

*На правах рукописи*

**Ризопулу Элефтерия Фирузовна**

**ДИАГНОСТИКА И ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ  
ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ВЕК  
ЭПИТЕЛИАЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ**

14.01.07 – глазные болезни

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2018

Диссертационная работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт глазных болезней».

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор

**Груша Ярослав Олегович**

**Официальные оппоненты:**

**Саакян Светлана Ваговна**, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Московский научно-исследовательский институт глазных болезней имени Гельмгольца» Министерства здравоохранения РФ, начальник отдела офтальмоонкологии и радиологии.

**Гришина Елена Евгеньевна**, доктор медицинских наук, профессор, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф.Владимирского», ведущий научный сотрудник офтальмологического отделения.

**Ведущая организация:** Федеральное государственное автономное учреждение «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н.Федорова» Министерства здравоохранения РФ.

Защита состоится 9 апреля 2018 г. в 14-00 на заседании диссертационного совета Д 001.040.01 при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт глазных болезней» по адресу: 119021, Москва, ул. Россолимо, д. 11, корп. А, Б.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте [www.niigb.ru](http://www.niigb.ru) Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт глазных болезней».

Автореферат диссертации разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2018 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
доктор медицинских наук

**Иванов М.Н.**

## **Общая характеристика работы**

### **Актуальность темы и степень ее разработанности**

Злокачественные новообразования кожи век являются одними из самых распространенных опухолей, в связи с чем представляют важную социальную проблему. В структуре злокачественных опухолей век превалирует базальноклеточный рак (БКР), который составляет 80-90% из них. Плоскоклеточный рак (ПКР) развивается в 4-10%, железистый рак, в основном салльных желез – в 5%, и меланома – в 1% случаев (Шин А., 2016).

Диагностика злокачественных новообразований век эпителиального происхождения основана на клиническом, инструментальном и морфологическом подходах и имеет определенные сложности, что приводит к запоздалому выявлению рака и, как следствие, недостаточно эффективному лечению (Бровкина А.Ф., Панова И.Е., Саакян С.В., 2014). В настоящее время используются биомикроскопия периокулярной области, дерматоскопия, цитологическое исследование, биопсия и др., а также активно развивается методика аутофлуоресценции, позволяющая выявлять скрытый рост опухоли на дооперационном этапе, что особенно важно при инфильтративной, язвенной и поверхностной формах БКР век для уточнения границ опухоли с целью ее радикального иссечения (Аветисов С.Э. и др., 2008; Лихванцева В.Г. и др., 2007; Осипова Е.А., 2009).

Наряду с диагностическим значением изучения морфологии биоптата, интраоперационное или срочное исследование краев удаленной опухоли позволяет оценить радикальность хирургического вмешательства и выстроить тактику реконструкции века (Mohs F.E., 1983; Loo E.V., 2014).

Для лечения злокачественных новообразований век эпителиального генеза используют различные подходы: криотерапию, облучение, лазерную эксцизию, фотодинамическую терапию и др. (Суло И.С. и др., 2011; Бровкина А.Ф. и др., 2014). Однако при локализации опухоли на крае века применение таких методик либо невозможно, либо чревато следующими серьезными осложнениями: нарушением структуры вплоть до некроза тканей века, что приводит к

неопределенности гистологической картины; деформацией края века; обширными колобомами века с последующим развитием синдрома сухого глаза, роговичного синдрома, тяжелейшего экспозиционного осложнения.

Радикальное хирургическое удаление является «золотым стандартом» лечения злокачественных новообразований век эпителиального генеза. Главным критерием радикальности хирургического лечения БКР является частота рецидивирования опухоли, которая при радикальном удалении БКР составляет 1-5%, а при нерадикальном достигает 38% и больше (Walker P., 2006; Santiago F., 2014; Pjin A., 2016). Для закрытия дефектов края век после полнослойной резекции применяется множество способов.

Классическая реконструктивная хирургия дефектов век включает послойное закрытие дефектов тарзokonъюнктивального и кожно-мышечного слоев. Для реконструкции задней пластинки век используют тарзokonъюнктивальные, надкостничные, слизистые лоскуты на ножке или аналогичные аутотрансплантаты, аллопланты и др. (Sullivan S.A., 2003; Toft P.V., 2016; Нураева А.Б., 2017). Для замещения дефектов передней пластинки век применяют перемещенные кожно-мышечные лоскуты и трансплантаты (McCord C.D., Codner M.A., 2008). Выбор метода реконструкции зависит от размера дефекта, его локализации, эластичности и растяжимости окружающих век тканей. В тех случаях, когда полнослойный дефект занимает более трети длины века и прямое его закрытие невозможно, используют более сложную технику (Груша Я.О. и др., 2012, 2013; Alvaro Toribio J., 2015; Алябьева И.О., Гришина Е.Е., 2017). К послеоперационным осложнениям реконструктивных операций относятся: изменение положения века, появление лагофтальма, некроз лоскутов или трансплантатов, длительное заживление и болезненность донорского места, роговичный синдром, грубые косметические дефекты, в том числе потеря ресниц и др. (Mauriello J.A., 2000; Brazzo B.G., 2003).

Таким образом, к настоящему времени очевидна необходимость дальнейшего совершенствования диагностических методик, направленных на определение истинных размеров и зоны распространения новообразования в

периокулярной области. Остается актуальной проблема разработки новых подходов к реконструкции послеоперационного дефекта века с оценкой ближайших и отдаленных результатов хирургического лечения.

**Цель.** Разработать новые подходы к диагностике и хирургическому лечению злокачественных эпителиальных новообразований края века.

**Задачи:**

1. Усовершенствовать методику мейбографии и определить ее диагностическую ценность для исследования структурных изменений мейбомиевых желез при злокачественных новообразованиях века эпителиального происхождения.
2. На основании гистологического исследования провести анализ особенностей инвазивного роста злокачественных эпителиальных новообразований в мейбомиевы железы.
3. Изучить возможности комплексного подхода с применением мейбографии, осмиевого теста и гистологического исследования для диагностики злокачественных новообразований века.
4. Оценить эффективность современных хирургических методов реконструкции века при эпителиальных злокачественных опухолях края века в стадиях T<sub>2-3</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>.
5. Разработать новые способы реконструкции дефектов края века после полнослойной резекции опухоли с целью замещения обширных коллобом размером от 50 до 100% длины века и оценить их эффективность.

**Научная новизна**

Впервые при язвенной форме базальноклеточного рака века гистологическим методом были показаны особенности инвазии мейбомиевых желез опухолевыми клетками.

Научно обоснован и реализован новый неинвазивный диагностический подход на основе метода модифицированной мейбографии, позволяющий проводить предварительную дифференциальную диагностику злокачественных опухолей века эпителиального происхождения.

Осмиевый тест показал снижение секреторной активности мейбомиевых желез нижней тарзальной пластинки под влиянием опухолевого процесса.

Предложены новые способы закрытия обширного полнослойного дефекта края века с применением «нижнего» надкостничного лоскута, а также комбинаций «нижнего» надкостничного с тарзokonъюнктивальным лоскутом или трансплантатом, что обеспечивает сохранение стабильного положения века и отсутствие осложнений в отдаленные сроки наблюдения.

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

Предложенная модификация метода мейбографии позволяет оценить площадь поражения мейбомиевых желез и выявить скрытые границы злокачественной опухоли.

Объективная оценка эффективности использованных методов реконструктивных операций должна основываться на следующих критериях: функциональное состояние век; нарушение положения/структуры века; состояние края века; необходимость повторных операций; субъективные ощущения пациента; рецидив опухоли (как фактор оценки радикальности резекции века).

Проведен анализ результатов 81 реконструктивной операции, выполненной в отделении орбитальной и глазной реконструктивно-пластической хирургии ФГБНУ НИИ глазных болезней с 2006 по 2016 годы. Разработаны эффективные способы реконструкции обширных и субтотальных полнослойных дефектов век, основанные на использовании оригинального надкостничного лоскута достаточной длины (патент на изобретение RU2621556 от 06.06.2017 «Способ реконструкции нижнего века при обширных дефектах») и его комбинирование с тарзokonъюнктивальным лоскутом (патент на изобретение RU2639032 от 19.12.2017 «Способ реконструкции нижнего века при полнослойных обширных и субтотальных дефектах»).

### **Методология и методы диссертационного исследования**

В работе использованы современные методы диагностики и оперативного лечения опухолей век эпителиального происхождения. Усовершенствованы способы диагностики доброкачественных и злокачественных опухолей края века на основе проведения мейбографии и осмиевого теста с объективной оценкой результатов с помощью компьютерных программ и статистического анализа.

Проведено хирургическое лечение больных со злокачественными новообразованиями век с реконструкцией полнослойных дефектов после резекции. Систематизированы критерии эффективности реконструктивных операций, на основе которых осуществлен анализ результатов реконструктивных операций, выполненных с помощью 11 современных методов с длительностью наблюдения от 1 года до 11 лет, из них ретроспективно за период с 2006 по 2011 годы и, непосредственно с участием автора с 2011 по 2016 годы. Полученные данные позволяют оптимизировать и персонифицировать выбор метода закрытия дефекта века.

Научно обоснованы и успешно реализованы новые способы реконструкции послеоперационных дефектов края века с помощью аутологичного «нижнего» надкостничного лоскута, полученного с лобного отростка скуловой кости и имеющего максимальную длину, практически вдвое превосходящую размеры лоскутов и аутотрансплантатов, применяемых в настоящее время, а также его комбинирование с тарзokonъюнктивальным лоскутом или трансплантатом.

**Положения, выносимые на защиту:**

1. Разработан способ диагностики злокачественных новообразований век на основе модифицированного метода мейбографии, позволяющий определить зону поражения мейбомиевых желез вследствие опухолевой инвазии, подтвержденной гистологическим исследованием. Данные о характере скрытого роста опухоли учитываются в определении объема радиохирургической резекции века.
2. Долгосрочный анализ эффективности реконструктивных операций позволяет оптимизировать и персонифицировать выбор тактики закрытия дефектов века после полнослойных резекций.
3. Научно обоснованы и разработаны эффективные способы реконструкции обширных полнослойных дефектов век оригинальным надкостничным лоскутом с лобного отростка скуловой кости, а также его комбинирование с тарзokonъюнктивальным лоскутом или трансплантатом.

## **Степень достоверности и апробация результатов**

Степень достоверности результатов проведенных исследований определяется достаточным количеством клинических наблюдений с использованием современных методов исследования и подтверждается результатами статистической обработки материала на должном уровне. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, строго аргументированы и логически вытекают из системного анализа результатов клинических и инструментальных исследований.

Основные положения диссертации были представлены на: международном научном семинаре Salzburg Weill Cornell Seminar in Ophthalmology, American Austrian Foundation (Австрия, Зальцбург, 2015); Европейском конгрессе 35th ESOPRS Annual Meeting (Греция, Афины, 2016); I-ой Всероссийской научной конференции молодых ученых с международным участием («Актуальные проблемы офтальмологии», Москва, 2016); IV Научно-практической конференции «Офтальмологические образовательные университеты» (Москва, 2017); VI Национальном конгрессе «Пластическая хирургия, эстетическая медицина и косметология» (Москва, 2017); совместном заседании отдела глазной и орбитальной реконструктивно-пластической хирургии ФГБНУ НИИ глазных болезней и кафедры глазных болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, 24.03.2017); заседании проблемной комиссии ФГБНУ НИИ глазных болезней (Москва, 27.03.2017).

## **Личный вклад автора в проведенное исследование**

Личный вклад автора состоит в проведении всех клинических исследований, вошедших в работу, включая ретроспективный анализ историй болезни, модификаций методов мейбографии и осмиевого теста нижнего века, с использованием компьютерной обработки результатов, участии в реконструктивных операциях в качестве первого ассистента (35 операций), оценке эффективности проведенного хирургического лечения в ближайшие и отдаленные сроки после реконструктивных операций, разработке двух новых запатентованных методов реконструкции обширных дефектов нижнего века,



анализе результатов исследования, подготовке диссертации, автореферата, докладов, презентаций и публикаций по теме диссертации.

### **Внедрение результатов работы**

Модифицированные автором диагностические методы мейбографии и осмиевого теста, а также разработанные и запатентованные способы реконструкции обширных дефектов нижнего века внедрены в клиническую практику ФГБНУ «НИИГБ».

### **Публикации**

По теме диссертационного исследования опубликовано 10 научных работ, в том числе 3 в печатных рецензируемых журналах «Вестник офтальмологии», «Опухоли головы и шеи» и «Клиническая геронтология», рекомендованных ВАК для публикации материалов диссертационных работ, а также получено два патента на изобретения РФ.

### **Структура и объем и диссертационной работы**

Диссертация изложена на 147 страницах машинописного текста и состоит из оглавления, списка сокращений, введения, обзора литературы, 3-х глав собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка цитируемой литературы, включающего 216 источников, из них 41 отечественный и 175 иностранных. Диссертация иллюстрирована 12 таблицами и 41 рисунком.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы**

Всего в диссертационное исследование были включены 109 человек: 92 пациента с новообразованиями века и 17 практически здоровых лиц без патологии века, которые составили группу контроля. Диагностические исследования и хирургическое лечение пациентов были проведены в ФГБНУ «НИИГБ».

Предоперационное обследование пациентов с новообразованиями века включало биомикроскопию, пальпацию регионарных лимфоузлов, осмиевый тест и модифицированную мейбографию. У 92 пациентов после полнослойной резекции века выполняли диагностическое гистологическое исследование

опухоли. Доброкачественное новообразование выявлено в 11 случаях (8 невусов, 3 кератоакантомы) и злокачественное в 81 случае. Эффективность хирургического лечения оценивалась у 81 пациента со злокачественными опухолями края век, из них 47 женщин, средний возраст которых составлял  $67,7 \pm 1,88$  лет и 34 мужчины в возрасте  $66,7 \pm 2,06$  лет. В 92,6% случаев (75 пациентов) злокачественное новообразование локализовалось на нижнем веке, в 7,4% – на верхнем веке (6 пациентов).

**Осмиевый тест.** Методика была предложена в 2009 г. Федоровым А.А. с соавторами для оценки функционального состояния мейбомиевых желез при синдроме сухого глаза. Нами осмиевый тест использован для обследования больных с новообразованиями век. Были изучены отпечатки интрамаргинального пространства век. Для количественной оценки результатов теста нами впервые была использована специально разработанная компьютерная программа расчета оптической плотности окрашенных осмиевой кислотой зон на отпечатках жирового секрета мейбомиевых желез. Всего обследовано 46 человек (92 века), разделенных на следующие группы:

- 1 группа: Новообразования век злокачественные, эпителиального генеза (18 пациентов – 36 век);
- 2 группа: Новообразования век доброкачественные (11 пациентов – 22 века);
- 3 группа: Контроль, без патологии век (17 человек – 34 века).

Сопоставлялись результаты обследования обоих глаз. Изучали показатель разницы в секреции мейбомиевых желез нижних век у каждого пациента, на основании чего проводили сравнение между группами для оценки диагностической ценности метода.

**Мейбография.** Исследование осуществляли с помощью оригинального устройства для бесконтактной инфракрасной мейбографии, предложенного Новиковым И.А. и проводили совместно с н.с. Сдобниковой Л.Е. При обследовании пациентов в темной комнате после выворота века добивались визуализации мейбомиевых желез на экране видеомонитора персонального компьютера Samsung (Южная Корея), подсоединенного к щелевой лампе при

одновременном подсвечивании века инфракрасным источником света, проводили фоторегистрацию. Полученные нами фотографии обрабатывали в программе Adobe Photoshop CS6 (64 bit) или GIMP с коррекцией уровней освещенности и резкости и последующим детальным анализом. Оценивали максимальную длину новообразования (мм), площадь вывернутого века с отсутствующими железами ( $\text{мм}^2$ ), общую площадь вывернутого века ( $\text{мм}^2$ ), процентное отношение площади века с отсутствием МЖ к общей площади века, фактор влияния опухоли (ФВО), характеризующий отношение площади выпадения мейбомиевых желез к длине опухоли по краю века (мм) в программе ImageJ с последующей статистической обработкой результатов.

Всего обследовано 49 человек (66 век), которые были разделены на следующие группы:

- 1 группа: Новообразования век злокачественные, эпителиального генеза (21 пациент – 21 веко);
- 2 группа: Новообразования век доброкачественные (11 пациентов – 11 век);
- 3 группа: Контроль, без патологии век (17 человек – 34 века).

**Гистологическое исследование удаленных фрагментов века.** Исследования выполнялись в лаборатории фундаментальных исследований в офтальмологии ФГБНУ «НИИ глазных болезней» А.А. Федоровым; в клинко-диагностической лаборатории ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ проф. Д.М. Коноваловым и на кафедре патологической анатомии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова проф. В.А. Варшавским.

**Хирургическое лечение.** Полнослойная секторальная резекция века по поводу новообразований была проведена у 92 пациентов. Из них у 81 диагностировано злокачественное новообразование века эпителиального происхождения: БКР – у 69 пациентов (85,2%), ПКР – у 8 пациентов (9,9%), аденокарцинома сальных желез – у 4 пациентов (4,9%), из них аденокарцинома мейбомиевой железы обнаружена в 1 случае. Результаты хирургического лечения 11 пациентов с доброкачественными новообразованиями нижних век в диссертационное исследование не включены.

Хирургическому лечению подвергались пациенты со злокачественными новообразованиями с поражением края века в стадиях  $T_2N_0M_0$  – в 55 и  $T_3N_0M_0$  – в 26 случаях. Выбор техники реконструкции зависел от размера дефекта, его локализации, растяжимости периорбитальных тканей и др. Исходя из использованной техники реконструкции операционного дефекта века, все пациенты были разделены на приведенные ниже группы.

### **Группа 1. Надкостничные лоскуты (25 пациентов).**

#### **1.1. «Верхний» надкостничный лоскут (10).**

Для реконструкции задней пластинки века, после кантотомии и кантолиза производили полулунный разрез кожи периорбитальной области и подлежащих тканей с их отсепаровкой до надкостницы. Надкостничный лоскут выкраивали под углом  $45^\circ$  от соответствующего века в сторону лобно-скулового шва с подшиванием к фрагменту тарзальной пластинки (Baker S.R., 2007).

#### **1.2. Мукопериостальный трансплантат – (4).**

Трансплантат выкраивали с твердого неба, отступая 2-3 мм от срединного небного шва и закрывали им заднюю пластинку века (Siegel R.J., 1985).

#### **1.3. «Нижний» надкостничный лоскут – (11).**

Подготовительный этап формирования лоскута проводился аналогично «верхнему» надкостничному лоскуту. «Нижний» надкостничный лоскут выкраивали и отсепаровывали в форме дуги длиной до 23 мм (в зависимости от размера замещаемого дефекта века) и шириной 5-8 мм по направлению вниз по передне-боковой поверхности лобного отростка скуловой кости. Угол между горизонтальной и вертикальной частями лоскута составлял  $85-120^\circ$ , при этом его основание располагали по краю наружной стенки орбиты, перегибали лоскут через основание с последующей фиксацией к сохранившемуся после удаления опухоли фрагменту тарзальной пластинки нижнего века.

## **Группа 2. Тарзokonъюнктивальные лоскуты (25 пациентов).**

### **2.1. Тарзokonъюнктивальный лоскут «на ножке» (по Hughes) – (17).**

Формировали лоскут из тарзokonъюнктивального слоя контралатерального верхнего века и подшивали в область дефекта для реконструкции задней пластинки нижнего века.

### **2.2. Тарзokonъюнктивальный трансплантат – (8).**

Трансплантат формировали аналогично тарзokonъюнктивальному лоскуту с отсечением от питающей ножки и подшивали в область дефекта нижнего века.

## **Группа 3. Комбинированное применение надкостничных лоскутов (10 пациентов).**

3.1. «Нижний» надкостничный лоскут + тарзokonъюнктивальный трансплантат (3), «нижний» надкостничный лоскут + тарзokonъюнктивальный лоскут (1).

3.2. «Верхний» надкостничный лоскут + тарзokonъюнктивальный трансплантат (4).

3.3. «Верхний» надкостничный лоскут + мукопериостальный трансплантат (2).

## **Группа 4. Прямое сопоставление краев дефекта века (21 пациент).**

4.1. С кантотомией и кантолизом(14).

4.2. Без кантотомии и кантолиза (7).

Анализ эффективности проведенных реконструктивных операций, выполненных по поводу полнослойной резекции века, был проведен у больных со злокачественными новообразованиями с целью выявления осложнений раннего (до 1 мес.) и позднего (до 11 лет) послеоперационного периодов.

Статистический анализ полученных данных проведен в компьютерных программах: IBM SPSS, версия 21; Sofa; OpenEpi. Срок наблюдения для всех пациентов со злокачественными новообразованиями, которым была выполнена секторальная резекция и последующая реконструкция составил от 1 года до 11 лет.

## **Результаты**

Настоящая работа представлена двумя блоками исследований, посвященных диагностике и хирургическому лечению пациентов с новообразованиями век.

## Результаты диагностических исследований при новообразованиях края века

**Осмиевый тест.** На дооперационном этапе была проведена оценка диагностической значимости осмиевого теста, характеризующего секреторную активность мейбомиевых желез. Сопоставлялись результаты обследования обоих глаз в трех группах. У пациентов со злокачественными новообразованиями века эпителиального генеза медиана разницы в секреции МЖ между нижними веками каждого пациента составила 1548,50 пикс. (ДИ 1144; 3000), во второй группе (пациенты с доброкачественными образованиями века) медиана разницы была 1231 пикс. (ДИ 702; 2454), в группе контроля – разница СМЖ незначительна, медиана которой равна 708,00 пикс. (ДИ 358; 933). На основании непараметрического U-критерия Манна-Уитни не обнаружено достоверной статистической разницы между группами со злокачественными и доброкачественными образованиями ( $p=0,159$ ). При этом было выявлено достоверное различие между группами пациентов со злокачественными новообразованиями и контролем ( $p=0,000$ ), а также между группами с доброкачественными новообразованиями и группой пациентов без патологии века ( $p=0,029$ ) (рис. 1).

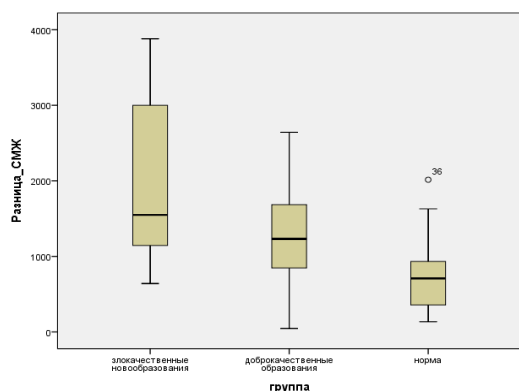


Рис. 1. Разница в секреции мейбомиевых желез в группах пациентов со злокачественными, доброкачественными новообразованиями и в группе контроля (норма).

Условные обозначения: средняя линия – медиана, нижняя граница столбца соответствует 1 квартилю, верхняя граница столбца 3 квартилю, «усы» – минимум и максимум значения, точка – выброс.

Осмиевый тест позволяет количественно определить степень снижения секреции мейбомиевых желез при наличии новообразования края века, однако с помощью этого метода не удастся дифференцировать злокачественные и доброкачественные опухоли века.

**Модифицированная мейбография.** С целью определения диагностической значимости модифицированного нами метода мейбографии, наряду с другими параметрами, оценивали расчетные показатели: процентное отношение площади с отсутствием МЖ к общей площади века и фактор влияния опухоли (ФВО), отражающий отношение площади с «выпадением» желез к длине опухоли по краю века.

Нами не было выявлено достоверных статистических различий в показателе процентного отношения площади с «выпадением» МЖ к общей площади века между группами пациентов с доброкачественными образованиями и контролем ( $p=0,541$ ), однако обнаружено достоверное различие между группой злокачественных новообразований век и группой доброкачественных образований ( $p=0,000$ ), а также между группой злокачественных образований эпителиального генеза и нормой ( $0,000$ ) на основании непараметрического U-критерия Манна-Уитни (рис. 2).

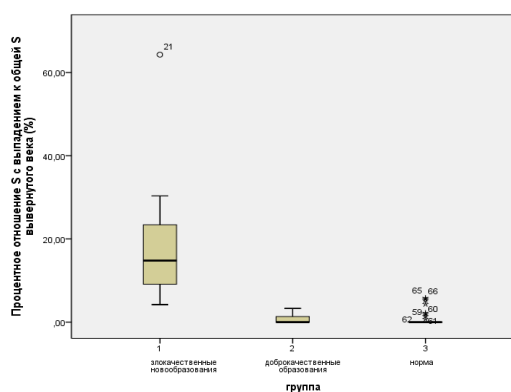


Рис. 2. Процентное отношение площади с «выпадением» МЖ к общей площади вывернутого века в группах пациентов со злокачественными; доброкачественными новообразованиями и в группе нормы.

Исследовали возможную взаимосвязь между фактором влияния опухоли (ФВО) и типом новообразования. Статистический анализ показал, что в первой выборке с показателем  $\text{ФВО} \geq 0,5$  мм в 95,5% случаев было выявлено злокачественное новообразование (у 21 из 22 пациентов), и только у 1 пациента из 22 новообразование оказалось доброкачественным. Во второй выборке пациентов (со значением  $\text{ФВО} < 0,5$ ) все новообразования имели доброкачественный характер (10 пациентов). То есть, чем больше значение ФВО, тем выше вероятность злокачественного новообразования века.

Для определения чувствительности и специфичности теста модифицированной мейбографии были построены ROC-кривые. Площадь под ROC-кривой составила 0,955, что свидетельствует о хорошем качестве модели согласно статистической экспертной шкале. Установлено, что при  $FBO \geq 0,5$  предлагаемая диагностическая методика имеет высокую, приближенную к 100% чувствительность при высокой специфичности - 91%. Несмотря на одинаковую локализацию опухоли, при злокачественных новообразованиях края века мейбомиевы железы в зоне проекции опухоли не обнаруживаются, а при доброкачественных образованиях остаются интактными. Очевидно, что БКР и ПКР края века, захватывающие его край, неизменно приводят к поражению мейбомиевых желез, что было подтверждено гистологически во всех исследованных фрагментах.

Следовательно, критерий «выпадения» мейбомиевых желез, оцененный по разработанному нами методу модифицированной мейбографии, может служить достаточно надежным неинвазивным подходом к диагностике злокачественных новообразований век эпителиального генеза, предположительно позволяющим уточнить скрытые границы опухоли, имеющие важное значение в определении объема последующей резекции. Результаты бесконтактной инфракрасной модифицированной мейбографии были подтверждены данными гистологического исследования фрагментов века, полученных при полнослойной резекции века по поводу новообразования.

### **Интерпретация данных гистологического исследования удаленных фрагментов века**

На основании изучения удаленных фрагментов век были выделены три стадии поражения мейбомиевых желез при злокачественных новообразованиях: а) неполное механическое сдавление устьев и/или выводных протоков МЖ опухолевой тканью; б) частичная атрофия секреторных клеток ацинусов, снижение продукции секрета и начальное прорастание опухолевыми клетками; в) сужение или полное спадение мейбомиевых желез с прорастанием их опухолью с полной потерей секреторной активности ацинусов.



## **Результаты хирургического лечения злокачественных новообразований века**

У 81 пациента с злокачественными новообразованиями века проведено двухэтапное хирургическое вмешательство. Первым этапом выполняли полнослойную резекцию опухоли и проводили срочное гистологическое исследование биоптата на предмет выявления типа новообразования и чистоты краев резецированного фрагмента века. При радикальном удалении опухоли вторым этапом (через 1-2 дня) осуществляли реконструкцию века. В результате гистологического исследования биоптата у 69 пациентов (85,2%) был выявлен БКР, у 8 (9,9%) – ПКР, у 3 – аденокарцинома слюнной железы и в 1 случае – аденокарцинома мейбомиевой железы.

Выбор методики реконструкции осуществляли на основании различных критериев, включающих горизонтальный и вертикальный размеры дефекта века, его расположение, степень растяжимости и эластичности век и периорбитальных тканей, анатомические особенности средней зоны лица, а также многие другие факторы. Горизонтальные размеры образовавшейся после операции колобомы составляли от 9 до 33 мм, медиана – 17,0 мм (ДИ 16,0; 21,0). В зависимости от выбранной методики «закрытия» дефекта были выделены следующие 4 группы:

### **Группа 1: Надкостничные лоскуты и трансплантаты (25 пациентов).**

Горизонтальный размер колобомы в данной группе составил от 15 до 33 мм с медианой 21 мм (95% ДИ: 17,0; 24,0; ИКР 16,0-24,5). В этой группе больных был достигнут хороший функциональный и косметический результат с отсутствием рецидивирования.

#### Подгруппа 1.1. «Верхний» надкостничный лоскут (10).

У пациентов, которым для реконструкции века применили верхний надкостничный лоскут (10 пациентов), были обнаружены следующие осложнения в раннем послеоперационном периоде: болевой синдром в месте забора лоскута (1 случай), гиперемия с утолщением края века в области реконструкции (3 случая), выворот нижнего века (3 случая), ретракция нижнего века (2 случая), лагофтальм (3 случая), дефект края века (ступенька) – (2 случая), грануляционные полипы (2).

Осложнения раннего послеоперационного периода разрешились самостоятельно и не потребовали дополнительных оперативных вмешательств. В двух случаях потребовалось наложение дополнительных швов. В позднем послеоперационном периоде в одном случае киста конъюнктивы, возникшая в области соприкосновения с надкостничным лоскутом, грануляционные полипы были удалены в амбулаторных условиях. Ни в одном случае не потребовалось устранения аномалий положения века.

#### Подгруппа 1.2. Мукопериостальный трансплантат (4).

В подгруппе пациентов с применением для реконструкции мукопериостального ауто трансплантата (4 пациента) в раннем послеоперационном периоде был выявлен трихиаз в одном случае, дефект края века в виде неровного контура в месте сопоставления лоскута с тарзальной пластинкой (2 случая), длительное заживление (более 20 дней) твердого неба в месте забора трансплантата (3 случая). В позднем послеоперационном периоде сохранились дефект края века в двух случаях, трихиаз был устранен.

#### Подгруппа 1.3. «Нижний» надкостничный лоскут (11).

В подгруппе пациентов, которым для реконструкции дефекта века применили разработанный нами «нижний» надкостничный лоскут (11 пациентов) в раннем послеоперационном периоде также отмечен болевой синдром в месте забора лоскута (1 случай), побледнение края лоскута (3 случая), гиперемия края лоскута (1 случай), выворот нижнего века (2 случая), скругление наружного угла глазной щели (1 случай), а также грануляционные полипы в месте сопоставления фрагмента тарзальной пластинки с лоскутом (3 случая), которые были удалены в амбулаторных условиях. Сохранившиеся в позднем послеоперационном периоде осложнения не потребовали дополнительных хирургических вмешательств.

Очевидно, что для успешного закрытия обширных послеоперационных колдобом необходимо использовать лоскуты достаточной длины. Так, медиана длины «верхнего» надкостничного лоскута составила 12 мм (ДИ: 10; 13), ИКР 10,75-12,25, что значительно – в 1,7 раза короче в сравнении с предложенным нами «нижним» надкостничным лоскутом, медиана длины которого достигала 20

мм (ДИ: 18; 23), ИКР 19,00-21,00 ( $p=0,000$ ). Медиана длины мукопериостального трансплантата была значительно короче - 11,50 мм, ИКР 6,25-13,75 мм (5-14 мм), и достоверно отличалась от нижнего надкостничного лоскута ( $p=0,004$ ) по U-критерию Манна-Уитни (рис. 3).

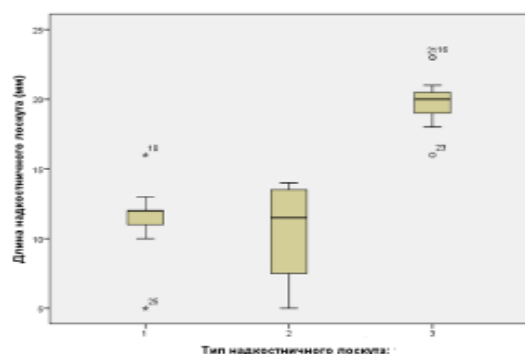


Рисунок 3. Графическое изображение длины надкостничных лоскутов (трансплантата) по типам: 1 – «Верхний» надкостничный лоскут; 2 – Мукопериостальный трансплантат; 3 – «Нижний» надкостничный лоскут.

## **Группа 2: Тарзokonъюнктивальные лоскуты и трансплантаты (25 пациентов).**

Горизонтальный размер колобомы в данной группе составил от 14 до 29 мм, медиана 21,0 мм (95% ДИ: 17,0; 23,0; ИКР 16,5-24,0). В этой группе больных также был достигнут хороший функциональный и косметический результат.

### Подгруппа 2.1. Тарзokonъюнктивальный лоскут (по Hughes) (17).

Всем пациентам данной подгруппы (17 пациентов) через 3-6 недель проводили второй этап реконструкции в виде рассечения лоскута и открытия глазной щели. В раннем послеоперационном периоде в 2 случаях возникла стойкая гиперемия края века после второго этапа, дефект края века (неровный край) с гипертрофией края лоскута при интактной коже (4). В позднем послеоперационном периоде у одного пациента сохранился дефект края века. Рецидив БКР возник в одном случае при морфеаподобной форме БКР нижнего века через 8 месяцев после реконструкции, по поводу которого своевременно была проведена радиохирургическая резекция кожи, что позволило обойтись без секторальной резекции века, пациентка наблюдается в течение 3 лет.

### Подгруппа 2.2. Тарзokonъюнктивальный трансплантат (8).

В подгруппе пациентов с тарзokonъюнктивальным аутооттрансплантатом с верхнего века (8 пациентов) в раннем послеоперационном периоде возник

выворот нижнего века (4 случая), ретракция нижнего века (2 случая), лагофтальм (4 случая) и киста конъюнктивы в области травматизации шовным материалом (1 случай), которая была удалена в позднем послеоперационном периоде. Другие осложнения раннего послеоперационного периода самостоятельно разрешились, не потребовав дополнительного хирургического вмешательства.

### **Группа 3. Комбинированные лоскуты и трансплантаты (10 пациентов).**

Горизонтальный размер колобомы в данной группе пациентов составил от 15 до 33 мм, медиана 19,0 мм (95% ДИ: 16,0; 25,0; ИКР 16,0-22,75). В этой группе больных также был достигнут хороший функциональный и косметический результат с отсутствием рецидивирования.

#### Подгруппа 3.1. «Нижний» надкостничный лоскут в сочетании с тарзokonъюнктивальным трансплантатом (3), «нижний» надкостничный лоскут в сочетании с тарзokonъюнктивальным лоскутом (1).

В данной подгруппе трем пациентам выполнили пластику «нижним» надкостничным лоскутом в сочетании с тарзokonъюнктивальным трансплантатом, у которых в раннем послеоперационном периоде возник болевой синдром в области донорского места «нижнего» надкостничного лоскута (1 случай), гиперемия нижнего надкостничного лоскута по краю нижнего века (1 случай), расхождение швов, потребовавшее их дополнительного наложения (1 случай). В месте соединения лоскута с трансплантатом были обнаружены грануляционные полипы (2 случая) и удалены в амбулаторных условиях. В позднем послеоперационном периоде все осложнения благополучно разрешились.

В одном случае комбинированного применения «нижнего» надкостничного лоскута в сочетании с тарзokonъюнктивальным лоскутом в первую неделю после реконструкции возник отек верхнего века. Через 4 недели провели рассечение тарзokonъюнктивального лоскута. Отсутствие осложнений в позднем послеоперационном периоде, очевидно, связано с длительным удерживанием области наружного угла глазной щели за счет «нижнего» надкостничного лоскута и тракцией кверху за счет тарзokonъюнктивального лоскута.

### Подгруппа 3.2. «Верхний» надкостничный лоскут в сочетании с тарзokonъюнктивальным трансплантатом (4).

В данную подгруппу были включены 4 пациента, у которых в раннем послеоперационном периоде был отмечен болевой синдром в области забора верхнего надкостничного лоскута (1 случай), ретракция нижнего века (1 случай), лагофтальм (1 случай), дефект края века в области забора тарзokonъюнктивального трансплантата верхнего века (1 случай). Ретракция нижнего века, лагофтальм, дефект края века в области забора тарзokonъюнктивального трансплантата сохранились в позднем послеоперационном периоде на сроке в 12 месяцев, но не потребовали дополнительного хирургического лечения.

### Подгруппа 3.3. Верхний надкостничный лоскут в сочетании с мукопериостальным трансплантатом (2).

В данную подгруппу вошли 2 пациента, у которых в раннем послеоперационном периоде имели место: болевой синдром и длительное (более 20 дней) заживление донорского места после забора мукопериостального трансплантата (2 случая), дефект края реконструируемого века возник в двух случаях (ступенька), трихиаз (1 случай). В позднем послеоперационном периоде сохранились дефекты края века в двух случаях, в одном случае трихиаз, однако дополнительного хирургического вмешательства не потребовалось.

## **Группа 4. Прямое сопоставление краев дефекта века (21 пациент).**

Горизонтальные размеры образовавшейся колобомы в группе прямого сопоставления составляли от 9 до 14 мм, медиана 10 мм (95% ДИ: 10,0; 11,0; ИКР 10,0-11,5). В этой группе больных также был достигнут хороший функциональный и косметический результат с отсутствием рецидивирования.

### Подгруппа 4.1. С применением кантотомии и кантолиза (14).

В данной группе у 14 пациентов реконструкция проводилась прямым сопоставлением краев дефекта века после кантотомии и кантолиза. В раннем послеоперационном периоде в одном случае возник дефект края века по типу «notch» после расхождения швов, заживший вторичным натяжением. В позднем

послеоперационном периоде был зарегистрирован трихиаз (1 случай), который был успешно устранен с применением радиохирургической операционной техники. Кроме того, в позднем послеоперационном периоде у одной пациентки возникло образование края века на ранее реконструируемом веке, которое после удаления было морфологически идентифицировано как доброкачественное (трихофолликулома).

#### Подгруппа 4.2. Без кантотомии и кантолиза (7).

Во подгруппе у 7 пациентов с прямым сопоставлением дефекта без кантотомии и кантолиза, ни в раннем, ни в позднем послеоперационном периодах осложнений не выявлено, поэтому эта техника является общепризнанной. Однако применение такого подхода ограничено размером дефекта до 50% длины века.

### **ВЫВОДЫ**

1. Показана высокая диагностическая ценность модифицированной мейбографии в анализе степени поражения тарзальной пластинки и проведена оценка эффективности реконструкций век у 81 пациента после секторальных резекций и новых методик пластики обширных дефектов нижнего века с применением надкостничных лоскутов при злокачественных эпителиальных новообразованиях края века.
2. В 32-х случаях проанализированы возможности модифицированной мейбографии в дифференциальной диагностике злокачественных и доброкачественных новообразований края век, показавшей 100% чувствительность и 90% специфичность. Количественная оценка зоны «выпадения» мейбомиевых желез при модифицированной мейбографии злокачественных новообразований век у 21 пациента позволила уточнить не визуализируемые при биомикроскопии границы опухолевого роста, что учитывалось при планировании объема резекции.
3. При проведении осмиевого теста выявлено достоверное снижение секреции мейбомиевых желез при локализации опухоли на крае века при недостаточной информативности метода в дифференциальной диагностике злокачественных и доброкачественных новообразований век.

4. Гистологически обоснованы три стадии вовлечения мейбомиевых желез в опухолевый процесс при базальноклеточном раке век: а) неполное механическое сдавление устьев желез с незначительным расширением протоков; б) сдавление протоков и прорастание их опухолевыми клетками с неравномерностью просвета желез; в) атрофия ацинусов от сдавления и вовлечения в опухолевый процесс с полной потерей секреторной активности.

5. У 81 пациента после резекции века по поводу новообразования в стадии  $T_{2-3}N_0M_0$  показана высокая эффективность методик реконструкции век, включая сложные комбинированные методики при обширных дефектах. При этом частота таких осложнений, как деформация края века, эктропион, лагофтальм, ретракция века составила соответственно – 12,3%; 11,1%; 9,9% и 6,2%.

6. Разработанные способы реконструкции века с применением «нижнего» надкостничного лоскута (11 случаев), его комбинации с тарзokonъюнктивальным трансплантатом (3 случая) или тарзokonъюнктивальным лоскутом (1 случай), позволили закрывать обширные дефекты века размером от 51 до 100% его длины с хорошим функциональным и косметическим результатом при низком уровне осложнений.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Применение комплекса диагностических тестов позволяет оценить функциональные и структурные изменения мейбомиевых желез при БКР. Данные осмиевого теста могут свидетельствовать о снижении секреторной активности мейбомиевых желез. Модифицированная мейбография дает представление о площади и границах их поражения, что указывает на скрытую опухолевую инвазию, не визуализируемую другими методами. Следовательно, распознавание злокачественных новообразований век эпителиального происхождения осуществляется на основании модифицированной нами мейбографии с высокой чувствительностью и специфичностью.

2. Анализ результатов реконструктивных операций в отдаленные сроки после «воссоздания» века позволяет персонифицировать выбор техники хирургического вмешательства.

3. Для закрытия обширных и субтотальных послеоперационных дефектов века целесообразно использовать разработанный нами метод реконструкции «нижним» надкостничным лоскутом изолированно или в комбинации с аутотрансплантатами.

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

1. Хирургическое лечение злокачественных новообразований век эпителиального происхождения // Опухоли головы и шеи. – 2012. – №2. – с. 24-28. (в соавт. с Грушей Я.О., Исмаиловой Д.С.).
2. Результаты хирургического лечения базально-клеточного и плоскоклеточного рака век // Сборник материалов II Национального конгресса «Пластическая хирургия». – Москва. – 2012. – с. 99-100. (в соавт. с Грушей Я.О., Исмаиловой Д.С.).
3. Пластика дефектов после резекции век при доброкачественных и злокачественных новообразованиях // Вестник офтальмологии. – 2013. – Том 129, № 2. – с. 46-51. (в соавт. с Грушей Я.О., Исмаиловой Д.С.).
4. Результаты хирургического лечения злокачественных новообразований кожи век эпителиального происхождения // Сборник научных трудов научно-практической конференции с международным участием «VII Российский Общенациональный Офтальмологический Форум». – Москва. – 2014. – Том 1. – с. 219-222. (в соавт. с Грушей Я.О., Исмаиловой Д.С.).
5. Оценка результатов реконструкций после полнослойной резекции век по поводу новообразований // Сборник материалов IV Национального конгресса «Пластическая хирургия». – Москва. – 2015. – с.32-33. (в соавт. с Грушей Я.О., Исмаиловой Д.С.).
6. Реконструкция век с использованием надкостничного лоскута // Сборник научных трудов XV конференции «Всероссийская школа офтальмолога». – Москва. – 2016. – с. 63-65. (в соавт. с Грушей Я.О.).
7. Пластика дефектов век сложными лоскутами после удаления злокачественных новообразований // Точка Зрения. Восток-Запад. – 2016. – №1. – с.177-179. (в соавт. с Грушей Я.О.).
8. Язвенный кератит как осложнение базальноклеточного рака нижнего века // Сборник научных работ XI Всероссийской научной конференции молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы офтальмологии». – Москва. – 2016. – с 206-208 (в соавт. с Каспаровой Евг.А., Исмаиловой Д.С., Грушей Я.О.).
9. Modified technique of reconstruction of large full-thickness eyelid defects // 35 ESOPRS Annual Meeting. – Athens. – 2016. – p. 303 (coauthors Ismailova D.S., Grusha Y.O.).
10. Базальноклеточный рак век и периорбитальной области в геронтологической практике // Клиническая геронтология. – 2016. – Том 22 - № 11-12– с. 68-72 (в соавт. с Грушей Я.О., Шерстневой Л.В., Фокиной Н.Д.).

#### **Список изобретений по теме диссертации:**

1. Патент на изобретение Российской Федерации RU2621556 от 06.06.2017. Способ реконструкции нижнего века при обширных дефектах (в соавт. с Грушей Я.О.).
2. Патент на изобретение Российской Федерации RU2639032 от 19.12.2017. Способ реконструкции нижнего века при полнослойных обширных и субтотальных дефектах (в соавт. с Грушей Я.О.).

#### **Список сокращений**

БКР – базальноклеточный рак

ДИ – доверительный интервал при 95% вероятности для медианы

ИКР – интраквартальный размах

МЖ – мейбомиевы железы

СМЖ – секреция мейбомиевых желез

ФВО – фактор влияния опухоли