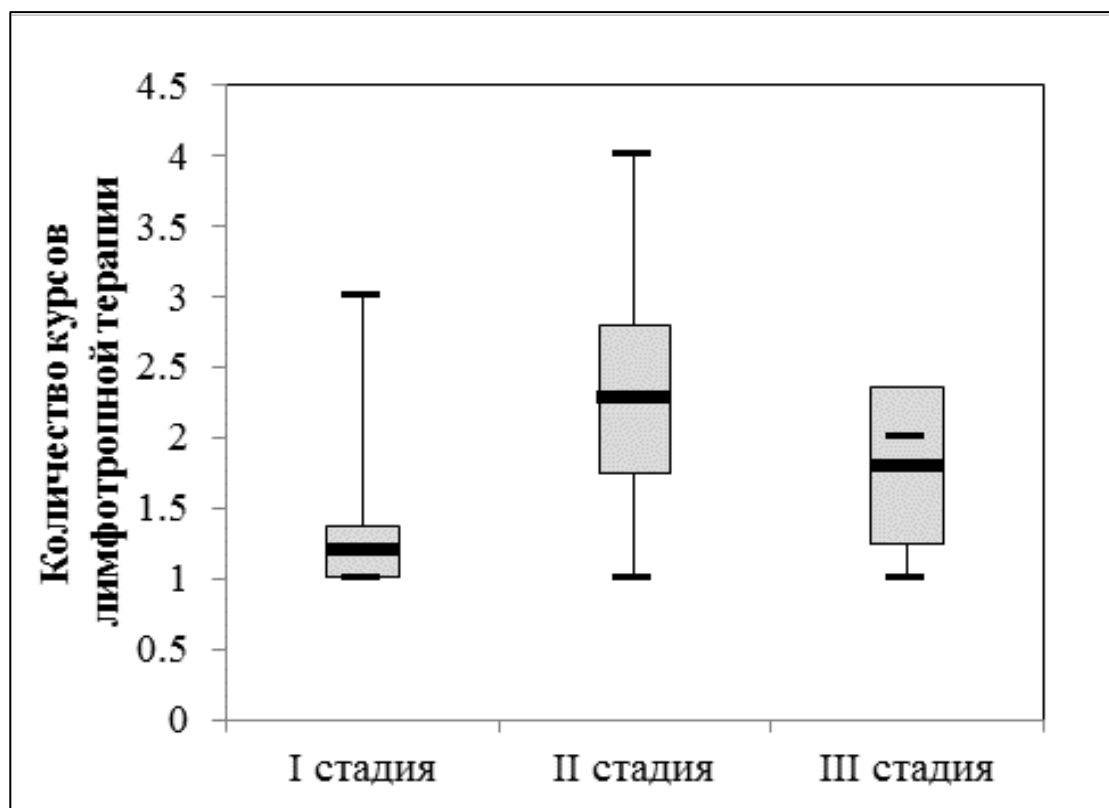


Рисунок 39 - Количество курсов лимфотропной терапии, необходимых при лечении различных стадий лимфедемы

Выявлены достоверные различия в количестве курсов в зависимости от стадии лимфедемы: $F=15.7$, $p<0.05$. Среднее количество курсов лимфотропной терапии для пациентов с первой стадией лимфедемы = $1,19 \pm 0,17$, со второй стадией = $2,27 \pm 0,53$, с третьей стадией

Клинические примеры

Клинический пример 1.

Пациент С., 47 лет обратился в НМИЦ «ЦНИИСиЧЛХ» Минздрава России с жалобами на отечность и уплотнение в щечной, околоушно-жевательной и поднижнечелюстной области справа, чувство тяжести и скованность мимических

движений в данных областях, затруднение открывания рта, чувство онемения в области зубов нижней челюсти, половины нижней губы и угла рта справа.

Анамнез заболевания: со слов пациента 4 месяца до этого был удален зуб 4.8 в частной стоматологической поликлинике, через 3 дня отметил отек послеоперационной области. Обратился в ту же клинику, где был проведен кюретаж лунки зуба 4.8. Через неделю обратился в клинику, никаких манипуляций не проводилось. В дальнейшем начали нарастать ограничение открывание рта и отек в поднижнечелюстной области. Повторно обратился в клинику через 2 месяца, была назначена антибактериальная терапия. Еще через месяц начала нарастать боль и появился отек околоушно-жевательной области, в связи с чем пациент был госпитализирован в экстренном порядке в ГБУЗ «Челюстно-лицевой госпиталь для ветеранов войн» ДЗМ с диагнозом одонтогенная флегмона околоушно-жевательного, поднижнечелюстного и подъязычного пространств справа, обострение хронического одонтогенного остеомиелита нижней челюсти в области угла и ветви справа, состояние после удаления зуба 4.8. Проведена операция: вскрытие и дренирование флегмоны, кюретаж лунки 4.8 зуба. Через 1.5 недели после операции появилась припухлость, которая с течением времени увеличивалась в размере, что заставило пациента обратиться за медицинской помощью в НМИЦ «ЦНИИСиЧЛХ» Минздрава России.

Status localis: конфигурация лица изменена за счет отека околоушно-жевательной, щечной и поднижнечелюстной областей справа, кожные покровы в цвете не изменены, имеется линейный послеоперационный рубец в поднижнечелюстной области, окаймляющий угол нижней челюсти, открывание рта 1 см, пальпация безболезненна, ткани при пальпации уплотнены, отсутствие пастозности, кожа в складку не собирается (Рисунок 40).

При рентгенологическом исследовании данных за воспалительные изменения в лунке отсутствующего зуба 4.8 и в структуре нижней челюсти не выявлено (Рисунок 41).

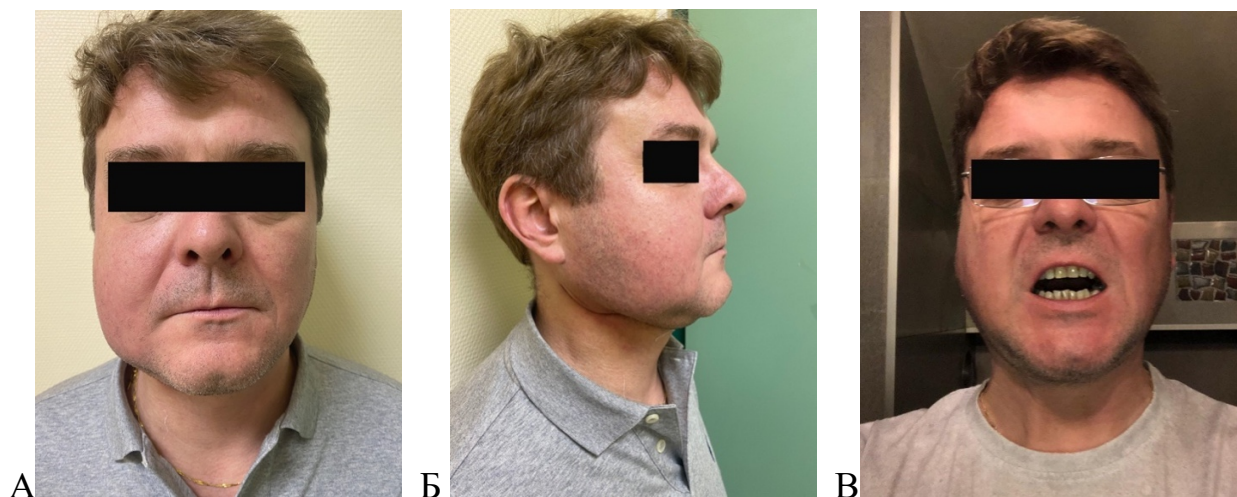


Рисунок 40 - Фотографии пациента С., 47 лет (до лечения): А – анфас, Б – профиль, В – объем открывания рта

При рентгенологическом исследовании данных за воспалительные изменения в лунке отсутствующего зуба 4.8 и в структуре нижней челюсти не выявлено (Рисунок 41).



Рисунок 41 - Панорамная реконструкция из КЛКТ того же пациента. Патологических изменений в лунке отсутствующего зуба 4.8 и в структуре нижней челюсти не выявлено

При ультразвуковом исследовании выявлено: увеличение толщины тканей с повышением эхогенности подкожно-жировой клетчатки в околоушно-жевательной, щечной и поднижнечелюстных областях; фиброзно-рубцовые изменения в послеоперационной области, которые являются причиной блока

путей лимфоотока. Правая околоушная железа увеличена, эхогенность ее повышена, протоки не расширены, гемодинамика не активизирована. В околоушной железе – увеличенные до 10 мм лимфатические узлы с активизированным кровотоком и сеть расширенных лимфатических сосудов, распространяющихся на утолщенную подкожно-жировую клетчатку (Рисунки 42, 43).

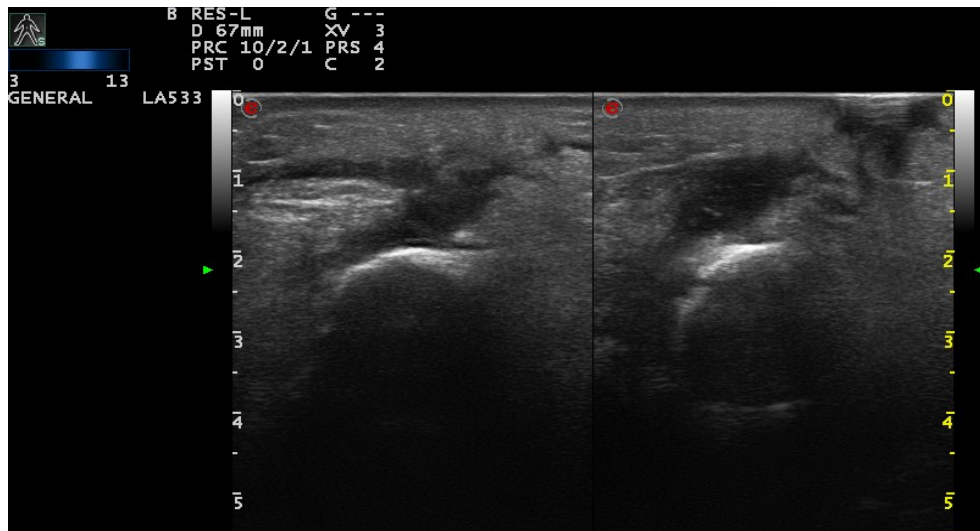


Рисунок 42 - Эхограммы правой поднижнечелюстной области. Визуализируется послеоперационный рубец и расширенные лимфатические сосуды. У основания нижней челюсти имеется анэхогенная зона с неровными контурами, обусловленная скоплением лимфы

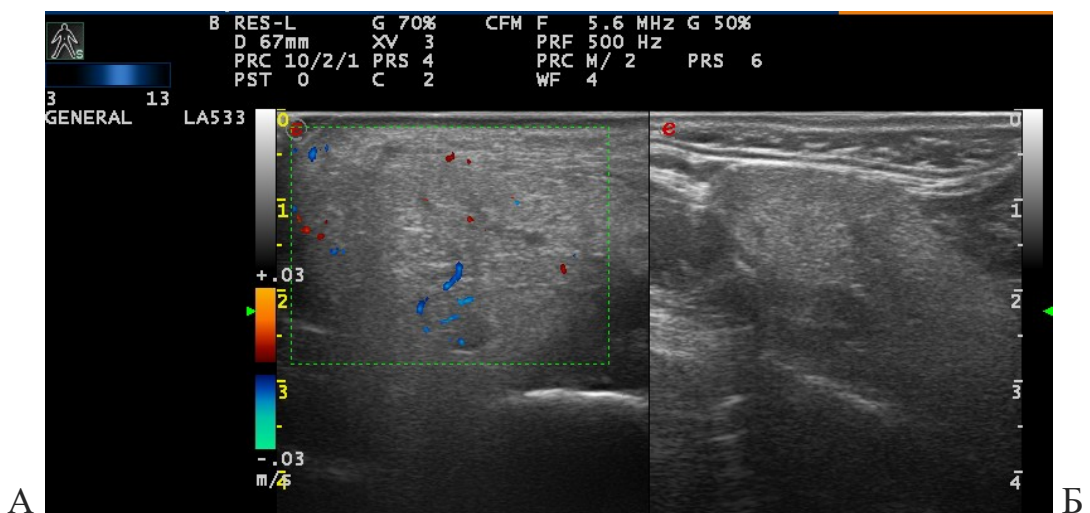


Рисунок 43 - Эхограммы правой (А) и левой (Б) околоушно-жевательных областей. Правая околоушная железа увеличена, эхогенность ее повышена с наличием сети расширенных лимфатических сосудов, распространяющихся на утолщенную подкожную клетчатку

Установлен диагноз: постоперационная лимфедема околоушно-жевательной, щечной и поднижнечелюстной областей справа II стадии. Лечение: лимфотропная терапия с использованием препарата бовгиалуронидаза азоксимер с подкожным введением препарата в разведении в 1 мл 0.5% новокаина и 3 мл воды для инъекций в правую субмастоидальную область.

Первое введение лекарственного препарата осуществлялось под ультразвуковым контролем: в зоне введения препарата толщина кожи = 1,4 мм, толщина подкожной клетчатки – 2,3 мм. Лимфатические сосуды в подкожной клетчатке не визуализируются (Рисунок 44).



Рисунок 44 - Эхограммы правой субмастоидальной области в зоне предполагаемого лимфотропного введения препарата

Препарат вводился подкожно после антисептической обработки кожи. Использовали шприц объемом 5 мл и иглу диаметром 27G и длиной 13 мм. Положение острия иглы уточняли при ультразвуковом исследовании (Рисунок 45).

Далее, под ультразвуковым мониторингом проводилось дробное введение препарата с определением прироста толщины подкожной клетчатки и диаметра

лимфатических сосудов, а также – полуколичественная оценка состояния кровотока. После введения 1 мл препарата прирост толщины подкожно-жировой клетчатки составил 126%; отмечалась умеренная активизация кровотока. Диаметр лимфатических сосудов – 0,25 мм (Рисунок 46).

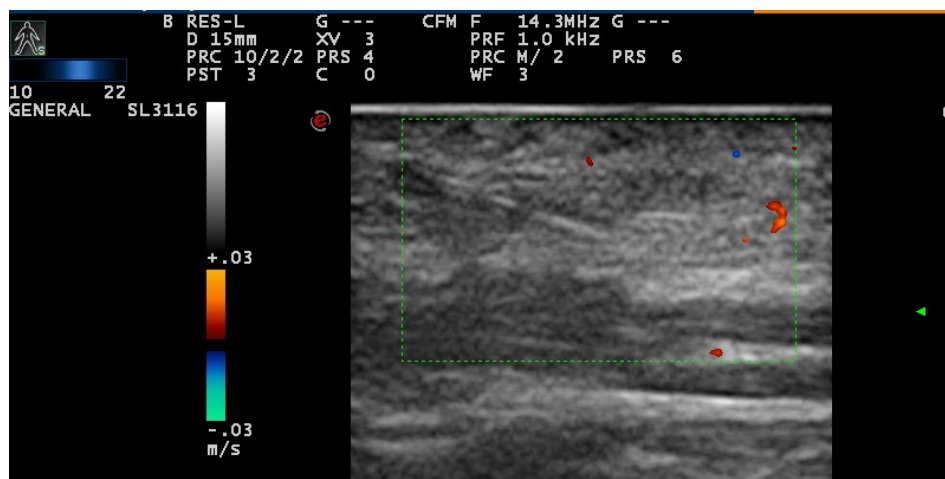


Рисунок 45 - Эхограммы правой субмастоидальной области в зоне регионарного подкожного введения препарата. Острие иглы находится в центральной зоне подкожной клетчатки

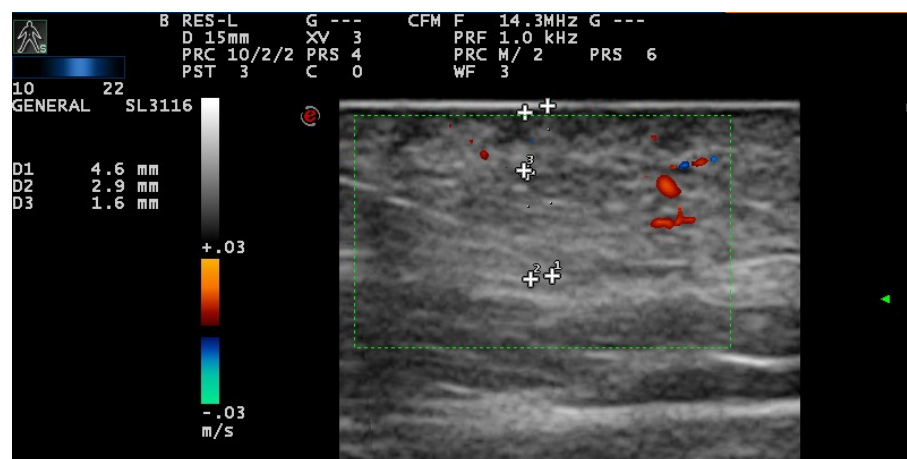


Рисунок 46 - Эхограммы правой субмастоидальной области после введения 1 мл препарата. Толщина и эхогенность подкожной клетчатки увеличились, визуализируются тонкие лимфатические сосуды

После введения 3 мл препарата (время введения 8 мин; скорость введения 0,38 мл/мин) прирост толщины клетчатки составил 178%; отмечалась активизация

кровотока; прирост диаметра лимфатических сосудов составил 196% (Рисунок 47).

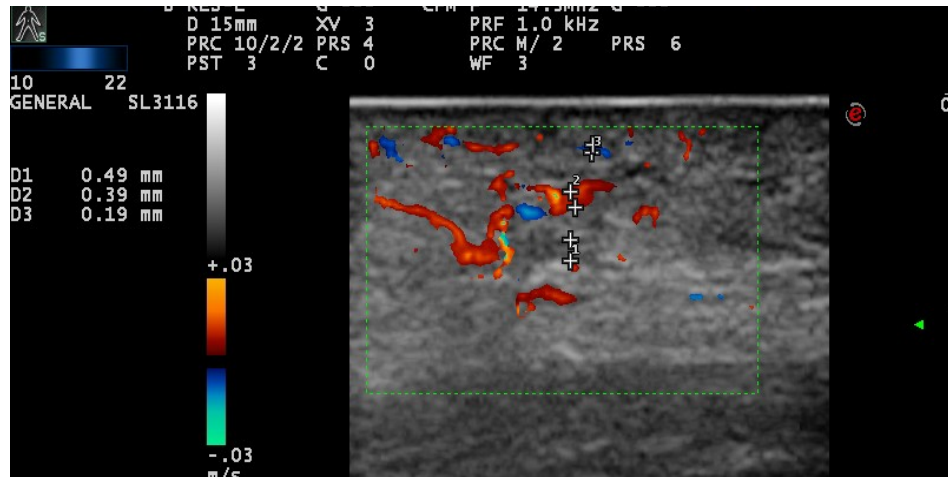


Рисунок 47 - Эхограммы правой субмастоидальной области после введения 4 мл препарата. Толщина и эхогенность подкожной клетчатки увеличились, гемодинамика активизирована, визуализируются лимфатические сосуды

После введения лекарственного средства извлекли иглу. На область инфильтрата на 5 минут наложили ватный тампон, смоченный спиртом.

Непосредственно после первого курса лимфотропной терапии было отмечено значительное улучшение клинического состояния. Отек щечной, околоушно-жевательной и поднижнечелюстной областей стал гораздо меньше, ткани щечной, околоушно-жевательной и поднижнечелюстной областей при пальпации имели нормальную плотность, кожа собиралась в складку, открывание рта 2 см. Ультразвуковая картина характеризовалась следующим: уменьшение толщины тканей, улучшение четкости дифференцировки тканей на слои, сохранение повышенной эхогенности тканей, нормализация состояния микроциркуляторного русла, нормализация структуры регионарных лимфатических узлов.

Учитывая положительный клинический эффект, было решено продолжить лимфотропную терапию: в общей сложности пациенту было проведено 3 курса лимфотропной терапии с перерывом между курсами 1 месяц.

После проведенного лечения (сразу после третьего курса) была отмечена полная нормализация клинической картины (полная регрессия отека,

нормализация мимики и степени открывания рта, мягкие ткани при пальпации имели нормальную консистенцию, отсутствовало чувство скованности и тяжести в мягких тканях ЧЛЮ) (Рисунок 48) и ультразвуковой картины (нормализация толщины тканей, восстановление эхоструктуры тканей (четкость дифференцировки тканей на слои), нормализация эхогенности тканей, нормализация состояния микроциркуляторного русла и нормализация состояния регионарных лимфатических узлов) (Рисунок 49).



Рисунок 48 - Фотографии пациента С., 47 лет (до лечения): А – анфас, Б – профиль, В – объем открывания рта

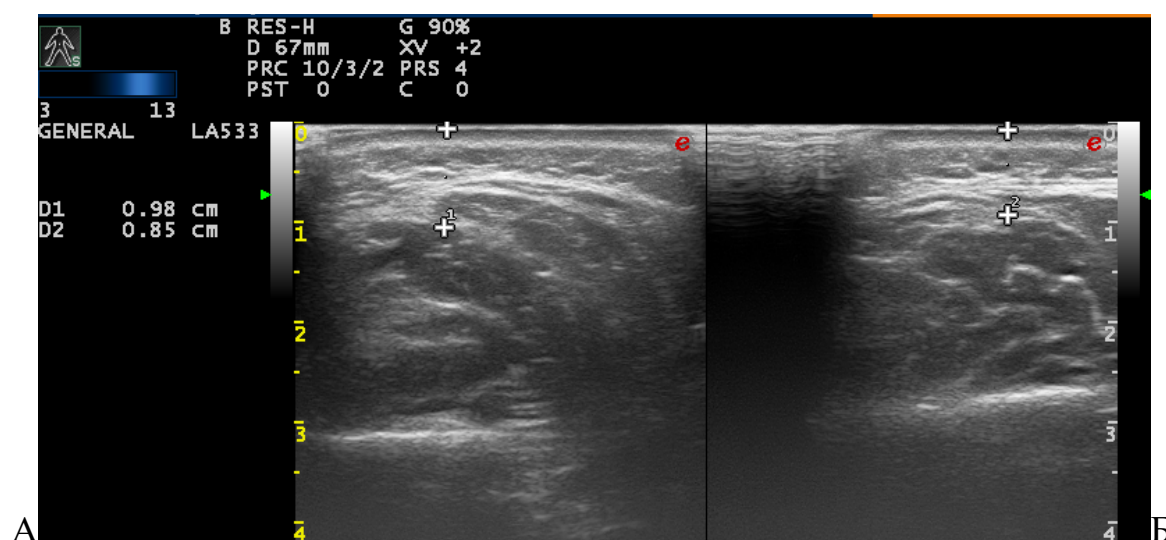


Рисунок 49 - Эхограммы правой (А) и левой (Б) околоушно-жевательных областей после лечения.

Клинический пример 2.

Пациентка Ю., 44 года обратилась в отделение хирургической стоматологии ФГБУ НМИЦ «ЦНИИСиЧЛХ» Минздрава России с жалобами на наличие отека левой щечной, подглазничной областей и зоны около носогубной складки слева, скованность мимических движений в данных областях, наличие красного пятна на левой щеке и округлого образования в толще мягких тканей.

Анамнез жизни: аллергические реакции отрицает, хронический гастрит, хронический тонзиллит.

Анамнез заболевания: Пациентка обратилась через 4 месяца после возникновения отека. Отек возник во время эндодонтического лечения зуба 2.4 (предположительно гипохлоридная авария) в стоматологической поликлинике по месту жительства. Лечение не проводилось. Отек увеличивался в размерах. Через несколько дней проведено повторное эндодонтическое лечение. Во время ирригации каналов пациентка опять почувствовала острую боль. Лечение каналов не дало положительных результатов. Был удален зуб 2.4. Положительная динамика отсутствовала. Через 2 месяца в стационаре проведено хирургической вскрытие щечной области со стороны полости рта. Гноя не получено. Положительная динамика отсутствовала. В щечной области слева пациентка обнаружила больших размеров «шарик» (щечный лимфоузел). Через 2 недели проведена повторная хирургическая ревизия щечной области слева. Положительной динамики нет. За две недели до обращения в ФГБУ НМИЦ «ЦНИИСиЧЛХ» Минздрава России над щечным лимфоузлом кожа приобрела бордовую окраску.

Осмотр: при внешнем осмотре отмечается отек мягких тканей щечной, подглазничной и зоны около носогубной складки слева, кожные покровы щечной области слева цианотичны, кожа над щечным лимфоузлом бордовой окраски. Открывание рта в норме. Пальпация мягких тканей безболезненна, при пальпации мягкие ткани повышенной плотности, определяется увеличенный щечный лимфоузел слева, спаянный с кожей. При осмотре полости рта отсутствуют зубы 2.4 и 2.5, лунки зубов эпителизированы. Имеется постоперационный рубец в

области переходной складки на уровне зубов 2.4-2.6. Пальпация в области рубца болезненная (Рисунок 50).



Рисунок 50 - Фотография пациентки С., 47 лет (до лечения)

На ортопантомограмме лунки удаленных зубов 2.4, 2.5 выполнены костью, имеются очаги деструкции кости в области вершечек корней зубов 1.5, 2.6 и 4.6 (очаги хронической инфекции) (Рисунок 51).



Рисунок 51 - Ортопантомограмма той же пациентки

При ультразвуковом исследовании выявлено: увеличение толщины и эхогенности подкожной клетчатки с нарушением послойной дифференцировки

тканей в щечной и подглазничной областях слева; без активизации кровотока. В левой щеке на глубине от 5 мм имеется увеличенный до 6х4мм лимфатический узел в виде гипоэхогенного однородного образования с нечеткими, неровными контурами и расширением афферентных лимфатических сосудов, без активизации кровотока (Рисунки 52, 53).

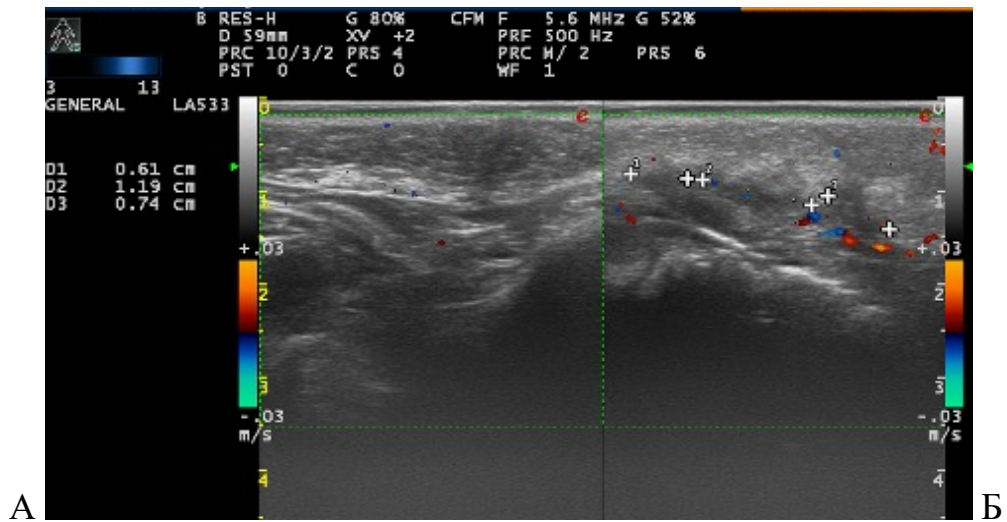


Рисунок 52 - Эхограммы правой (А) и левой (Б) подглазничных областей (до лечения)

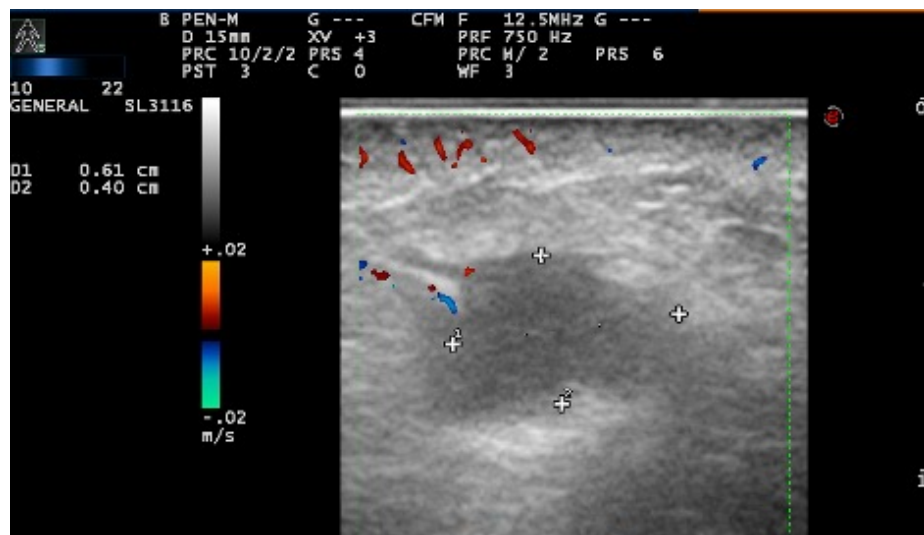


Рисунок 53 - Эхограмма левой щеки. На глубине от 0,5 см визуализируется увеличенный до 6х4 мм щечный лимфатический узел

Диагноз: состояние после хирургического вмешательства, лимфедема щечной и подглазничной области слева II стадии, хронический щечный лимфаденит слева.

Пациентке была назначена лимфотропная терапия с использованием препарата бовгиалуронидаза азоксимер в разведении в 1,5 мл воды для инъекций и 0,5 мл 0,5% новокаина с введением препарата в подкожную клетчатку субмастоидальной области, магнитотерапия и антибиотикотерапия.

Первая регионарная подкожная инъекция препарата проводилась под ультразвуковым мониторингом с целью подбора индивидуальной схемы введения препарата: толщина кожи – 1,3 мм и толщина подкожной клетчатки – 2 мм; кровотока не активизирован; лимфатические сосуды не визуализируются (см. Рисунок 54).

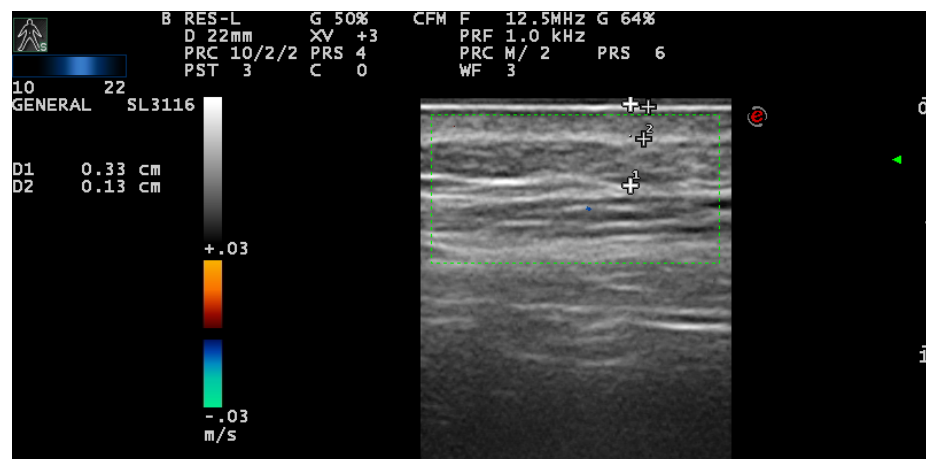


Рисунок 54 - Эхограмма левой субмастоидальной области до введения препарата. Пояснения в тексте

Препарат вводился подкожно после антисептической обработки кожи. Использовали шприц объемом 5 мл и иглу диаметром 27G и длиной 13 мм.

Под ультразвуковым мониторингом провели введение лекарственного препарата. Через каждый введенный 1 мл препарата регистрировали прирост толщины подкожно-жировой клетчатки в месте нахождения иглы, изменение активности кровотока, увеличение диаметра лимфатических сосудов.

После введения 1 мл препарата прирост толщины подкожной клетчатки составил 175%; наблюдалась активизация кровотока; диаметр лимфатических сосудов – до 0,2 мм (Рисунок 55).

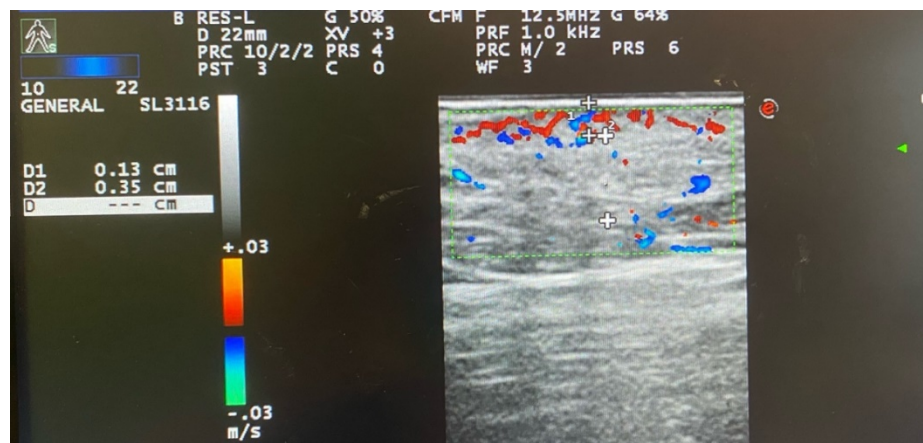


Рисунок 55 - Эхограмма левой субмастоидальной области после введения 1 мл препарата. Пояснения в тексте

После окончания введения препарата прирост толщины подкожной клетчатки составил 215%; лимфатических сосудов - 150%; наблюдалась активизация кровотока (Рисунок 56).

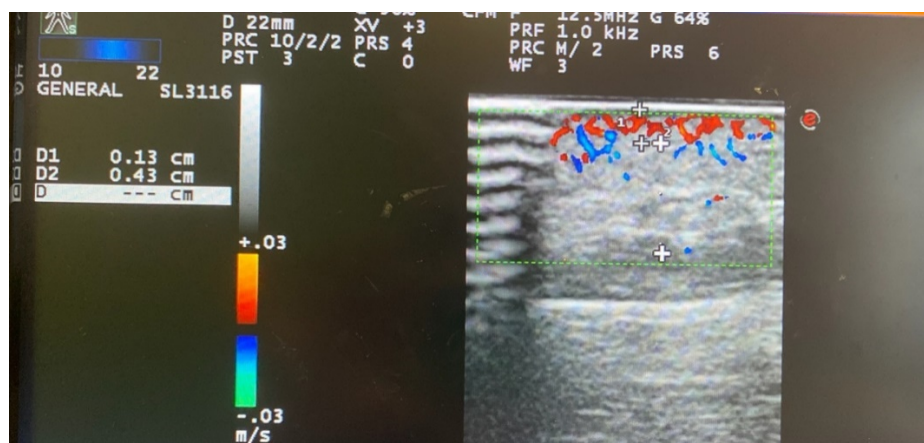


Рисунок 56 - УЗИ заушной области после полного введения лекарственного препарата

После введения лекарственного средства извлекали иглу (время введения 8 мин 3 сек; скорость введения 0,37 мл/мин). На область инфильтрата на 5 минут оставляли ватный тампон, смоченный спиртом.

У пациентки после курса лимфотропной терапии наблюдалась практически полная регрессия отека (имелся остаточный отек в щечной области), ткани при пальпации стали нормальной консистенции, нормализовалась мимика.

Однако через несколько дней пациентка почувствовала боль в левой щечной области, так как у нее произошло нагноение щечного лимфоузла. Потребовалось хирургическое вмешательство. Под инфильтрационной анестезией был проведен линейный разрез в центре инфильтрата размером 1,5 см, получен гной. Проведено удаление некротизированных тканей. Рана промыта раствором хлоргексидина. Дренаж. Повязка с левомеколем. В течение нескольких дней проводились перевязки до получения чистого отделяемого из раны (Рисунок 57).



Рисунок 57 - Та же пациентка. Область хирургического вмешательства

Через 2 недели был проведен повторный курс лимфотропной терапии, после которого была отмечена полная нормализация клинической картины (полная регрессия отека, нормальный цвет кожных покровов, нормализация мимики, мягкие ткани при пальпации имели нормальную консистенцию, отсутствовало чувство скованности и тяжести в мягких тканях ЧЛО) и ультразвуковой

картины (нормализация толщины тканей, четкость дифференцировки тканей на слои, нормализация эхогенности тканей, нормализация состояния микроциркуляторного русла) (Рисунок 58, 59).



Рисунок 58 - Та же пациентка (после 2-го курса лимфотропной терапии)

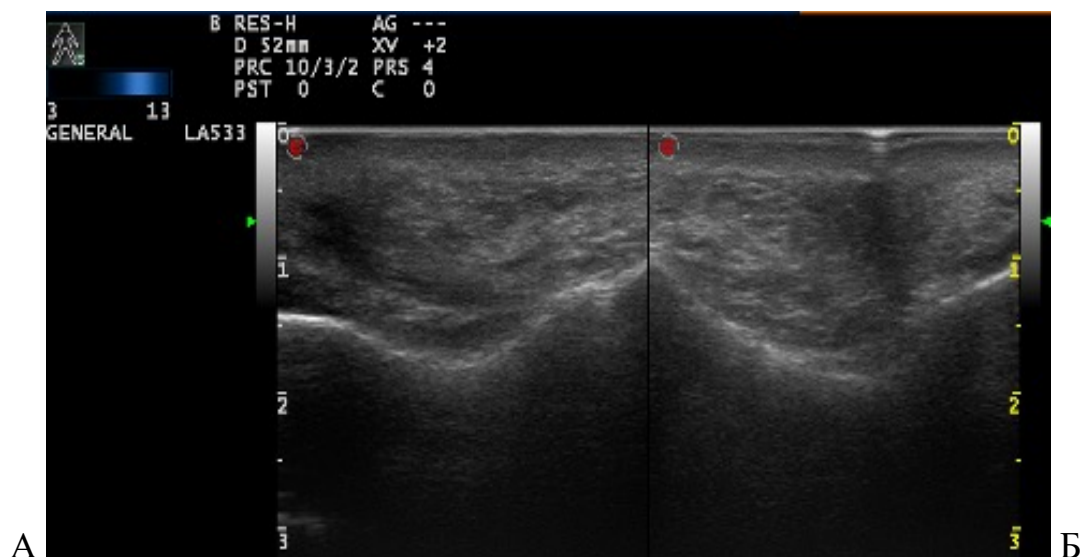


Рисунок 59 - Эхограммы правой (А) и левой (Б) щечных областей. В левой щечной области визуализируется формирующийся послеоперационный рубец. Эхоструктура окружающей клетчатки нормализовалась

Клинический пример 3.

Пациент А, 60 лет пришел на консультацию в ЦНИИСиЧЛХ с жалобами на наличие отека в околоушно-жевательной области слева, чувства тяжести и скованности в данной области.

Анамнез жизни: гипертоническая болезнь; аллергические реакции отрицает.

Анамнез заболевания: за месяц до обращения пациент был госпитализирован в отделение ЧЛХ с диагнозом обострение хронического паротита слева (K11.2). При госпитализации в стационар были жалобы на припухлость околоушно-жевательной области, болезненность при пальпации в данной области. Клинически определялось увеличение околоушной слюнной железы слева, болезненность при пальпации, железа плотно-эластичной консистенции, кожа нормальной окраски, в складку собирается свободно, региональные лимфатические узлы увеличенные, умеренно болезненные, слабо подвижные. Слизистая оболочка в области протока околоушной слюнной железы отечна, гиперемирована, из протока выделяется гной и слизистый секрет.

Было проведено лечение:

1. ампициллин + сульбактам 1 г + 500 мг 11 дней,
2. Диклофенак для внутримышечного введения 25 мг/мл 3 мл 14 дней,
3. Дротаверин ампулы 2% 2 мл 7 дней,
4. Омепрозол капсулы 20 мг 7 дней,
5. Сультасин порошок для приготовления раствора для внутримышечного и внутривенного введения 1000 мг +500 мг 7 дней.

При выписке остался отек околоушно-жевательной области справа.

Status Locales. Отек околоушно-жевательной области слева, кожные покровы в цвете не изменены, ткани данной области при пальпации повышенной плотности, пальпация безболезненная, кожа в складку собирается. Подчелюстные лимфатические узлы в норме. Открывание рта в норме. Слизистая оболочка полости рта вокруг устья околоушного протока нормальной окраски, слюна чистая (Рисунок 60).

На ортопантограмме – периапикальное разрежение в области зуба 2.5 (хронический периодонтит) (Рисунок 61).

При ультразвуковом исследовании: левая околоушная железа увеличена, эхогенность ее паренхимы повышена, строма не уплотнена, протоки не расширены, нарушена четкость дифференцировки тканей на слои в данной области. В центральной части железы на глубине от 16 мм имеется увеличенный лимфатический узел со средостением средней эхогенности, неровными контурами, без признаков наличия кровотока, и выраженным расширением афферентных лимфатических сосудов (Рисунок 62, 63).

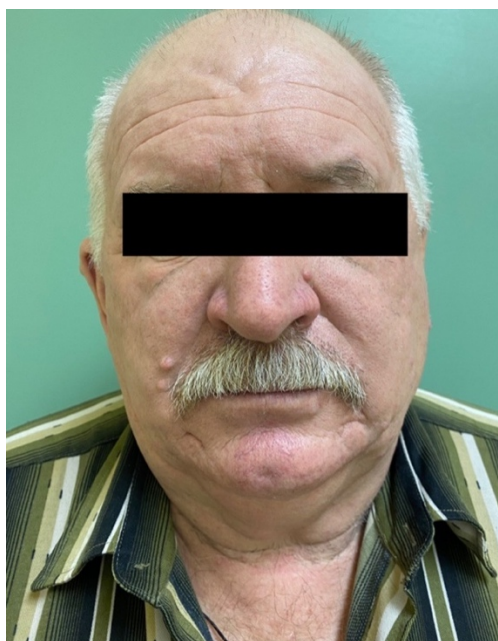


Рисунок 60 - Пациент А, 60 лет (до лечения)



Рисунок 61 - ОПТГ того же пациента

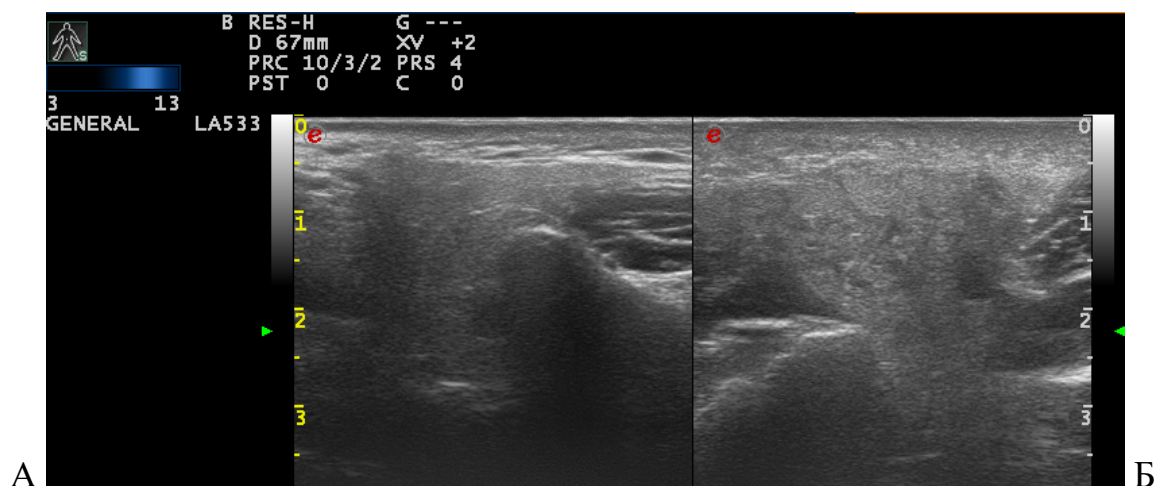


Рисунок 62 - Эхограммы правой (А) и левой (Б) околоушно-жевательных областей. Пояснения в тексте



Рисунок 63 - Эхограммы левой околоушно-жевательной области. Пояснения в тексте

Клинический диагноз: хронический периодонтит в области зуба 2.5. Лимфедема околоушно-жевательной области слева I стадии (сопутствующий фактор – лимфаденит околоушного лимфатического узла).

Пациенту была назначена лимфотропная терапия с использованием препарата бовгиалуронидаза азоксимер с введением препарата в подкожную клетчатку субмастоидальной области в разведении в 3 мл воды для инъекций.

Первое регионарное подкожное введение проводилось под ультразвуковым контролем для подбора индивидуальной схемы подкожного введения препарата: толщина кожи = 1.3 мм, подкожной клетчатки = 1.6 мм; лимфатические сосуды в месте инъекции не визуализируются; гемодинамика не активизирована (Рисунок 64).

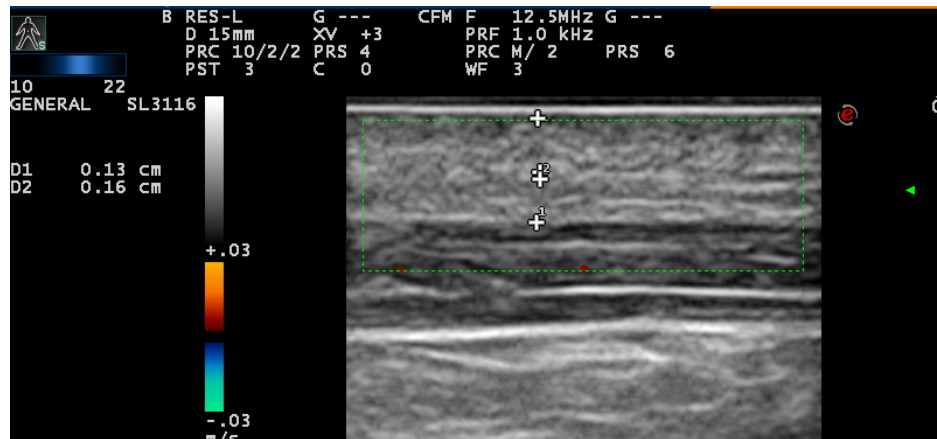


Рисунок 64 - Эхограмма левой субмастоидальной области в зоне предполагаемого регионарного подкожного введения препарата

Препарат вводился подкожно после антисептической обработки кожи. Использовали шприц объемом 5 мл и иглу диаметром 27G и длиной 13 мм. Положение острия иглы уточняли при ультразвуковом исследовании.

После введения 1 мл препарата прирост толщины подкожной клетчатки составил 219%; лимфатических сосудов составил 0.5 мм; наблюдалась активизация кровотока (Рисунок 65).

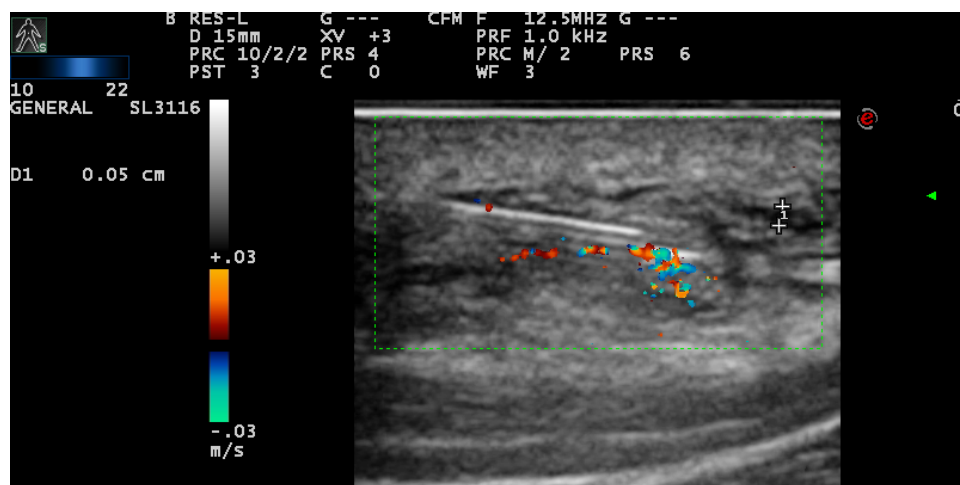


Рисунок 65 - Эхограмма левой субмастоидальной области после введения 1 мл препарата

После окончания введения препарата прирост толщины подкожной клетчатки составил 287,5%, лимфатических сосудов – 140%; наблюдалась активизация кровотока (Рисунок 66).

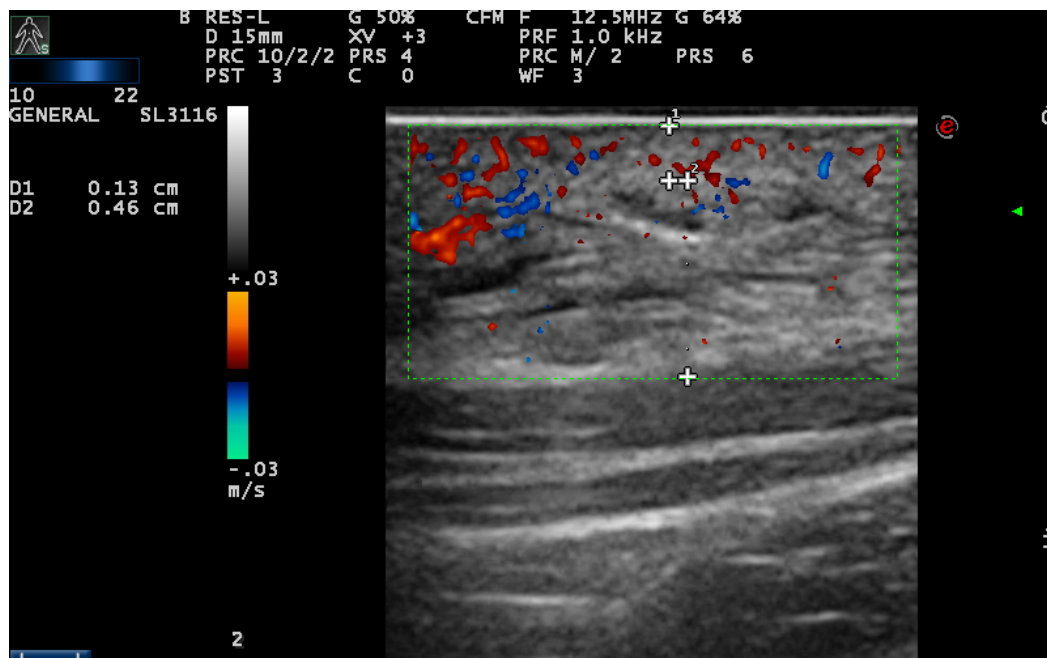


Рисунок 66 - Эхограмма левой субмастоидальной области после введения всей порции препарата

После введения лекарственного средства извлекали иглу (время введения 5 минут; скорость введения 0,6 мл/мин). На область иньекции на 5 минут оставляли ватный тампон, смоченный спиртом.

Пациенту был проведен 1 курс лимфотропной терапии.

Непосредственно после проведенного лечения у пациента наблюдалась полная нормализация клинической и ультразвуковой картины.

При клиническом обследовании наблюдалась полная регрессия отека, нормализация плотности мягких тканей в зоне лимфедемы, нормализация мимических движений, исчезновение чувства скованности и тяжести в мягких тканях лица (Рисунок 67).

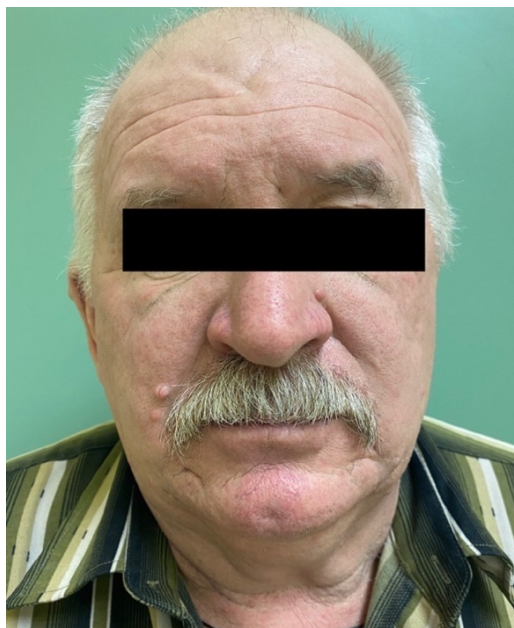


Рисунок 67 - Тот же пациент после 1 курса лимфотропной терапии

При ультразвуковом исследовании наблюдалось: восстановление толщины тканей в зоне лимфедемы (одинаковая толщина мягких тканей в зоне лимфедемы и на здоровой стороне), нормализацией эхоструктуры тканей, восстановлением послойной дифференцировки тканей, отсутствием расширенных лимфатических сосудов, нормализацией регионарных лимфатических узлов (Рисунок 68).

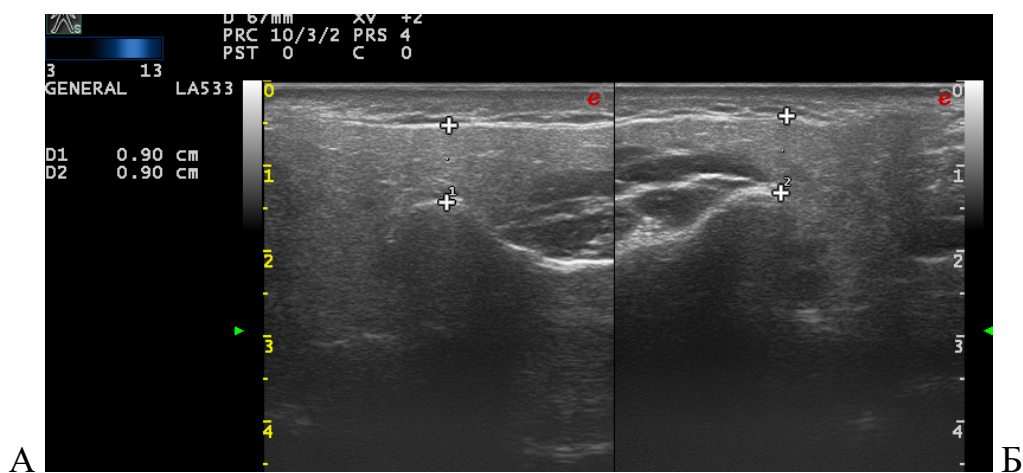


Рисунок 68 - Эхограммы правой (А) и левой (Б) околоушно-жевательных областей. Нормализация эхоструктуры тканей в левой околоушно-жевательной области

Клинический пример 4.

Пациентка А., 44 года обратилась в отделение хирургической стоматологии ФГБУ НМИЦ «ЦНИИСиЧЛХ» Минздрава России с жалобами на наличие отека в щечной и подглазничной области справа, покраснение кожи в данных областях, чувство тяжести и скованность мимических движений справа.

Анамнез жизни: соматически здорова, аллергическая реакция на пенициллин.

Анамнез заболевания: припухлость и покраснение в щечной и подглазничной области справа появились месяц назад, с течением времени отек увеличивался в размерах. В анамнезе 3 раза проводилось введение филлеров на основе гиалуроновой кислоты в зону лица и установка лифтинговых нитей. Последний раз за несколько месяцев до возникновения припухлости.

Осмотр: при внешнем осмотре отмечается отек мягких тканей щечной и подглазничной области справа, кожные покровы в зоне отека слегка гиперемированы. Пальпация мягких тканей безболезненна, ткани при пальпации большей плотности, чем соседние. Кожа в зоне отека в складку собирается. Региональные лимфатические узлы не увеличены, пальпация безболезненная. Открывание рта в норме (Рисунок 69).



Рисунок 69 - Пациентка А., 44 года (до лечения). Лимфостаз в щечной и подглазничной областях справа

На ортопантомограмме - очаг разрежения кости в области вершечек корней зуба 1.7 с четкими контурами (периапикальный очаг хронического воспаления у зуба с неадекватным эндодонтическим лечением) (Рисунок 70).

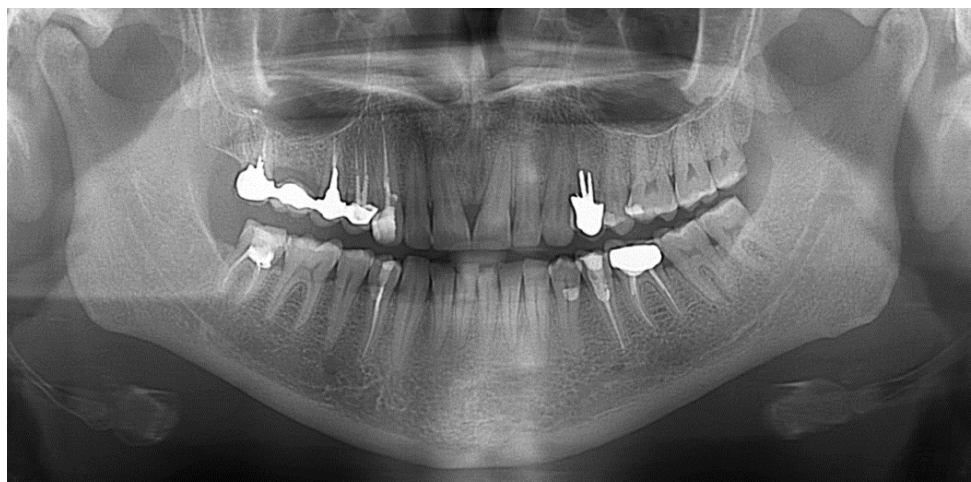


Рисунок 70 - Ортопантомограмма той же пациентки

При ультразвуковом исследовании отмечается: увеличение толщины и повышение эхогенности тканей в щечной, скуловой и подглазничной областях справа с нарушением послойной дифференцировки тканей (Рисунок 71).

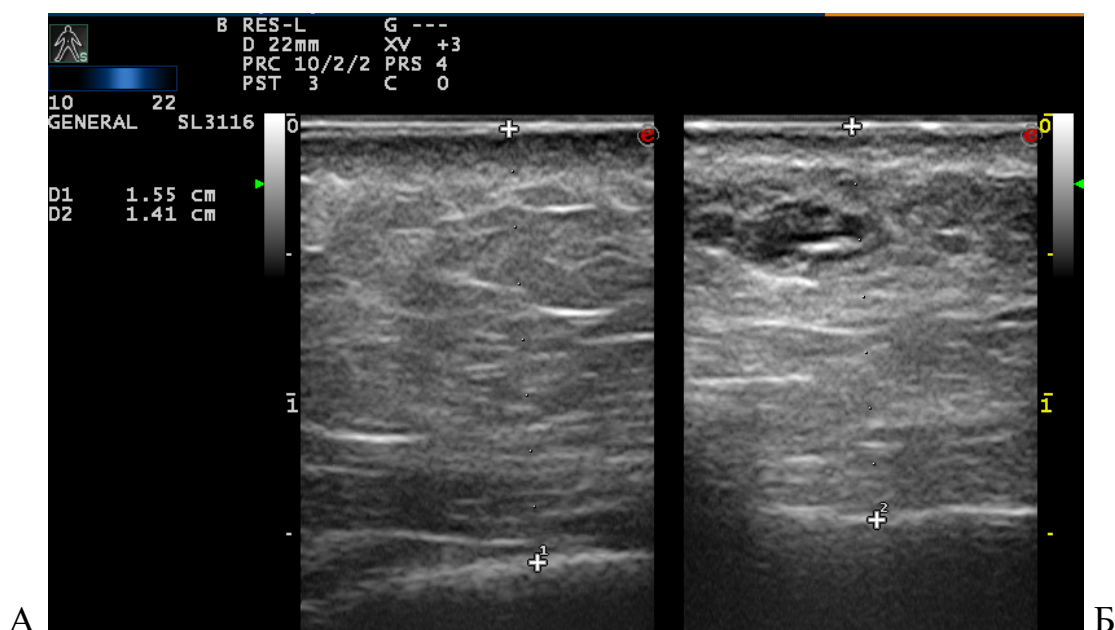


Рисунок 71 -Эхограммы правой щечной области. Пояснения в тексте

Клинический диагноз: Хронический периодонтит в области зуба 1.7. Лимфедема щечной и подглазничной области справа I стадии (сопутствующий фактор – многократная инъекционная контурная пластика лица).

Пациентке было назначено лечение в объеме: лимфотропная терапия препаратом бовгиалуронидаза азоксимер 3000 МЕ в разведении в 3 мл воды для инъекций и 1 мл 0,5% новокаина.

Первое регионарное подкожное введение проводилось под ультразвуковым контролем с целью подбора индивидуальной схемы подкожного введения препарата: толщина кожи – 0,19 см и толщина подкожной клетчатки – 0,21 см; лимфатические сосуды в зоне предполагаемой инъекции препарата не визуализируются; кровоток не активизирован (Рисунок 72).

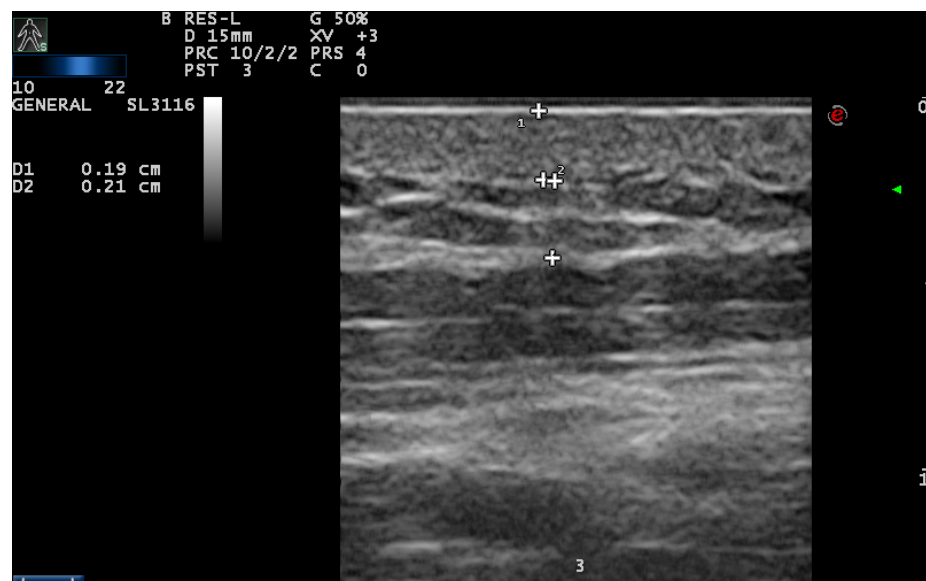


Рисунок 72 - Эхограмма правой субмастоидальной области в зоне предполагаемого регионарного подкожного введения препарата

Препарат вводился подкожно после антисептической обработки кожи. Использовали шприц объемом 5 мл и иглу диаметром 27G и длиной 13 мм. Положение острия иглы уточняли при ультразвуковом исследовании.

После введения 1 мл препарата прирост толщины подкожной клетчатки составил 147,6%; диаметр лимфатических сосудов составил 0,3 мм; наблюдалась активизация кровотока (Рисунок 73).

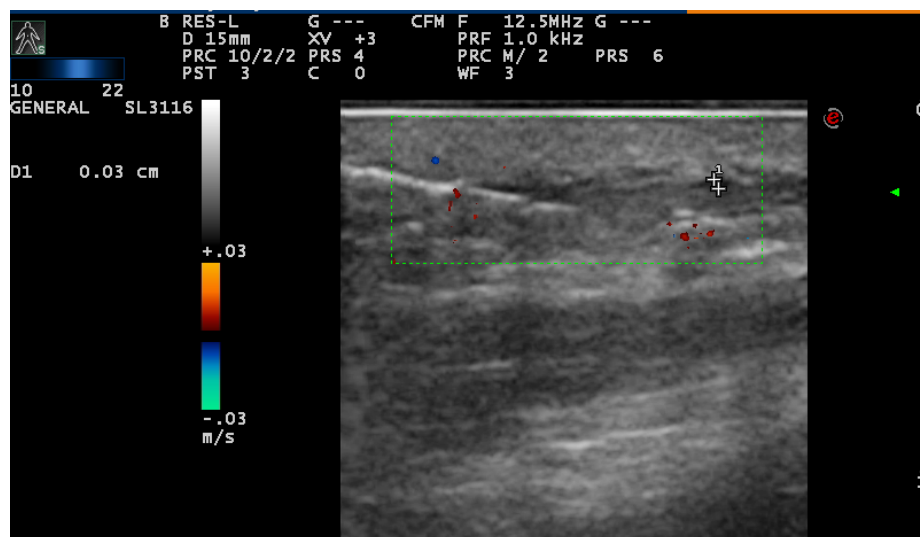


Рисунок 73 - Эхограмма правой субмастоидальной области после введения 1 мл препарата

После окончания введения препарата прирост толщины подкожной клетчатки составил 195,2%; лимфатических сосудов - 166,7%; наблюдалась активизация кровотока (Рисунок 74).



Рисунок 74 - УЗИ заушной области после полного введения лекарственного препарата

После введения лекарственного средства извлекли иглу (время введения 6 мин 31 сек; скорость введения 0,38 мл/мин). На область инфильтрата на 5 минут наложили ватный тампон, смоченный спиртом.

После 1 курса лимфотропной терапии у пациентки наблюдалась полная нормализация клинической картины: полная регрессия отека, нормализация плотности и подвижности мягких тканей и цвета кожных покровов, отсутствие чувства скованности и тяжести в мягких тканях лица (Рисунок 75).



Рисунок 75 - Та же пациентка после лечения

Ультразвуковая картина характеризовалась восстановлением толщины и эхоструктуры тканей, отсутствием расширенных лимфатических сосудов (Рисунок 76).

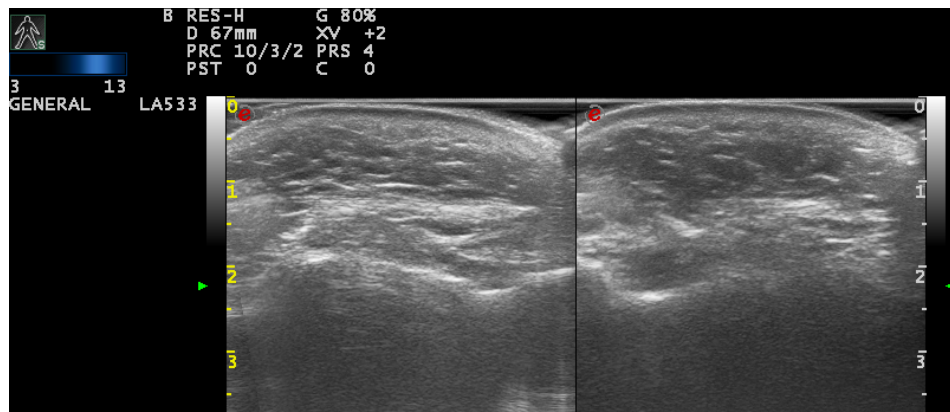


Рисунок 76 - Эхограммы правой (А) и левой (Б) щечных областей той же пациентки. Восстановление толщины и эхоструктуры тканей в зоне существовавшей ранее лимфедемы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В исследование были включены 48 пациентов в возрасте от 28 до 77 лет, обратившиеся в отделение хирургической стоматологии ФГБУ НМИЦ «ЦНИИС и ЧЛХ» МЗ РФ по поводу воспалительных стоматологических заболеваний.

При изучении анамнеза основного стоматологического заболевания и особенностей клинических проявлений лимфедемы лица, особое внимание уделялось таким сопутствующим факторам, сопровождающим лимфедему, как наличие в анамнезе операций в челюстно-лицевой области, инвазивных косметологических процедур, а также – наличие 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 – 17 пациентов, которым проводились инвазивные косметологические процедуры (инъекционная контурная пластика лица – 13 пациентов; установка лифтинговых нитей – 4 пациента);

Группа 3 – 15 пациентов с воспалительными изменениями регионарных лимфатических узлов одонтогенной этиологии.

Средний показатель уровня интенсивности кариеса у обследованных пациентов находился на границе среднего (КПУ = 6.3-12.7) и высокого (КПУ = 12.8-16.2), согласно определению ВОЗ для пациентов в возрасте 35-44 лет. Однако, 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

поддерживается 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.

Клиническая характеристика зоны лимфедемы

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 выраженными 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 изменений в нескольких анатомических областях; 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 характеризовалась 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 отличается: 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 в Институт 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 проявлениях лимфедемы MD Anderson Cancer Center Head and Neck Lymphedema Rating Scale).

В нашем исследовании, 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

Перед началом лимфотропной терапии у каждого пациента был проведен осмотр и пальпация мягких тканей в субмастоидальной области в зоне предполагаемого регионарного подкожного введения препарата.

Регионарное подкожное введение препарата бовгиалуронидаза азоксимер проходило без общесоматических и местных осложнений как во время, так и после инъекции. 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 диаметром до 2×2см, 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 уменьшается в течение 15 мин после окончания регионарного подкожного введения препарата; незначительная болезненность при пальпации в зоне введения препарата после лимфотропной терапии 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

Ультразвуковой мониторинг мягких тканей в зоне регионарной подкожной инъекции позволил выявить закономерности местной реакции мягких тканей и микроциркуляторного русла.

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 = $183\% \pm 35\%$, после введения 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 = $151\% \pm 36\%$, после 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 препарата.

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 в ответ 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%, т.к. при превышении этого значения может возникнуть сдавление лимфатических сосудов и нарушение лимфодренажной функции с возможным негативным воздействием препарата на ткани из-за задержки его выведения.

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. Для этого потребовалось, в зависимости от стадии, длительности и сопутствующих факторов развития лимфедемы проведение от 1 до 4 курсов лимфотропной терапии.

Продолжительность (количество курсов) лимфотропной терапии лимфедемы лица у пациентов с воспалительными заболеваниями зубо-альвеолярного комплекса 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.

Лимфостаз лица с сопутствующими воспалительными изменениями 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 устранен 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 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, 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 бовгиалуронидазаазоксимер 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 персонализированной схемы лимфотропной терапии с учетом анамнеза и состояния мягких тканей в зонах лимфедемы и регионарной подкожной инъекции
- разведение препарата бовгиалуронидаза азоксимер с учетом разработанной персонализированной 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 бовгиалуронидазаазоксимер с введением разведенного препарата в подкожную клетчатку субмастоидальной области.

4. Минимальный объем разведения препарата бовгиалуронидазаазоксимер 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 СОКРАЩЕНИЙ

ЛТ – лимфотропная терапия

ЛУ – лимфатические узлы

ПЖК – подкожно-жировая клетчатка

ЧЛО – челюстно-лицевая область

УЗИ – ультразвуковое исследование

MDACC scale - MD Anderson Cancer Center Head and Neck Lymphedema Rating Scale

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абалмасов, К.Г. Современная стратегия лечения лимфедемы конечностей / К.Г. Абалмасов, Ю.Е. Выренков, А.А. Малинин // Флебологическая. – 2000. – №12. – С.13–16.
2. Агаджанян, Н.А. Основы физиологии человека / Н.А. Агаджанян. – М.: РУДН, 2001. – 408 с.
3. Ардасенов, А.В. Микроциркуляторное русло кожи в условиях воспаления и коррекции методом лимфостимуляции / А. В.Ардасенов, В.К. Хугаева, П.Н. Александров. – М.: Научный мир, 2004. – 147 с.
4. Банин, В.В. Механизмы обмена внутренней среды / В.В. Банин. – М.: РГМУ, 2000. – 278 с.
5. Бардычев М.С. Лечение лимфедемы конечностей. Лимфедема конечностей / М.С. Бардычев. - Прага: Авиценум, 1987. – 256 с.
6. Бородин, Ю.И. Лимфатический узел при циркуляторных нарушениях / Ю.И. Бородин, В.Н. Григорьев - Новосибирск: Наука, 1986. – 120 с.
7. Бородин, Ю.И. Руководство по клинической лимфологии / Ю.И. Бородин, М.С. Любарский, В.В. Морозов. - М: МИА, 2010. - 208 с.
8. Бубнова, Н.А. Теория лимфангиона и современные подходы к патогенезу, диагностике и лечению лимфедемы нижних конечностей / Н.А. Бубнова, Р.П. Борисова, А.В. Борисов // Ангиология и сосудистая хирургия. - 2003. – Т.9, №2. – С. 66-69.
9. Буянов, В.М. Лекарственное насыщение лимфатической системы / В.М.Буянов, К.Ю.Данилов, А.П. Радзиховский. - Киев: Наука. Думка, 1991. – 136 с.
10. Возгомент О.В. 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.

11. Вторенко, В.И. Комплексная NO- и лимфатическая терапия в лечении перитонитов различной этиологии / В.И. Вторенко, А.В. Есипов, В.А. Мусаилов, В.К. Шишло // Московский хирургический журнал. - 2012. – №6 (28). – С. 5–20.
12. Выренков, Ю.Е. Клиническая лимфология / Ю.Е. Выренков // М.: Медицина, 1986. - 170 с.
13. Гавриленко, А.В. Диагностика и лечение хронической венозной недостаточности нижних конечностей / А.В. Гавриленко. - М.: 1999. - 152 с.
14. Гаряева, Н.А. Морфология лимфангионов грудного протока: Морфо-экспериментальное исследование: автореферат дис. ... доктора медицинских наук: 14.00.02 / Гаряева Надежда Александровна. - Новосибирск, 1996. - 44 с.
15. Глушко, В. В. Изменения регионарной гемолимфоциркуляции при лимфедеме нижних конечностей под влиянием сочетанной лимфотропной и физиотерапии: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.16, 14.00.37 / Глушко Вячеслав Викторович. - Новосибирск, 2006. – 109 с.
16. Дайронас, С.К. Лимфотропная антибактериальная терапия в лечении воспалительных заболеваний слюнных желез: дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.21 / Дайронас Сергей Константинович. – М., 2007. – 123 с.
17. Дайронас, Э. Г. Лимфотропная терапия и электромагнитное излучение крайне высокой частоты в комплексном лечении заболеваний пародонта (экспериментально-клиническое исследование): дис. ... канд. мед. наук: 14.01.14 / Дайронас Элла Геннадиевна. – М., 2011. - 117 с.
18. Джумабаев, С.У. Экспериментальное и клиническое обоснование лимфотропной антибиотикотерапии в хирургии / С.У. Джумабаев, В.М. Буянов, К.Ю. Данилов, Э.С. Джумабаев // Клиническая хирургия. – 1987. – № 1. – С. 14-17.
19. Доброхотова, Ю.Э. Результаты применения бовгиалуронидазыазоксимера в комплексной терапии воспалительных заболеваний органов малого таза

- /Ю.Э. Доброхотова, Л.А. Филатова, И.И. Гришин // РМЖ (Русский медицинский журнал). Мать и дитя. – 2018. – №2(1). – С. 19-22.
20. Дремов, Р. И. Адаптивные механизмы и коррекция лимфо- и кровотока при комплексной консервативной терапии лимфедемы верхних и нижних конечностей (клинико-патофизиологическое исследование): дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.16 / Дремов Роман Иванович. – Санкт-Петербург, 2009. – 115 с.
21. Дубницкая, Л.В. Эффективность энзимотерапии (препарат Лонгидаза НПО «Петровакс Фарм») в комплексной реабилитации пациенток с бесплодием /Л.В. Дубницкая // Эффективная фармакотерапия. Акушерство и Гинекология. – 2009. – №3. – С. 34-38.
22. Ефименко, Н.А. Руководство по клинической лимфологии / Н.А. Ефименко, Н.Е. Чернеховская, Ю. Е. Выренков. - М.: РМАПО, 2001. – 160 с.
23. Жданов, Д.А. Сравнительное электронно-микроскопическое исследование строения стенок кровеносных и лимфатических капилляров / Д.А. Жданов, В.А. Шахламов // Архив анат. – 1964. – Т.75, №10. – С. 13-18.
24. Жуков, Б.Н. Патофизиологические аспекты хронической лимфовенозной недостаточности нижних конечностей: монография / Б.Н. Жуков. – Самара: Офорт, 2008. - 279 с.
25. Золоторевский, В.Л. Отдаленные результаты операции лимфовенозных анастомозов при лимфедеме нижних конечностей / В.Л. Золоторевский, Т.В. Савченко, Л.М. Чернышева, Ф.И. Курочкина // Хирургия. – 1990. – №5. – С. 96-101.
26. Зубарев, П.Н. Эндолимфатическая и лимфотропная лекарственная терапия в абдоминальной хирургии / П.Н.Зубарев, Г.П. Синченко, А.А. Курыгин. – СПб.: Фолиант, 2005. – 224 с.
27. Кантемиров, О.И. Лимфотропная антибактериальная терапия в комплексном лечении одонтогенных флегмон челюстно-лицевой области: автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.21 / Кантемиров Олег Иванович. – Самара, 2001. – 21 с.

28. Караганов, Я.Л. Клеточная поверхность сосудистого эндотелия и ее роль в механизмах транспортного обмена / Я.Л. Караганов // Архив анат. – 1972. – Т.66, №1. – С. 15-25.
29. Карпова, Е.И. Осложнения в практике врача эстетической медицины. Часть 1. Лимфостаз после применения филлеров: причины, сроки, лечение / Е.И. Карпова, Е.А. Иванова, О.И. Данищук // Метаморфозы. – 2019. – №27. – С. 20-30
30. Коненков, В.И. Лимфология / В.И. Коненков, М.С. Любарский, Ю.И. Бородин. - Новосибирск: Издательский дом «Манускрипт», 2012. – 1179 с.
31. Куприянов, В.В. Лимфатическое звено системы микроциркуляции / В.В. Куприянов // Физиол. журнал СССР. – 1981. - Т. 67, №1 – С. 109-120.
32. Куприянов, В.В. Микролимфология / В.В. Куприянов, Ю.И. Бородин, Я.Л. Караганов, Ю.Е. Выренков. – М.: Медицина, 1983. – 288 с.
33. Куприянов, В.В. Система микроциркуляции и микроциркуляторное русло / В.В. Куприянов // Архив анат. – 1972. – Т.62, №3. – С.14-24.
34. Левин, Ю. М. Основы общеклинической лимфологии и эндоэкологии / Ю.М.Левин, Л.П. Свиридкина, С.Г. Топорова. - М.: Изд-во «Щербинская типография», 2003. – 464 с.
35. Левин, Ю.М. Основы лечебной лимфологии / Ю.М. Левин. – М.: Медицина, 1986. – 287 с.
36. Левин, Ю.М. Эндолимфатическая и лимфотропная терапия / Под ред. Ю.М.Левина. – Ташкент: Медицина УзССР, 1987. – 111 с.
37. Левин, Ю.М. Эндоэкологическая медицина и эпицентральная терапия: новые принципы и методы / Ю.М. Левин, Л.П. Свиридкина, Г.Н. Матвеев, А.В. Байбаков. – М.: Изд-во «Щербинская типография», 2000. – 383 с.
38. Лимфедема нижних конечностей: алгоритм диагностики и лечения / О.В. Фионик, Н.А. Бубнова, С.В. Петров, Н.П. Ерофеев и др. // Новости хирургии. – 2009. – Т. 17, №4. – С. 49-64.
39. 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.
40. Лимфосорбция / Р.Т. Панченков, Ю.Е. Выренков, И.В. Ярема и др. – М.: Медицина, 1982. – 239 с.
41. Литвицкий, П.Ф. Патофизиология: учебник. В 2 т. Т. 1 / П.Ф. Литвицкий. - 5-е изд., перераб. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 624 с.
42. Лобов, Г.И. Механизмы саморегуляции лимфангиона / Г.И. Лобов // Грудной проток и лимфатические коллекторы организма: сб. научных трудов. – Л.: ЛСГМИ, 1989. – С. 61-67.
43. Луцевич, Э.В. Эволюция представлений об анатомии лимфатической системы и операциях формирования лимфовенозных анастомозов при отеках конечностей / Э.В. Луцевич, Г.В. Чепеленко, М.Л. Стаханов // *Анналы хирургии.* – 1998. – №3. – С.64-72.
44. Лю, Юньи Сравнительная оценка методов исследования лимфатического русла и их значение в выборе тактики лечения лимфедемы нижних конечностей: дисс.... канд. мед. наук: 14.00.27 / ЛюЮньи. - Санкт-Петербург, 2005. - 105 с.
45. Любарский, М.С. Новые методы регионарной лимфотропной терапии в клинической практике / М.С. Любарский, А.А. Смагин, В.В. Морозов // *Бюллетень СО РАМН.* – 2007. – Т.2. – С. 65-71.
46. Магомедгаджиев, Б.Г. Сравнительная морфометрическая оценка эффективности использования перфторана в комплексе лимфотропной антибактериальной терапии при переломах нижней челюсти / Б. Г. Магомедгаджиев, М.А. Шахназаров, М.Т. Расулов, З.И. Омарова // *Российский стоматологический журнал.* – 2010. – Т. 14, №6. – С. 23-26.
47. Магомедгаджиев, Б.Г. Морфофункциональная оценка использования перфторана в комплексном лечении переломов нижней челюсти: дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.21 / Магомедгаджиев Башир Гаджиевич. – М., 2008. – 139 с.

- 48.Малинин, А.А. Комплексное лечение лимфедемы и повреждений лимфатических сосудов (клинико-экспериментальное исследование): дисс ...докт. мед. наук: 14.00.44 / Малинин Александр Александрович. – М., 2005. – 261 с.
- 49.Малинин, А.А. Патогенетическое обоснование операций резекционного направления при лечении лимфедемы. Методы и техника их выполнения (лекция) / А.А. Малинин // Вестник лимфологии. – 2010. – №2. – С. 4-12.
- 50.Мантурова, Н.Е. Рубцы кожи. Клинические проявления, диагностика и лечение / Н.Е. Мантурова, Л.С. Круглова, А.Г. Стенько. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 201 с.
51. Механизмы взаимодействия лимфангионов в процессе движения лимфы / А.А. Гашев, Р.С. Орлов, А.В. Борисов, М.В. Андреевская и др // Физиологический журнал СССР им. И.М.Сеченова. – 1990. – Т. 76, №11. - С. 1489-1507.
- 52.Миланов, Н.О. Коррекция нарушения лимфооттока после радикальной мастэктомии / Н.О. Миланов, Г.К. Абал-масов, А.П. Леин // Вестник хирургии. – 1982. – Т. 128, №6. – С. 63-67.
- 53.Мохаммад, Дауд Комплексное лечение больных вторичной лимфедемой нижних конечностей в предоперационном периоде: дисс.... канд. мед. наук: 14.01.17 / Мохаммад Дауд. – Самара, 2013. – 112 с.
- 54.Мухутдинова, Ф.И. Лимфотропные свойства лекарственных веществ. / Ф.И. Мухутдинова, Р.Х. Хафизьянова, Г.Н. Алеева, Д.А. Мухутдинов. – Казань: «Отечество», 2010. – 210 с.
- 55.Мясникова, М.О. Обоснование и оценка эффективности методов диагностики и лечения больных с постмастэктомическим отеком верхней конечности: дисс. ... докт. мед. наук: 14.00.44 /Мясникова Марина Олеговна. – СПб., 2002. – 187с.
- 56.Некрасов, С. М. Лимфатические узлы шеи и головы / С.М. Некрасов. – Смоленск: СОКНИИ, 1938. – 120 с.

57. Нимаев, В.В. Патогенетическое обоснование непрямой лимфотропной терапии у больных с постмастэктомической лимфедемой / В.В. Нимаев, А.А. Ракин // Бюлл. СО АМН РСФСР. – 2001. – №3. – С. 126-129.
58. Осложнения контурной инъекционной пластики лица: мировой и Российский опыт / Е.И. Карпова, Н.Н. Потекаев, С.В. Мураков, О.И. Данищук и др. // Пластическая хирургия и эстетическая медицина. – 2019. – № 4. – С. 54-75.
59. Оценка состояния лимфатической системы до и после различных вариантов лимфтинга лица с помощью флуоресцентной визуализации в ближнем инфракрасном диапазоне / М.А. Волох, Г.В. Папаян, А.Л. Акопов, П.А. Антонян и др. // Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. – 2018. – № 3 (66). – С. 5-11.
60. Очерки по клинической лимфологии / Ю.И. Бородин, В.А. Труфакин, М.С. Любарский и др. – Новосибирск, 2001. – 192 с.
61. Панченков, Р.Т. Эндолимфатическая антибиотикотерапия / Р.Т. Панченков, Ю.Е. Выренков, И.В. Ярема, Э.Г. Щербакова. - М.: Медицина, 1984. –240с.
62. 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.
63. 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.
64. 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.
- 65.Петренко, В. М. Функциональная морфология лимфатических сосудов - изд. 2-е, испр. и доп. /В.М. Петренко. – Санкт-Петербург: ДЕАН, 2008. – 399 с.
- 66.Петренко, В. М. Структурные основы лимфооттока (очерки по функциональной анатомии лимфатической системы): монография / В.М. Петренко. – Санкт-Петербург, 1999. – 120 с.
- 67.Плешаков, В.П. Осложнения непрямой лимфотропной терапии у пациентов с гнойными ранами / В.П. Плешаков, И.О. Майбородин, В.В. Павлов // Хирургия. – 1999. - №2. – С. 37-8.
- 68.Покровский, А.В. К вопросу о показаниях и технике формирования лимфовенозного анастомоза при лимфедеме конечностей /А.В. Покровский, А.А. Спиридонова, С.Н. Тхор // Клиническая хирургия. – 1971. – С. 20-22.
- 69.Покровский, А.В. Лимфедема конечностей (клиника диагностика и лечение). Методические рекомендации / А.В. Покровский, Т.В. Савченко, С.Б. Стернина, В.Я. Золоторевский. – М., 1988. – 22 с.
- 70.Потапов, И. А. Очерки физиологии лимфообращения (механизмы участия лимфатической системы в регуляции кровообращения): монография / И. А. Потапов. – Алма-Ата: Наука, 1977. – 270 с.
- 71.Профилактика рожи в ближайшем послеоперационном периоде после наложения микролимфовенозных анастомозов у пациенток с постмастэктомической лимфедемой / М.А. Смагин, М.С. Любарский, О.А. Шумков, В.В. Нимаев и др. // Бюллетень Сибирской медицины. – 2013. – Т. 12, №6. – С. 129-133.
- 72.Проходная, В.А. Лимфотропная антибактериальная терапия в комплексном лечении открытых переломов нижней челюсти: дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.21 / Проходная Виктория Александровна. – Ставрополь, 2008. – 122 с.

73. Роль лимфатической системы в патогенезе воспалительных процессов. Методы лимфатической терапии / Ю.Е. Выренков, В.И. Москаленко, В.В. Москаленко, В.К. Шишло и др. // Вестник лимфологии. – 2014. - № 2. – С. 4–10.
74. Савина, Е.К. Оценка эффективности лимфотропной терапии в комплексном лечении обострений хронических форм периодонтита: дисс ... канд. мед. наук: 14.01.14 / Савина Елена Константиновна. – М., 2012. – 137 с.
75. Савкин, И.Д. Хирургическое лечение лимфедемы конечностей / И.Д. Савкин // Наука молодых (Eruditiojuvenium). -2013. - №4. - С. 61-65.
76. Савченко, Т. В. Хирургические методы в лечении лимфедемы: дисс. ... докт. мед. наук: 14.00.27 / Савченко Татьяна Васильевна. — М., 1989. — 302 с.
77. Сапин, М.Р. Анатомия человека / М.Р. Сапин, Э.В. Швецов. – Ростов-на-Дону: Феникс, 2008. – 368с.
78. Сёмкин В.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.
79. Сёмкин, В.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.
80. Сёмкин, В.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.
81. Сёмкин, В.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.

- 82.Сёмкин, В.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.
- 83.Смирнова, Л.Е. Эффективность применения Лонгидазы в комплексной терапии спаечной болезни органов малого таза при эндометриозе / Л.Е. Смирнова, М.М. Умаханова, А.М. Торчинов // Фарматека. – 2012. – №4. – С. 48-51.
- 84.Соловьев, М.М. Абсцессы, флегмоны головы и шеи / М.М. Соловьев, О.П. Большаков. - М.: МЕДпресс, 2001. - 229 с.
- 85.Справочник лекарств РЛС. Лонгидаза (Электронный ресурс) / Режим доступа: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_29951.htm (дата обращения 05.04.2021).
- 86.Степанова, А.М. Лимфедема после комбинированного лечения опухолей головы и шеи / А.М. Степанова, А.М. Мерзлякова, Г.А. Ткаченко, С.О. Подвизников // Опухоли головы и шеи. – 2018. – №8(2). – С. 88–91.
- 87.Трунина, Л.П. Лимфотропная медикаментозная терапия в комплексном лечении красного плоского лишая полости рта: дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.21 / Трунина Людмила Павловна. – Самара, 2005. – 148 с.
- 88.Усынин, А. Ф. Лимфатическое русло и некоторые аспекты регуляции лимфодинамики / А.Ф. Усынин, В.В. Столяров, Д.В. Тягунов //Вестник СурГУ. Медицина. – 2018. – №4 (38). – С. 61-65.
- 89.Хирургическаялимфология / Л.В. Поташов, Н.А. Бубнова, Р.С. Орлов и др. - СПб.: ЛЭТИ, 2002. – 271 с.
- 90.Чилингиров, Р.Х. Перспективы применения лимфотропной терапии в практической медицине / Р.Х. Чилингиров, Г.С. Лескин, Л.И. Юновидова // Альманах клинической медицины. – 2000. – С. 241-249.
- 91.Шеплев, Б.В. Морфологическое обоснование лимфотропной терапии при остром гнойном одонтогенном периостите челюсти: дисс. ...канд. мед. наук: 14.00.02 / Шеплев Борис Валентинович. – Новосибирск, 2002. – 207 с.

92. Шумский, А.В. Лимфотропная медикаментозная и иммунокорректирующая терапия в комплексном лечении инфекционно-воспалительных заболеваний слизистой оболочки полости рта: дисс. ... докт. мед. наук: 14.00.21 / Шумский Александр Владимирович. – М., 1998. – 264 с.
93. Эндолимфатическое введение препаратов при лечении гнойно-воспалительных заболеваний / Ю.Е. Выренков, С.И. Катаев, В.В. Харитонов, Т.В. Кодина и др. // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2015. - Т. 20, № 4. – С. 57-63.
94. Ярема, И.В. Комплексное лечение хронического эндометрита у женщин репродуктивного возраста с использованием интраутеральной лимфотропной иммунотерапии / И.В. Ярема, А.И. Марченко, М.Н. Фомина, В.С. Фомин // Хирург. – 2013. – № 7. – С. 17–23.
95. Яременко, А.И. Возможность применения лимфотропной антибактериальной терапии в амбулаторной стоматологической практике / А.И. Яременко, Н.В. Яременко // Амбулаторная хирургия. – 2005. – №3. – С. 23-26.
96. Яременко, А.И. Лечение и профилактика инфекционно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области у пациентов старших возрастных групп (клинико-экспериментальное исследование): дисс. ... докт. мед. наук: 14.00.21 / Яременко Андрей Ильич. - Санкт-Петербург, 2007. – 300 с.
97. Яременко, Н.В. Регионарная лимфотропная антибактериальная терапия в лечении и профилактике инфекционно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области и шеи: автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.21 / Яременко Наталья Валерьевна. – СПб., 2001. – 17 с.
98. A novel manual therapy program during radiation therapy for head and neck cancer – our clinical experience with 5 patients / G.P. Krisciunas, H. Golan, L.N. Marinko, W. Pearson et al. // Clin Otolaryngol. – 2016. – Vol. 41, №4. – P. 425–31.

99. A prospective study of the lymphedema and fibrosis continuum in patients with head and neck cancer / S.H. Ridner, M.S. Dietrich, K. Niermann et al. // *Lymphat Res Biol.* – 2016. – Vol. 14, №4. – P.198–205.
100. A Rare Presentation of Neutrophilic Eccrine Hidradenitis in the Management of Acute Myeloid Leukaemia: A Case Report / N. Sanober, S. Talal, S. Ulahannan, J. Holter et al. // *J Cancer Sci Ther.* – 2018. – Vol. 10. – P. 223-225.
101. Al-Khateeb, T.H. Effect of the proteolytic enzyme serrapeptase on swelling, pain and trismus after surgical extraction of mandibular third molars / T.H. Al-Khateeb, Y. Nusair // *Int J Oral Maxillofac Surg.* – 2008. – Vol. 37, №3. – P. 264–268.
102. Allegra, C. Microlymphographic study in patients affected by primary lymphoedema: preliminary results / C. Allegra, M.J. Bartolo, E. Oliva, R. Sarcinella // *XV International Congress of Lymphology (Brazil sept. 1995).* – Brazil, 1995. – P. 48.
103. An expression analysis of markers of radiation-induced skin fibrosis and angiogenesis in wound healing disorders of the head and neck / S. Koerdt, N.H. Rohleder, N. Rommel et al. // *Radiat Oncol.* – 2015. – Vol. 10. – P. 202.
104. Avraham, T. Th2 differentiation is necessary for soft tissue fibrosis and lymphatic dysfunction resulting from lymphedema / T. Avraham, J.C. Zampell, A. Yan // *Faseb J.* – 2013. – Vol. 27, №3. – P. 1114–1126.
105. Ayestaray, B. p-shaped lymphaticovenular anastomosis for head and neck lymphoedema: a preliminary study / B. Ayestaray, F. Bekara, J.B. Andreoletti // *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* – 2013. – Vol. 66, №2. – P. 201-206.
106. Barton facelift and patterns of lymphatic drainage / R.A. Meade, S.S. Teotia, K. Landis, E.Fritz et al. // *Aesthetic Surgery Journal.* – 2012. – Vol. 32. – P. 39–45.
107. Brad, G.S. Lymphedema management in head and neck cancer / G.S. Brad, B.G. Smith, S.L. Jan // *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery.* – 2010. – Vol. 18, №3. – P. 153-158.

108. Bray, F.N. Acute and chronic cutaneous reactions to ionizing radiation therapy / F.N. Bray, B.J. Simmons, A.H. Wolfson, K. Nouri // *Dermatol Ther (Heidelb)*. – 2016. – Vol. 6, №2. – P. 185–206.
109. Carlson, J.A. Lymphedema and subclinical lymphostasis (microlymphedema) facilitate cutaneous infection, inflammatory dermatoses, and neoplasia: a locus minorisresistentiae / J.A. Carlson // *Clin Dermatol*. – 2014. – Vol. 32, №5. – P. 599–615.
110. Carneiro-Pla, D. Ultrasound elastography in the evaluation of thyroid nodules for thyroid cancer / D. Carneiro-Pla // *Curr Opin Oncol*. – 2013. – Vol. 25, №1. – P. 1–5.
111. Chotipanich, A. Precision and reliability of tape measurements in the assessment of head and neck lymphedema / A.Chotipanich, N.Kongpit // *PLOS ONE*. – 2020. – Vol. 15, №5.
112. Claire, Y. L. Histopathologic features of lymphedema: a molecular review / Y.L. Claire, P.K. Raghu, B.J. Mehrara // *International Journal ofMolecular Sciences*. – 2020. – Vol. 21.
113. Comparison of lymphoscintigraphy and indocyanine green lymphography for the diagnosis of extremity lymphoedema / S. Akita, N. Mitsukawa, T. Kazama, M. Kuriyama et al. // *J PlastReconstrAesthet Surg*. – 2013. – Vol. 66, №6. – P. 792–8.
114. Complete decongestive physiotherapy with and without pneumatic compression for treatment of lipedema: a pilot study / G. Szolnoky, B. Borsos, K. Barsony, M. Balogh et al. // *Lymphology*. – 2008. – Vol. 41, №1. – P. 40-4.
115. Deng, J. Assessment and measurement of head and neck lymphedema: State-of-the-science and future directions / J. Deng, S.H. Ridner, J.M. Aulino, B.A. Murphy // *Oral Oncology*. – 2015. – Vol. 51. – P. 431–437.
116. Deng, J. Late Soft Tissue complications of head and neck cancer therapy: Lymphedema and fibrosis / J. Deng, E.M. Wulff-Burchfield, B.A. Murphy // *J Natl Cancer Inst Monogr*. – 2019. – № 53. – P. 63-71.

117. Deng, J. Lymphedema in patients with head and neck cancer / J. Deng, S.H. Ridner, B.A. Murphy // *Oncol Nurs Forum.* – 2011. – Vol. 38, №1.
118. Dennert, G. Selenium for alleviating the side effects of chemotherapy, radiotherapy and surgery in cancer patients / G. Dennert, M. Horneber // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2006. – №3.
119. Efficacy of manual lymphatic drainage and intermittent pneumatic compression pump use in the treatment of lymphedema after mastectomy: A randomized controlled trial / H. Uzkeser, S. Karatay, B. Erdemci, M. Koc et al. // *Breast Cancer.* – 2015. – Vol. 22. – P. 300–307.
120. Factors associated with external and internal lymphedema in patients with head-and-neck cancer / J. Deng, S.H. Ridner, M.S. Dietrich, N. Wells et al. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* - 2012. – Vol. 84, №3. – P. 319-328.
121. Földi, E. Manual lymph drainage (Földi method) / E. Földi, M. Földi // *Lymphedema.* – 2011. – P. 237–243.
122. Földi, M. Földi's textbook of lymphology: for physicians and lymphedema therapists. – 2nd ed. / M. Földi, E. Földi, R.H.K. Strössenreuther, S. Kubik. – Munchen, Germany: Mosby, 2006. – 136 p.
123. Gradalski, T. Complex decongestive lymphatic therapy with or without Vodder II manual lymph drainage in more severe chronic postmastectomy upper limb lymphedema: a randomized noninferiority prospective study / T. Gradalski, K. Ochalek, J. Kurpiewska // *J Pain Symptom Manage.* – 2015. – Vol. 50, №6. – P. 750–7.
124. Hammond, T. Symptoms of head and neck edema [Электронный ресурс] / Hammond T. - Accessed January. – 2016. – № 2. – URL: <http://www.lymphnotes.com/article.php/id/378/>.
125. Highresolution cutaneous ultrasonography to differentiate lipoedema from lymphoedema / M. Naouri, M. Samimi, M. Atlan, E. Perrodeau et al. // *Br J Dermatol.* – 2010. – Vol. 163. №2. – P. 296–301.

126. Identification of eight novel VEGFR-3 mutations in families with primary congenital lymphoedema / A.L. Evans, R. Bell, G. Brice, P. Comeglio et al. // *Med Genet.* – 2003. – Vol. 40. – P. 697–703.
127. Indicators of late normal tissue response after radiotherapy for head and neck cancer: fibroblasts, lymphocytes, genetics, DNA repair, and chromosome aberrations / K. Borgmann, B. Röper, R. El-Awady et al. // *Radiother Oncol.* – 2002. – Vol. 64, №2. – P. 141–152.
128. Jeffs, E. Treatment and outcomes of head and neck oedema referrals to a hospital-based lymphoedema service / E. Jeffs, M. Huit // *British Journal of Community Nursing.* – 2015. – Vol. 20, №4. – P. 6–13.
129. Kim, S.U. Clinical application of liver stiffness measurement using transient elastography: a surgical perspective / S.U. Kim, B.K. Kim, K.H. Han // *Digestion* 2013. – Vol. 88, №4. – P. 258–65.
130. Lam, M.C. Lymphoscintigraphy in the evaluation of lower extremity lymphedema: local experience / M.C. Lam, W.H. Luk, K.H. Tse // *Hong Kong Med J.* – 2014. – Vol. 20, №2. – P. 121–5.
131. Lau, J.C. Application of tissue ultrasound palpation system (TUPS) in objective scar evaluation / J.C. Lau, C.W. Li-Tsang, Y.P. Zheng // *Burns.* – 2005. – Vol. 31, №4. – P.445–52.
132. Lee, N. The use of low level light therapy in the treatment of head and neck oedema / N. Lee, J. Wigg, J.D. Carroll // *J Lymphoedema.* – 2013. – Vol. 8, №1. – P. 35–42.
133. Lengelé, B. Anatomical bases for the radiological delineation of lymph node areas. Major collecting trunks, head and neck / B. Lengelé, M. Hamoir, P. Scalliet, V. Grégoire // *Radiotherapy and Oncology.* – 2007. – Vol. 85, №1. – P. 146–155.
134. Liposuction for submental lymphedema improves appearance and self-perception in the head and neck cancer patient / M.K. Brake, L. Jain, R.D. Hart, J.R. Trites et al. // *Otolaryngol Head Neck Surg.* – 2014. – Vol.151, №2. – P. 221–5.

135. Lymphatic and angiogenic candidate genes predict the development of secondary lymphedema following breast cancer surgery / C. Miaskowski, M. Dodd, S.M. Paul et al. // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8, №4. – P. 601-64.
136. Lymphatic function is regulated by a coordinated expression of lymphangiogenic and anti-lymphangiogenic cytokines / J.C. Zampell, T. Avraham, N. Yoder et al. // *Am J Physiol Cell Physiol*. –2012. – Vol. 302, №2. – P. 392–404.
137. Lymphatic vascular defects promoted by Prox1 haploinsufficiency cause adult-onset obesity / N.L. Harvey, R.S. Srinivasan, M.E. Dillard et al. // *Nat Genet*. – 2005. – Vol. 37, №10. – P. 1072–1081.
138. Lymphaticovenous anastomosis for facial lymphoedema after multiple courses of therapy for head-and-neck cancer / M. Mihara, G. Uchida, H. Hara et al. // *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. – 2011. – Vol. 64. – P. 1221-1227.
139. Markovic, A. Effectiveness of dexamethasone and low-power laser in minimizing oedema after third molar surgery: a clinical trial / A. Markovic, L.J. Todorovic // *Int J Oral Maxillofac Surg*. – 2007. – Vol. 36. – P. 226-9.
140. McGarvey, A.C. Lymphoedema following treatment for head and neck cancer: impact on patients, and beliefs of health professionals / A.C. McGarvey, P.G. Osmotherly, G.R. Hoffman, P.E. Chiarelli // *Eur J Cancer Care (Engl)*. – 2014. – Vol. 23, №3. – P. 317–27.
141. Measuring head and neck lymphedema: The “ALOHA” trial / A. Purcell, J. Nixon, J. Fleming, A.McCann et al. // *Head & Neck*. – 2015. – Vol. 38, №1. – P. 79–84.
142. Medina, M. Discussion: regulation of adipogenesis by lymphatic fluid stasis: part I. Adipogenesis, fibrosis, and inflammation / M. Medina, D.P. Orgill // *Plast Reconstr Surg*. – 2012. – Vol. 129, №4. – P. 835–837.
143. Milroy, W.F. An undescribed variety of hereditary oedema / W.F. Milroy // *New York Med. J*. – 1892. – Vol. 56 – P. 505–508.

144. Mortimer, P.S. New developments in clinical aspects of lymphatic disease / P.S. Mortimer, S.G. Rockson // *J Clin Invest.* – 2014. – Vol. 124, №3. – P. 915–921.
145. Murphy, B.A. Advances in supportive care for late effects of head and neck cancer / B.A. Murphy, J. Deng // *J Clin Oncol.* – 2015. – Vol.33, №29. – P. 3314–3321.
146. Nearinfrared fluorescence imaging of lymphatics in head and neck lymphedema / E.A. Maus, I.C. Tan, J.C. Rasmussen, M.V. Marshall et al. // *Head Neck.* – 2012. – Vol. 34, №3. – P.448–53.
147. Nonne, M. VierFälle von elephantiasis congenita hereditaria / M. Nonne // *Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medizin.* – 1891. – P.189-196.
148. Obesity increases inflammation and impairs lymphatic function in a mouse model of lymphedema / I.L. Savetsky, J.S. Torrisi, D.A. Cuzzone et al. // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2014. – Vol. 307, №2. – P. 165–172.
149. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue / S.P. Weisberg, D. McCann, M. Desai et al. // *J Clin Invest.* – 2003. – Vol. 112, №12. – P. 1796–1808.
150. Pan, W.R. Lymphatic drainage of the superficial tissues of the head and neck: anatomical study and clinical implications / W.R. Pan, H. Suami, G. I. Taylor // *Plastic and Reconstructive Surgery.* – 2008. – Vol. 121, №5. – P. 1614–1624.
151. Pan, W.R. Lymphatic drainage of the tongue and the soft palate / W.R. Pan, C.M. le Roux, S. M. Levy, C. A. Briggs // *European Journal of Plastic Surgery.* – 2010. – Vol. 33(5). – P. 251–257.
152. Pan, W.R. The morphology of the human lymphatic vessels in the head and neck / W.R. Pan, C.M. le Roux, S. M. Levy, C. A. Briggs // *Clinical Anatomy.* – 2010. – Vol. 23, №6. – P. 654–661.
153. Pan, W.R. Variations in the Lymphatic Drainage Pattern of the Head and Neck: Further Anatomic Studies and Clinical Implications / W.R. Pan, C.M. Le

- Roux, C.A. Briggs // *Plastic and Reconstructive Surgery*. – 2011. – Vol. 127, №2. – P. 611–620.
154. Pfister, C. Sodium selenite and cancer related lymphedema: biological and pharmacological effects / C. Pfister, H. Dawczynski, F. Schingale // *J Trace Elem Med Biol*. – 2016. – Vol. 37. – P. 111–116.
155. Pigott, A. Head and neck lymphedema management: evaluation of a therapy program / A. Pigott, J. Nixon, J. Fleming, S. Porceddu // *Head Neck*. – 2018. – Vol.40, №6. – P. 1131–7.
156. Postmastectomy lymphoedema: different patterns of fluid distribution visualised by ultrasound imaging compared with magnetic resonance imaging / A. Tassenoy, J. De Mey, F. De Ridder, P. Van Schuerbeeck et al. // *Physiotherapy*. - 2011. – Vol. 97, №3. – P. 234–43.
157. Prehabilitation for lymphedema in head and neck cancer patients at a community cancer center / A. Sember, C. Pranskevich, S.T. Scott et al. // *J Community Support Oncol*. – 2017. – Vol. 15, №3. – P. 127–34.
158. Preisler, V.K. Indications and risks of manual lymph drainage in head-neck tumors / V.K. Preisler, R. Hagen, F. Hoppe // *Laryngorhinootologie*. – 1998. – Vol. 77. – P. 207–212.
159. Preoperative assessment enables the early diagnosis and successful treatment of lymphedema / N.L. Stout Gergich, L.A. Pfalzer, C. McGarvey, B. Springer et al. // *Cancer*. – 2008. - Vol. 112, №12. – P. 2809–19.
160. Prevalence of secondary lymphedema in patients with head and neck cancer / J. Deng, S.H. Ridner, M.S. Dietrich, N. Wells et al. // *J Pain Symptom Manage*. – 2012. – Vol. 43, №2. – P. 244–52.
161. Prolonged facial edema is an indicator of poor prognosis in patients with head and neck squamous cell carcinoma / M.H. Chen, P.M. Chang, P.M. Chen et al. // *Support Care Cancer*. – 2010. – Vol. 18, №10. – P. 1313–9.
162. Quantitative clinical outcomes of therapy for head and neck lymphedema / K.N. Doke, L. Bowman, Y. Shnayder, X. Shen et al. // *Adv Radiat Oncol*. – 2018. – Vol. 3(3). – P. 366–71.

163. Regulation of inflammation and fibrosis by macrophages in lymphedema / S. Ghanta, D.A. Cuzzone, J.S. Torrisi et al. // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2015. – Vol. 308, №9. – P. 1065–1077.
164. Reliability and validity of quantifying absolute muscle hardness using ultrasound elastography / K. Chino, R. Akagi, M. Dohi, S. Fukashiro et al. // *PLOS ONE.* – 2012. – Vol. 7, №9.
165. Retrospective study of the physical therapy modalities applied in head and neck lymphedema treatment / P.M. Tacani, J.P. Franceschini, R.E. Tacani, A.F.P. Machado et al. // *Head&Neck.* – 2015. – Vol. 38, №2. – P. 301–308.
166. Rockson, S.G. Update on the biology and treatment of lymphedema / S.G. Rockson // *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* – 2012. – Vol. 14, №2. – P. 184–192.
167. Sagili, S. Eyelid lymphedema following neck dissection and radiotherapy / S. Sagili, D. Selva, R. Malhotra // *OphthalPlastReconstr Surg.* – 2013. – Vol. 29, №6. – P. 146–9.
168. Schaverien, M.V. Liposuction for chronic lymphoedema of the upper limb: 5 years of experience / M.V. Schaverien, K.J. Munro, P.A. Baker, D.A. Munnoch // *J PlastReconstrAesthet Surg.* – 2012. – Vol. 65, №7. – P. 935–42.
169. Selenium in radiation oncology - experiences and prospects / R. Muecke, O. Micke, L. Schomburg, J. Buentzel et al. // *Trace Elem Electrolytes.* – 2011. – Vol. 28, №3. – P. 168-77.
170. Selenium in the treatment of head and neck lymphedema / F. Bruns, J. Buntzel, R. Mucke, K. Schonekaes et al. // *Med PrincPract.* – 2004. – Vol. 13, №4. – P. 185–90.
171. Selenium in the treatment of radiation-associated secondary lymphedema / O. Micke, F. Bruns, R. Mucke, U. Schafer et al. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2003. – Vol. 56, №1. – P. 40–9.
172. Sell, H. Adipose tissue inflammation: novel insight into the role of macrophages and lymphocytes / H. Sell, J. Eckel // *CurrOpin Clin NutrMetab Care.* – 2010. – Vol. 13, №4. – P.366–370.

173. Sodium selenite in the treatment of interstitial post-irradiation edema of the head and neck area / J. Büntzel, R. Weinaug, M. Glatzel, D. Fröhlich et al. // *Trace Elem Electrocytes*. – 2002. – Vol.19, №1. – P. 33–7.
174. Submental liposuction for the management of lymphedema following head and neck cancer treatment: a randomized controlled trial / U. Alamoudi, B. Taylor, C. MacKay, M.H. Rigby, R. Hart et al. // *Journal of Otolaryngology - Head and Neck Surgery*. – 2018. – Vol. 47. – P. 22.
175. Successful treatment of severe facial lymphedema by lymphovenous anastomosis / Y. Inatomi, S. Yoshida, K. Kamizono, M. Hanada et al. // *Head Neck*. – 2018. – Vol. 40, №7. – P. 73–6.
176. Szuba, A. Lymphedema: Anatomy, physiology and pathogenesis /A. Szuba, S.G. Rockson // *Vase. Med*. – 1997. - № 2. – P. 321-326.
177. The diagnosis and treatment of Peripheral lymphedema: 2013 consensus document of the international society of lymphology // *Lymphology*. – 2013. – Vol. 46. – P. 1-11.
178. Translation and adaptation to brazilianportuguese of the lymphedema rating scale in head and neck cancer / D.S. Queija, L. Arakawa-Sugueno, B.M. Chamma, M.A.V. Kulcsar et al. // *Einstein*. – 2017. – Vol. 15, №4. – P. 457-64.
179. Treatment for lymphedema following head and neck cancer therapy: Asystematic review / A. Tyker, J. Franco, S.T. Massa, S.C. Desai et al. // *Am J Otolaryngol*. – 2019. – Vol. 40. – P. 761–769.
180. Ultrasound elastography as an objective diagnostic measurement tool for lymphoedema of the treated breast in breast cancer patients following breast conserving surgery and radiotherapy / N. Adriaenssens, D. Belsack, R. Buyl, L. Ruggiero et al. // *Radiol Oncol*. – 2012. – Vol. 46, № 4. – P. 284–95.
181. Valid and reliable techniques for measuring fibrosis in patients with head and neck cancer postradiotherapy: a systematic review / S.M. Shaw, S.A. Skoretz, B. O’Sullivan et al. // *Head & Neck*. – 2016. – Vol. 38, №1. – P. 2322–2334.
182. Vignes, S. Lymphedema: from diagnosis to treatment / S. Vignes // *Rev Med Interne*. – 2017. - Vol. 38, №2. – P. 97–105.

183. Warren, A.G. Lymphedema: a comprehensive review / A.G. Warren, H. Brorson, L.J. Borud, S.A.Slavin // *Ann Plast Surg.* – 2007. – Vol. 59, №4. – P. 464–72.
184. Werner, J. A. Functional anatomy of the lymphatic drainage system of the upper aerodigestive tract and its role in metastasis of squamous cell carcinoma / J. A. Werner, A. A. Dünne, J. N. Myers // *Head & Neck.* – 2003. – Vol. 25, №4. – P. 322–332.
185. Wigg, J. Use and response to treatment using low level laser therapy / J. Wigg // *J Lymphoedema.* – 2009. – Vol. 4, №2. – P. 73–6.
186. Williams, A. Manual lymphatic drainage: exploring the history and evidence base / A. Williams // *Chronic Oedema.* – 2010. – Vol. 15, №4. – P. 18–24.
187. Yamamoto, T. Study of edema reduction patterns during the treatment, phase of complex decongestive physiotherapy for extremity lymphedema / T. Yamamoto, Y. Todo, M. Kaneuchi, Y. Handa, K. Watanabe, R. Yamamoto // *Lymphology.* – 2008. – Vol. 41, №2. – P. 80–6.
188. Zampell, J.C. CD4(+) cells regulate fibrosis and lymphangiogenesis in response to lymphatic fluid stasis / J.C. Zampell, A. Yan, S. Elhadad // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7, №11.
189. Zheng, W. Lymphangiogenic factors, mechanisms, and applications / W. Zheng, A. Aspeland, K. Alitalo // *J Clin Invest.* – 2014. – Vol. 124, №3. – P. 878–887.

Приложение А

Таблица А.1 - Зависимость количества курсов от стадии и времени наличия клинических симптомов (длительности существования лимфедемы лица) у пациентов I группы

№ пациента	Длительность клинических проявлений, мес.	Стадия лимфедемы	Количество курсов лимфотропной терапии
1	1	I	2
2	4	II	2
3	6	I	1
4	14	III	2
5	21	III	2
6	1,5	II	2
7	6	III	2
8	0,75	I	3
9	1	I	1
10	2	I	2
11	4	II	2
12	5,5	II	3
13	1	I	1
14	0,75	I	1
15	4,5	I	2
16	6	II	4

Таблица А. 2 - Зависимость количества курсов от стадии и времени наличия клинических симптомов (длительности существования лимфедемы лица) у пациентов II группы

№ пациента	Длительность клинических проявлений, мес.	Стадия лимфедемы	Количество курсов лимфотропной терапии
1	0,5	I	1
2	1	II	1
3	0,75	I	1
4	0,25	0	1
5	5	II	3
6	15	III	2
7	1	II	2
8	0,7	I	1
9	1	II	2
10	2,5	I	2
11	9	III	1
12	3,5	II	2
13	1	I	1
14	0,6	I	1
15	0,75	I	1
16	4,5	II	2
17	0,5	I	1

Таблица А. 3 - Зависимость количества курсов от стадии и времени наличия клинических симптомов (длительности существования лимфедемы лица) у пациентов III группы

№ пациента	Длительность клинических проявлений, мес.	Стадия лимфедемы	Количество курсов лимфотропной терапии
1	0,1	I	1
2	0,75	I	1
3	0,067	I	1
4	0,2	I	1
5	0,1	I	1
6	0,5	I	1
7	0,25	I	1
8	0,25	I	1
9	0,2	I	1
10	0,75	I	1
11	0,1	I	1
12	0,067	I	1
13	1	I	1
14	0,1	I	1
15	0,2	I	1