

ОБЗОР

УДК 616.31-006.03

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РАСТВОРА КАРНУА И ЕГО МОДИФИКАЦИЙ ДЛЯ УМЕНЬШЕНИЯ КОЛИЧЕСТВА РЕЦИДИВОВ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО УДАЛЕНИЯ КЕРАТОКИСТОЗНЫХ ОДОНТОГЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ И АМЕЛОБЛАСТОМ: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР

В.В. Лебедев*, С.Б. Буцан

*Отделение челюстно-лицевой хирургии, Центральный научно-исследовательский институт
стоматологии и челюстно-лицевой хирургии Минздрава России, Россия, 119021, г. Москва, ул.
Тимура Фрунзе, д. 16.
e-mail: lebedev100@bk.ru

Систематический обзор данных об использовании фармацевтической субстанции — раствора Карнуа — для уменьшения количества рецидивов таких новообразований, как кератокистозная одонтогенная опухоль и амелобластома. Это доброкачественные, но тем не менее агрессивные опухоли челюстей, имеющие высокий процент рецидивов (до 60–80%). Хирургическое лечение вышеописанных образований может выполняться с помощью: 1) марсупиализации (частота рецидивов до 24,8%); 2) энуклеации с дополнительной терапией или без нее; терапия может включать в себя криотерапию жидким азотом (частота рецидивов до 23,1%), периферическую остэктомию (частота рецидивов до 20%), обработку костной полости раствором Карнуа (частота рецидивов до 6,6%); 3) краевой/сегментарной резекции челюсти (частота рецидивов до 2,5%). Несмотря на низкий процент рецидивов при использовании краевой/сегментарной резекции, этот метод требует более длительного и дорогого анестезиологического и хирургического вмешательства, а также более продолжительного послеоперационного и реабилитационного периодов. С применением раствора Карнуа удалось снизить риски развития рецидивов кератокистозных одонтогенных опухолей и амелобластом с 60–80% до 6,6–11,5%. На сегодняшний день в мире применяется не только раствор Карнуа, рекомендованный Катлером и Золлингером в 1933 г., но и его модификации, не уступающие оригинальной субстанции по эффективности удаления оставшихся кистозных клеток. Безопасность использования раствора вблизи сосудов и нервов подтверждается работами ряда авторов. Несмотря на большое количество хирургических видов лечения как кератокистозных одонтогенных опухолей, так и амелобластом, применение энуклеации с использованием раствора Карнуа является оптимальным методом выбора при данных заболеваниях.

Ключевые слова: *кератокистозная одонтогенная опухоль, амелобластома, раствор Карнуа, рецидив, хирургическое лечение, энуклеация*

Оглавление

Кератокистозная одонтогенная опухоль.....	136
Амелобластома.....	137
Раствор Карнуа.....	138
Влияние раствора Карнуа на сосудистую стенку артерий и вен.....	139
Влияние раствора Карнуа на нижний альвеолярный нерв.....	139
Методы лечения кератокистозных одонтогенных опухолей и амелобластом.....	139
Сравнение результатов лечения кератокистозной одонтогенной опухоли и амелобластомы с использованием раствора Карнуа или без него.....	141
Заключение.....	141
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	142

Кератокистозная одонтогенная опухоль

Термин «одонтогенная кератокиста» впервые был введен Филипсеном в 1956 г. [1]. Согласно новой классификации ВОЗ (Всемирная организация здравоохранения) от 2005 г., одонтогенная кератокиста переименована в кератокистозную одонтогенную опухоль (keratocystic odontogenic tumor – КСОТ) из-за ряда особенностей, которые отражают ее неопластический характер [2, 3]. В некоторых случаях КСОТ может подвергаться злокачественной трансформации – в частности, в плоскоклеточную карциному [4].

В этой связи особый интерес представляет **синдром Горлина-Гольца**, другие названия – синдром наследственного первично-множественного базальноклеточного рака, синдром базальноклеточного невуса (nevroid basal cell carcinoma syndrome – NBCCS), невобазоцеллюлярный синдром, наследственно-семейная эктомезодермальная аномалия, невоидная базальноклеточная карцинома. Синдром является аутосомно-доминантным наследственным заболеванием с высокой пенетрантностью (примерно 76%), характеризующимся наличием нескольких одонтогенных кератокист, а также различными кожными, стоматологическими, костными, офтальмологическими и неврологическими аномалиями органов [5, 6]. Это заболевание обусловлено мутацией гена-супрессора опухолевого роста *PTCH1* в сегментах хромосомы 9q22.3-q31 [7].

В патогенезе синдрома Горлина-Гольца важную роль играет нарушение обмена витамина D. Характерным признаком заболевания является высокий уровень гормона паращитовидной железы, сывороточного кальция и низкий – витамина D, что во многом определяет патогенез и клиническую картину [8]. Синдром практически одинаково распространен как у мужчин, так и у женщин. Ранняя диагностика имеет важное значение, поскольку заболевание может прогрессировать до более агрессивных форм базальноклеточных новообразований. По данным литературы, количество пациентов с множественными базалиомами составляет 10–21% от общего числа больных с базальноклеточным раком кожи [9, 10]. Наличие множественных КСОТ на верхней и нижней челюстях в большинстве случаев свидетельствует о наличии синдрома базальноклеточного невуса, требующего проведения ряда соответствующих (в

том числе и клинических) процедур. На полученной нами ортопантограмме (ОПТГ) визуализируются КСОТ, расположенные как на верхней, так и на нижней челюсти (рис. 1).

В большинстве случаев КСОТ является доброкачественной опухолью – моно- или поликистозной внутрикостной. Ее оболочка имеет орто- или паракератозную гистологическую форму (<http://p96542gr.beget.tech/libro/1675-Histological-Typing-of-Odontogenic-Tumours.html>). КСОТ возникает как «растяжение» базальных эпителиальных клеток вследствие дегенерации либо звездчатой сети, либо одонтогенных эпителиальных остатков на нижней или верхней челюсти. Эта опухоль влияет на опорную зону зубов, и частота ее составляет 2–11% от частоты возникновения всех кист челюстей [11].

Гистопатологический анализ помогает поставить окончательный диагноз. Эксцизионная биопсия или тонкоигольная аспирационная

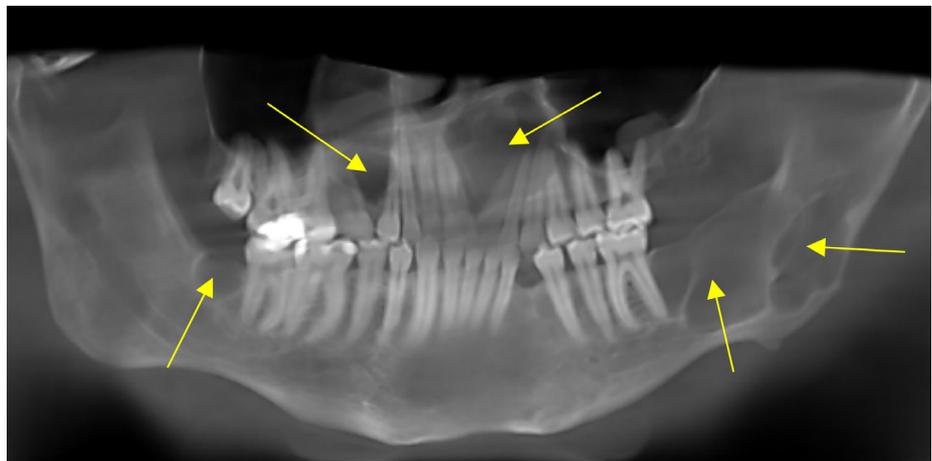


Рис. 1. Ортопантограмма пациента с синдромом Горлина-Гольца. Стрелками указаны множественные кисты верхней и нижней челюсти.

биопсия являются наиболее часто используемыми методами для получения образца опухоли. Правда, необходимо отметить, что в этом случае наличие воспалительного инфильтрата может изменить диагноз и привести к ложным результатам [3, 12].

Рентгенологически КСОТ выглядит как однокамерная или многокамерная с четко выраженным поражением, с фестончатыми краями [13]. Самое частое место нахождения опухоли – это область нижней челюсти (70–75%).

КСОТ чаще встречается у лиц мужского пола и диагностируется, как правило, в возрасте от 20 до 40 лет. Опухоль характеризуется высокой частотой рецидивов (до 60%) из-за остатков зубной пластинки, высокой митотической активности в базальном клеточном слое, рыхлой капсулы и недоступных участков, предотвращающих полное удаление оболочки, а также наличием дочерних

кист [14–16].

В первых исследованиях КСОТ сообщалось о частоте рецидивов до 62,5% [17], что стимулировало в последующие десятилетия разработку различных методов лечения КСОТ. Хирургическое лечение вышеописанного новообразования может выполняться с помощью [18]:

1. Марсупиализации (также называемой декompрессией или цистотомией).

2. Энуклеации с дополнительной терапией или без нее; терапия может включать в себя криотерапию жидким азотом, периферическую остеотомию, обработку костной полости раствором Карнуа.

3. Краевой/сегментарной резекции челюсти.

Амелобластома

Амелобластома – это доброкачественная одонтогенная опухоль эпителиального происхождения [19]. Актуальность ее изучения определяется способностью этой опухоли к позднему активному инфильтрирующему местнодеструктирующему росту, а также достаточно высокой вероятностью (от 50 до 70% в зависимости от гистологической формы амелобластомы) рецидива после хирургического вмешательства [20].

Амелобластома наиболее часто поражает нижнюю челюсть (тело и угол) – до 80% случаев [21, 22], альвеолярный отросток верхней челюсти подвергается поражению очень редко – около 6% случаев [23]. На рис. 2 приведена полученная нами компьютерная томография пациента с амелобластомой нижней челюсти.

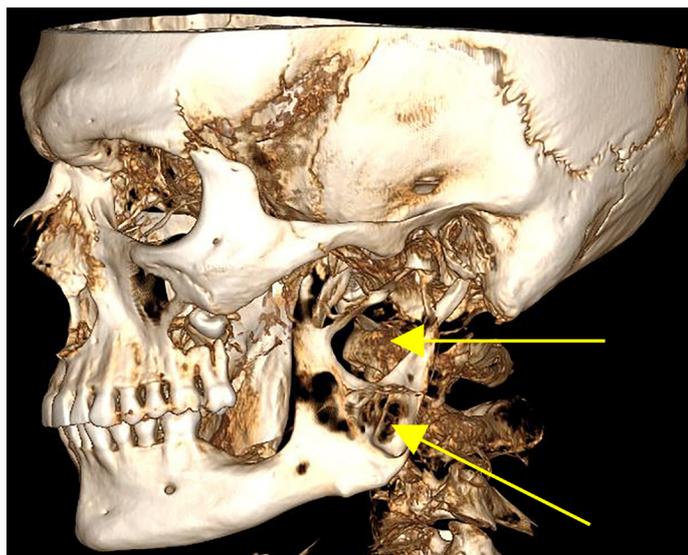


Рис. 2. Компьютерная томография пациента с амелобластомой, распространяющаяся на ветвь и угол нижней челюсти слева.

Рост этого новообразования медленный, а формирование клинической картины может про-

текать бессимптомно и безболезненно. Чаще всего амелобластома обнаруживается случайно при проведении компьютерной томографии черепа или ОПТГ по поводу другого клинического заболевания.

Выявляемые при проведении рентгенодиагностики проявления амелобластомы разнообразны и часто сходны с рентгенологической картиной, характерной для КСОТ, фолликулярных кист и различных форм фибром. Кроме того, они могут имитировать рентгенологическое изображение радикулярной кисты (сходной по строению с монокистозной амелобластомой). При рентгенологическом исследовании отмечаются округлые полости (единичные или множественные), отделенные друг от друга костными перегородками. Полости могут соприкасаться, накладываться и сливаться друг с другом. Тень опухоли неоднородна: в центре она более прозрачна, по периферии – менее. Контур очага поражения волнистый («фестончатый») – наблюдается симптом «мыльных пузырей» из-за неравномерной резорбции кости [24]. Подтвердить клинический диагноз и рентгенологическую картину амелобластомы может только патогистологическое исследование.

Амелобластома состоит из тяжей или островков одонтогенного эпителия, окруженных соединительнотканной стромой. Пролиферирующий эпителий может образовывать кисты. Цитоплазма эпителиоцитов вакуолизирована, для ядер характерна гиперхромность, они располагаются рядами, причем ближе к апикальному краю клеток, чем к базальной мембране (обратная поляризация) [25]. На сегодняшний день этиология амелобластом остается неясной. Одни утверждают, что в развитии опухоли участвуют островки Малассе, другие – что это базальные клетки слизистой оболочки полости рта [26, 27].

Макроскопически выделяют солидную и поликистозную амелобластома. В зависимости от происхождения и клинико-патологических характеристик амелобластомы подразделяются на монокистозные и периферические/внекостные.

Более детальная классификация, предложенная американскими стоматологами [28], включает следующие гистологические типы амелобластом: плексиформный, фолликулярный, акантоматозный, зернистоклеточный, десмопластический, базальноклеточный, монокистозный, периферический (<https://healthjade.com/ameloblastoma>). Частота встречаемости каждого из типов амелобластом разная (рис. 3) [28].

Механизмы, лежащие в основе инвазии и агрессивного развития одонтогенных новообразований, непрерывно изучаются [29, 30]. Исследование скорости клеточной пролиферации, которая оценивается по экспрессии ядерного белка

Ki-67, а также активности матриксных металлопротеиназ, способных разрушать различные компоненты внеклеточного матрикса, усиливающих опухолевый рост, инвазию и метастазирование клеток, может раскрыть механизмы агрессивного течения амелобластом.

для фолликулярного или плексиформного варианта рекомендуют 0,5 см, зернистоклеточного — 0,75 см, десмопластического — до 1,0 см, а для монокистозного, при котором может отмечаться инфильтрация на глубину до 0,25 см в костную ткань, показана периферическая остэктомия.



Рис. 3. Частота встречаемости гистологических типов амелобластом (по данным [28]).

Лечение амелобластом предусматривает их радикальное удаление в пределах здоровых тканей в виде энуклеации. Такое удаление выполняется, когда амелобластома распространяется в окружающие мягкие ткани. В связи с высоким процентом рецидивирования этой опухоли чаще всего применяются такие виды оперативных вмешательств, как маргинальная или сегментарная резекция челюсти с одномоментным устранением образовавшегося дефекта силовой титановой пластиной или костным аутотрансплантатом. В случае нерадикального удаления амелобластомы возможны рецидивы и прорастание опухоли в аутотрансплантат. Такое нерадикальное удаление опухоли и ее рецидив могут спровоцировать малигнизацию с развитием злокачественной амелобластомы, формирующейся из эпителиоцитов опухоли, или амелобластической фибросаркомы, в которой малигнизируется ее мезодермальный компонент.

По данным, которые приводит Е.Н. Кириченко [31], разные гистологические варианты амелобластом характеризуются различной глубиной прорастания опухолевых элементов в костную ткань. Таким образом, при проведении резекции по случаю амелобластомы для каждого гистологического варианта определяют максимально возможные размеры удаляемой здоровой кости. Так,

Наблюдение за прооперированными пациентами по поводу амелобластомы осуществляется регулярно — на протяжении пяти последующих лет — ввиду частого рецидивирования. В течение первого года период между рентгеновскими исследованиями составляет 6 мес., потом — в течение 3-летнего периода — пациенты обследуются ежегодно [32].

Раствор Карнуа

Одним из вариантов хирургического лечения КСОТ и амелобластом является энуклеация с использованием химических агентов или их комбинаций — например, раствора Карнуа. С применением раствора Карнуа удалось снизить риски развития рецидивов КСОТ и амелобластом с 60–80% до 1–10% [33, 34].

Раствор Карнуа впервые использовался в качестве лекарственного средства в работах Катлера и Золлингера еще в 1933 г. [35]. Это мощный фиксирующий, гемостатический и прижигающий агент, который проникает в губчатые пространства кости (средняя глубина проникновения составляет примерно 1,54 мм за 5 мин после воздействия на костную ткань) и удаляет оставшиеся клетки оболочки кистозного образования [36, 37]. В табл. 1 представлены данные о растворе Карнуа и его модификациях, применяющихся в настоя-

Таблица 1
Состав раствора Карнуа и его модификаций

Варианты субстанций	Состав субстанции	Ссылки
Состав I (рекомендован Катлером и Золлингером в 1933 г.)	Хлорид железа – 1 грамм Хлороформ – 3 мл Ледяная уксусная кислота – 1 мл Этиловый спирт 96% – 6 мл	[35]
Состав II	Этиловый спирт 96% – 3 мл Ледяная уксусная кислота – 1 мл	[38]
Состав III	Хлороформ – 3 мл Ледяная уксусная кислота – 1 мл Этиловый спирт 96% – 6 мл	[39]
Состав IV	Хлорид железа – 1 грамм Ледяная уксусная кислота – 1 мл Этиловый спирт 96% – 6 мл	[38]

щее время.

В растворе Карнуа большинство авторов не используют хлороформ, так как он активизирует злокачественную трансформацию клеток и вызывает бесплодие [39]. Кроме того, хлороформ официально запрещен FDA (Food and Drug Administration – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов) на территории США.

Так как раствор Карнуа является неселективным фиксирующим агентом, то его влияние распространяется не только на опухолевые клетки, но и на окружающие ткани, в том числе на сосуды и нервы. Оценка воздействия фиксатора на сосудисто-нервные пучки является важной для диагностики течения послеоперационного периода и поздних осложнений.

Таблица 2
Результаты воздействия раствора Карнуа на сосудистую стенку артерий и вен у крыс в течение 2–10 мин (по данным [40])

Время воздействия раствора Карнуа на стенку артерий и вен	Результат
2 мин	Гиалинизация сосудистой стенки, отсутствие полного ее разрушения и образования тромбов
5 мин	
10 мин	Разрушение сосудистой стенки с развитием необратимой васкулопатии и фиброза, а также формирования тромбов

Влияние раствора Карнуа на сосудистую стенку артерий и вен

В одной из работ [40] изучали воздействие раствора Карнуа на сосудистую стенку вен и артерий у крыс. Время действия раствора на сосуды составляло от 2 до 10 мин (табл. 2).

Результаты показали, что сосудистая стенка артерий и вен повреждается при воздействии раствора Карнуа. Чем больше время воздействия раствора на сосудистую стенку, тем выше вероятность развития васкулопатий, пристеночных тромбов и фиброза. Таким образом, после проведения энуклеации кистозного образования время нахождения раствора Карнуа в костной полости не должно превышать 2–5 мин [40].

Влияние раствора Карнуа на нижний альвеолярный нерв

Достаточно часто хирурги сталкиваются с ситуацией, в которой нижний альвеолярный нерв располагается в полости кистозного образования. Не исключено, что использование раствора Карнуа как мощной прижигающей субстанции может повлечь за собой необратимые изменения в нерве с большим количеством осложнений.

В одной из работ [41] провели экспериментальные исследования воздействия раствора Карнуа на нервную ткань. Авторы использовали нижний альвеолярный нерв у кроликов. Время действия раствора на нерв составляло от 30 с до 10 мин (табл. 3). После проведенной общей анестезии у кроликов в область нижней губы был вставлен игольчатый электрод (стальной электрод с тефлоновым покрытием) для измерения импульсов от нижнего альвеолярного нерва. Запись и регистрацию импульсов проводили с помощью электромиографии.

Результаты эксперимента показывают, насколько агрессивен раствор Карнуа при воздействии на нервную ткань. Длительное применение раствора влечет за собой необратимые изменения в нервной ткани. В связи с этим безопасное использование раствора Карнуа рядом с нервом не должно превышать 2–3 мин [41].

Методы лечения КСОТ и амелобластом

Для лечения КСОТ и амелобластом применяются следующие методы лечения и их комбинации [18].

Марсупиализация (декомпрессия, цистотомия). Марсупиализация – это метод оперативного лечения кистозных образований, заключающийся во вскрытии новообразования, эвакуации его содержимого и циркулярном наложении узловых швов по периферии таким образом, чтобы соединить слизистую оболочку, надкостницу и стенку опухоли. Марсупиализация может быть осуществ-

Таблица 3
Результаты воздействия раствора Карнуа на нижний альвеолярный нерв у кроликов в течение 30 с – 10 мин (по данным [41])

Время воздействия раствора Карнуа на нижний альвеолярный нерв	Результат
30 с	Зона воздействия раствора ограничивается внешней оболочкой нерва – эпилеврием
1 мин	
2 мин	
3 мин	Зона воздействия раствора распространяется на эпилеврий, а также на эндоневрий без разрушения структуры нервной ткани
5 мин	Полное и необратимое разрушение структуры нервной ткани
10 мин	

влена в один или два этапа. При одноэтапном способе опухоль вскрывают, освобождают ее от содержимого, иссекают избыток оболочки, после чего стенки новообразования подшивают к краям раны, а затем в полость вводят марлевые тампоны и дренажную трубку. При двухэтапном способе после подшивания к краям раны опухоль не вскрывается и только через 7–10 сут после сращения стенок новообразования с краями раны ее опорожняют и дренируют. Так происходит снижение внутрикостного давления с последующей активацией процессов регенерации костной ткани. Данная методика относительно проста, в ней минимальны осложнения, но довольно высок риск развития рецидивов из-за неполного удаления оболочки опухоли [42–44].

Марсупиализация + энуклеация с применением дополнительной терапии или без нее. Методика отличается от классической марсупиализации дополнительным удалением оболочки с применением дополнительной терапии или без нее. В качестве терапии чаще всего используют йодоформную турунду (марля, пропитанная йодоформом) с целью выжигания остаточных опухолевых клеток. Данный способ имеет более частое применение в клинической практике, нежели классическая методика. Этот метод способствует более низкой частоте возникновения рецидивов данных новообразований [45].

Энуклеация. Энуклеация – это полное удаление оболочки кистозного образования. В связи с тонкостью и рыхлостью оболочки КСОТ или амелобластомы затруднено ее полное удаление. Из-за особенностей клеточного состава КСОТ и некоторых гистологических типов амелобластом остатки оболочки и мелкие периферические дочерние клетки остаются в пределах костной по-

лости. По этой причине энуклеация приводит к рецидивам с частотой до 26% [46, 47].

Энуклеация с периферической остэктомией. Дополнительное удаление по периферии костной ткани на 1–2 мм после элиминации кистозного образования не защищает от риска развития рецидива, частота которого при использовании данной методики составляет около 20% [48, 49]. В качестве визуализации остатков оболочки новообразования для полного их удаления некоторые авторы используют метиленовый синий [50].

Энуклеация с криотерапией жидким азотом. После удаления оболочки новообразования костная полость подвергается обработке жидким азотом, температура которого составляет $-196,6^{\circ}\text{C}$ [51]. К сожалению, криотерапия приводит к образованию внутриклеточных и внеклеточных кристаллов льда, которые нарушают нормальный осмотический и электролитный баланс внутри клеток, что в конечном итоге вызывает их гибель [52]. После тщательной энуклеации жидкий азот наносят на стенки образовавшейся полости как минимум на 1 мин, пока полость не будет достаточно хорошо покрыта слоем льда. Исследования показали, что глубина проникновения жидкого азота в костную ткань составляет не менее 1,5 мм [50]. Эта субстанция очень агрессивна в отношении мягкотканых структур, сосудисто-нервных пучков и зубной ткани. В то же время, при применении криотерапии сохраняется неорганический костный матрикс, позволяющий улучшить восстановление костной ткани. Тем не менее, криотерапия жидким азотом вызывает ослабление архитектоники костной ткани, которое достигает максимума через 8 нед. после проведения данной процедуры. Из-за этого увеличивается риск патологического перелома челюсти [53]. Частота рецидивов после проведения этой методики составляет от 11% до 23% [18, 46].

Энуклеация с использованием раствора Карнуа и его модификаций. После проведенной энуклеации КСОТ или амелобластомы костная полость обрабатывается раствором Карнуа. Раствор проникает за 3–5 мин в губчатые пространства кости приблизительно на 1,54 мм, фиксируя и удаляя оставшиеся опухолевые клетки [47]. Обработка костной полости раствором Карнуа и его модификациями не должна превышать 2–3 мин из-за неспецифического воздействия данной субстанции на окружающие мягкие ткани и сосудисто-нервные пучки. После этого раствор активно вымывается из костной полости физиологическим раствором. Рецидивы кистозных образований при использовании этой методики составляют не более 6,6% [18], т.е. почти в два-три раза меньше, чем при применении вышеописанных методов.

Краевая/сегментарная резекция верхней/ниж-

ней челюсти в пределах здоровых тканей с одномоментным замещением образовавшегося дефекта костным аутотрансплантатом или силовой титановой пластиной. Из описанных выше методов лечения наиболее низким процентом возникновения рецидивов КСОТ и амелобластом характеризуется краевая/сегментарная резекция челюсти. Рецидивы при резекции челюстей составляют не более 2,5% [18, 54]. Несмотря на это, при данном методе лечения имеет место высокий процент инвалидизации пациентов. Одномоментное замещение образовавшегося дефекта костным аутотрансплантатом требует более длительного и дорогого анестезиологического и хирургического вмешательства, а также более продолжительного послеоперационного и реабилитационного периодов, чем при других видах лечения.

Сравнение результатов лечения КСОТ и амелобластомы с использованием раствора Карнуа или без него

За последние 20 лет появилось несколько тысяч публикаций, которые описывают различные подходы к лечению КСОТ и амелобластом. В частности, в одной из работ [18] авторы проанализировали около 7 тысяч статей и сопоставили подходы к лечению КСОТ и частоту рецидивов при каждом из использованных методов (рис. 4).

лечения амелобластом и КСОТ приводит к высоким цифрам развития рецидивов из-за неполного удаления оболочки новообразования.

В одной из работ [33] указывается на возможность снижения количества рецидивов амелобластом с 60–80% до 10–15% с помощью применения раствора Карнуа. В период с 2001 по 2014 гг. 26 пациентов с различными гистологическими формами амелобластом проходили хирургическое лечение в виде энуклеации с использованием раствора Карнуа. Период наблюдения после оперативного вмешательства составлял от 3 мес. до 12 лет. Частота возникновения рецидивов с использованием раствора Карнуа составила 11,5% (3 случая из 26).

Заключение

КСОТ и амелобластома – это доброкачественные, но тем не менее агрессивные образования, имеющие высокий процент рецидивов. На сегодняшний день существует множество хирургических и консервативных методов лечения этих новообразований. Применение обычной энуклеации после удаления КСОТ или амелобластомы не исключает, к сожалению, достаточно высокой вероятности сохранения части оболочки или периферических дочерних клеток новообразования в костной полости. Большое количество статей и



Рис. 4. Частота возникновения рецидивов при использовании различных методов лечения кератокистозной одонтогенной опухоли (по данным [18]).

Наиболее низкая вероятность развития рецидивов КСОТ характерна для краевой/сегментарной резекции челюсти. Столь радикальный подход к лечению несет за собой тяжелые нарушения функций органов, приводя к инвалидизации пациента. Использование марсупиализации как наиболее простого и менее радикального метода

обзоров [18, 33, 34] свидетельствуют о высокой эффективности использования раствора Карнуа в комбинации с хирургической энуклеацией. Внедрение в один из этапов хирургического лечения агрессивного кистозного образования раствора Карнуа и его модификаций снижает вероятность повторного появления заболевания с 60–80% до

6,6%. Данная методика не лишена недостатков, которые связаны в основном с повреждением сосудисто-нервных пучков. При использовании данного раствора хирург должен следить за состоянием окружающих тканей и топографо-анатомических областей расположения опухоли, а также размерами образования и наличием вблизи новообразования сосудисто-нервных пучков.

Весьма перспективным и эффективным методом лечения КСОТ является применение энуклеации с последующей обработкой костной полости жидким азотом [51]. Однако проникновение жидкого азота в костную ткань и разрушение оставшихся опухолевых клеток не гарантируют полного отсутствия рецидивов. Кроме того, данный метод дает больше осложнений, чем метод с использованием раствора Карнуа. Частота рецидивов при использовании жидкого азота в два раза (и даже более) выше, чем при применении раствора Карнуа и его модификаций.

Наиболее радикальным методом лечения КСОТ и агрессивных гистологических форм амелобластом является краевая/сегментарная резекция челюсти в пределах здоровых тканей. Частота рецидивов при использовании данной методики составляет не более 3% [18]. Выполнение таких оперативных вмешательств, безусловно, должно считаться одним из основных методов выбора.

Устранение образовавшегося дефекта осуществляется силовой титановой пластиной или костным аутоотрансплантатом (преимущество отдается ревааскуляризованному малоберцовому костному аутоотрансплантату). К сожалению, далеко не все пациенты могут претендовать на такой вид оперативного лечения. В частности, использование титановой пластины инвалидизирует человека (сохраняются эстетический и функциональный дефекты). Кроме того, этот метод требует более длительного и дорогого анестезиологического и хирургического вмешательства, а также более длительного послеоперационного периода и реабилитационного периодов, чем при других видах лечения.

Таким образом, энуклеация с использованием раствора Карнуа должна считаться методом оптимального выбора при лечении КСОТ и амелобластом ввиду своей простоты, дешевизны и высоких шансов сохранить целостность челюсти. Низкая частота рецидивов (до 6,6%) и безопасность применения являются главными критериями использования раствора Карнуа.

Все снимки сделаны с согласия пациентов и одобрены этической комиссией по биоэтике ФГБУ «ЦНИИС и ЧЛХ». Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Philipsen H.P. On keratocysts in the jaws // *Tandlaegebladet*. 1956. Vol. 60. P. 963–980.
2. de Molon R.S., Verzola M.H., Pires L.C., Mascarenhas V.I., da Silva R.B., Cirelli J.A., Roberto H.B. Five years follow-up of a keratocyst odontogenic tumor treated by marsupialization and enucleation: a case report and literature review // *Contemp. Clin. Dent*. 2015. Vol. 6. Suppl. 1. P. 106–110.
3. Philipsen H.P. Keratocystic odontogenic tumour // *Pathology and genetics of head and neck tumours*. WHO classification of tumours, 3rd edition, vol. 9 / Eds. L. Barnes, J.W. Eveson, P. Reichart, D. Sidransky. Lyon: IARC, 2005. P. 306–307.
4. Robles P., Roa I. Keratocystic odontogenic tumor: Clinicopathological aspects and treatment // *J. Oral Res*. 2014. Vol. 3. N 4. P. 249–256.
5. Ljubenović M., Ljubenović D., Binić I., Jovanović D., Stanojević M. Gorlin-Goltz syndrome // *Acta Dermatoven. APA*. 2007. Vol. 16. N 4. P. 166–169.
6. Leger M., Quintana A., Tzu J., Yee H., Kamino H., Sanchez M. Nevoid basal cell carcinoma syndrome // *Dermatol. Online J*. 2011. Vol. 17. N 10. P. 23.
7. Soufir N., Gerard B., Portela M., Brice A., Liboutet M., Saiag P., Descamps V., Kerob D., Wolkenstein P., Gorin I., Lebbe C., Dupin N., Crickx B., Basset-Seguin N., Grandchamp B. PTCH mutations and deletions in patients with typical nevoid basal cell carcinoma syndrome and in patients with a suspected genetic predisposition to basal cell carcinoma: A French study // *Br. J. Canc*. 2006. Vol. 95. N 4. P. 548–553.
8. Tang J.Y., Wu A., Linos E., Parimi N., Lee W., Aszterbaum M., Asgari M.M., Bickers D.R., Epstein E.H. Jr. High prevalence of vitamin D deficiency in patients with basal cell nevus syndrome // *Arch. Dermatol*. 2010. Vol. 146. N 10. P. 1105–1110.
9. Пустынский И.Н., Кропотов М.А., Ткачев С.И., Пачес А.И., Алиева С.Б., Ягубов А.С., Бажутова Г.А., Сланина С.В. Лечение больных плоскоклеточным раком кожи головы и шеи // *Рос. онкол. ж*. 2013. N 1. С. 42–46.
10. Беренбейн Б.А., Лезвинская Е.М., Краснощекова Н.Ю., Ильинская Т.Б. Синдром Горлина-Гольца // *Вестн. дерматол*. 1993. N 5. С. 63–67.
11. Guimardes A.C., Santos M.D.D.C.F., de Carvalho G.M., Chone C.T., Pfeilsticker L.N. Giant keratocystic odontogenic tumor: three cases and literature review // *Iran. J. Otorhinolaryngol*. 2013. Vol. 25. N 73. P. 245–252.

12. *Stoelinga P.J.W.* Excision of the overlying, attached mucosa, in conjunction with cyst enucleation and treatment of the bony defect with Carnoy solution // *Oral. Maxillofac. Surg. Clin.* 2003. Vol. 15. N 3. P. 407–414.
13. *Mendes R.A., Carvalho J.F.C., van der Waal I.* Characterization and management of the keratocystic odontogenic tumor in relation to its histopathological and biological features // *Oral Oncol.* 2010. Vol. 46. N 4. P. 219–225.
14. *Yashoda Devi B.K., Rakesh N., Nisha A., Sagar P., Prasad K.* Bilateral keratocystic odontogenic tumor of mandible // *India. J. Multidiscip. Dent.* 2010. Vol. 1. N 1. P. 12–14.
15. *Matijević S., Damjanović Z., Cerović S.* Early reconstruction of bone defect created after initial surgery of a large keratocystic odontogenic tumor: A case report // *Vojnosanit. Pregl.* 2013. Vol. 70. N 8. P. 789–793.
16. *Jafaripozve N., Jafaripozve S., Khorasgani M.A.* Keratocyst odontogenic tumor: importance of selection the best treatment modality and a periodical follow-up to prevent from recurrence: a case report and literature review // *Int. J. Prev. Med.* 2013. Vol. 4. N 8. P. 967–970.
17. *Pindborg J.J., Hansen J.* Studies on odontogenic cyst epithelium: 2. Clinical and roentgenologic aspects of odontogenic keratocysts // *Acta Pathol. Microbiol. Scand. Pathol.* 1963. Vol. 58. N 3. P. 283–294.
18. *Chrčanovic B.R., Gomez R.S.* Recurrence probability for keratocystic odontogenic tumors: An analysis of 6427 cases // *J. Cranio. Maxill. Surg.* 2017. Vol. 45. N 2. P. 244–251.
19. *Reichart P.A., Philipsen H.P., Sonner S.* Ameloblastoma: biological profile of 3677 cases // *Eur. J. Canc. B Oral Oncol.* 1995. Vol. 31. N 2. P. 86–99.
20. *Семкин В.А., Григорьян А.С., Бабиченко И.И., Усачев Е.С., Зарецкая А.С.* Особенности хирургической тактики при различных формах амелобластических опухолей // *Стоматол.* 2012. Т. 91. N 4. С. 25–27.
21. *Junquera L., Ascani G., Vicente J.C., Garcia-Consuegra L., Roig P.* Ameloblastoma revisited // *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 2003. Vol. 112. N 12. P. 1034–1039.
22. *Juuri E., Isaksson C., Jussila M., Heikinheimo K., Thesleff I.* Expression of the stem cell marker, SOX 2, in ameloblastoma and dental epithelium // *Eur. J. Oral Sci.* 2013. Vol. 121. N 6. P. 509–516.
23. *Yang R., Liu Z., Peng C., Cao W., Ji T.* Maxillary ameloblastoma: Factors associated with risk of recurrence // *Head Neck.* 2017. Vol. 39. N 5. P. 996–1000.
24. *Семкин В.А., Бабиченко И.И., Усачев Е.С., Зарецкая А.С.* Клинико-морфологическая характеристика амелобластом // *Стоматол.* 2013. Т. 92. N 4. С. 40–43.
25. *Gardner D.G., Heikinheimo K., Shear M., Philipsen H.P., Coleman H.* Ameloblastomas // *Pathology and genetics of head and neck tumours. WHO classification of tumours, 3rd Edition, Vol. 9 / Eds. L. Barnes, J.W. Eveson, P. Reichart, D. Sidransky.* Lyon: IARC, 2005. P. 298–302.
26. *Luan X., Ito Y., Diekwisch T.G.H.* Evolution and development of Hertwig's epithelial root sheath // *Dev. Dynam.* 2006. Vol. 235. N 5. P. 1167–1180.
27. *Nam H., Kim J.H., Kim J.W., Seo B.M., Park J.C., Kim J.W., Lee G.* Establishment of Hertwig's epithelial root sheath/epithelial rests of Malassez cell line from human periodontium // *Mol. Cells.* 2014. Vol. 37. N 7. P. 562–567.
28. *Shaikhi K., Neiders M., Chen F., Aguirre A.* Morphological variants of ameloblastoma and their mimickers // *N. A. J. Med. Sci.* 2012. Vol. 5. N 1. P. 20–28.
29. *Page-McCaw A., Ewald A.J., Werb Z.* Matrix metalloproteinases and the regulation of tissue remodelling // *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 2007. Vol. 8. N 3. P. 221–233.
30. *Pinheiro J.J.V., Freitas V.M., Moretti A.I.S., Jorge A.G., Jaeger R.G.* Local invasiveness of ameloblastoma. Role played by matrix metalloproteinases and proliferative activity // *Histopathology.* 2004. Vol. 45. N 1. P. 65–72.
31. *Кириченко Е.Н.* Использование стереолитографического моделирования у пациентов с амелобластомой нижней челюсти // *Альм. соврем. науки и образ.* 2014. Т. 5–6. N 84. С. 78–82.
32. *Бабиченко И.И., Рыбальская В.Ф., Цимбалюк Н.С., Семкин В.А.* Пролиферативная активность клеток опухоли и распределение SOX2+ плюрипотентных стволовых клеток в различных гистологических вариантах амелобластомы // *Арх. патол.* 2018. Т. 80. N 1. С. 21–26.
33. *Haq J., Siddiqui S., McGurk M.* Argument for the conservative management of mandibular ameloblastomas // *Brit. J. Oral Max. Surg.* 2016. Vol. 54. N 9. P. 1001–1005.
34. *Al-Moraissi E.A., Dahan A.A., Alwadeai M.S., Oginni F.O., Al-Jamali J.M., Alkhatari A.S., Al-Tairi N.H., Almaweri A.A., Al-Sanabani J.S.* What surgical treatment has the lowest recurrence rate following the management of keratocystic odontogenic tumor?: A large systematic review and meta-analysis // *J. Cranio Maxill. Surg.* 2017. Vol. 45. N 1. P. 131–144.
35. *Cutler E.C., Zollinger R.* The use of sclerosing solutions in the treatment of cysts and fistulae // *Am. J. Surg.* 1933. Vol. 19. N 3. P. 411–418.
36. *Pitak-Arnnop P., Chainé A., Oprean N., Dhanuthai K., Bertrand J.C., Bertolus C.* Management of odontogenic keratocysts of the jaws: A ten-year experience with 120 consecutive lesions // *J. Cranio*

Maxill. Surg. 2010. Vol. 38. N 5. P. 358–364.

37. Voorsmit R.A.C.A., Stoelinga P.J.W., van Haelst U.J.G.M. The management of keratocysts // J. Maxillofac. Surg. 1981. Vol. 9. P. 228–236.

38. Madhulaxmi M., Abdul Wahab P.U. Carnoy's solution as a surgical medicament in the treatment of KCOT // Int. J. Pharma Bio Sci. 2014. Vol. 5. N 1. P. 492–495.

39. Ecker J., ter Horst R., Koslovsky D. Current role of Carnoy's solution in treating keratocystic odontogenic tumors // J. Oral Maxillofac. Surg. 2016. Vol. 74. N 2. P. 278–282.

40. Saulacic N., Stajcic Z., Stajcic L.S., Piattelli A., Iizuka T., Lombardi T. Effects of Carnoy's solution on blood vessels of the axillary fossa of rats // Int. J. Oral Maxillofac. Surg. 2009. Vol. 38. N 8. P. 876–879.

41. Frerich B., Cornelius C.P., Wiethülter H. Critical time of exposure of the rabbit inferior alveolar nerve to Carnoy's solution // J. Oral Maxillofac. Surg. 1994. Vol. 52. N 6. P. 599–606.

42. Gao L., Wang X.L., Li S.M., Liu C.Y., Chen C., Li J.W., Yan X.J., Zhang J., Ren W.H., Zhi K.Q. Decompression as a treatment for odontogenic cystic lesions of the jaw // J. Oral Maxillofac. Surg. 2014. Vol. 72. N 2. P. 327–333.

43. Brundum N., Jensen V.J. Recurrence of keratocysts and decompression treatment: A long-term follow-up of forty-four cases // Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. 1991. Vol. 72. N 3. P. 265–269.

44. Nakamura N., Mitsuyasu T., Mitsuyasu Y., Taketomi T., Higuchi Y., Ohishi M. Marsupialization for odontogenic keratocysts: Long-term follow-up analysis of the effects and changes in growth characteristics // Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod. 2002. Vol. 94. N 5. P. 543–553.

45. Афанасьев В.В. Хирургическая стоматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 880 с.

46. Kaczmarzyk T., Mojsa I., Stypulkowska J. A systematic review of the recurrence rate for keratocystic odontogenic tumour in relation to treatment modalities // Int. J. Oral Maxillofac. Surg. 2012. Vol. 41. N 6. P. 756–767.

47. Johnson N.R., Batstone M.D., Savage N.W. Management and recurrence of keratocystic odontogenic tumor: a systematic review // Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. 2013. Vol. 116. N 4. P. 271–276.

48. Stoelinga P.J.W. The treatment of odontogenic keratocysts by excision of the overlying, attached mucosa, enucleation, and treatment of the bony defect with Carnoy solution // J. Oral Maxillofac. Surg. 2005. Vol. 63. N 11. P. 1662–1666.

49. Tolstunov L., Treasure T. Surgical treatment algorithm for odontogenic keratocyst: combined treatment of odontogenic keratocyst and mandibular defect with marsupialization, enucleation, iliac crest bone graft, and dental implants // J. Oral Maxillofac. Surg. 2008. Vol. 66. N 5. P. 1025–1036.

50. Pogrel M.A. The keratocystic odontogenic tumor // Oral Maxillofac. Surg. Clin. 2013. Vol. 25. N 1. P. 21–30.

51. Salmassy D.A., Pogrel M.A. Liquid nitrogen cryosurgery and immediate bone grafting in the management of aggressive primary jaw lesions // J. Oral Maxillofac. Surg. 1995. Vol. 53. N 7. P. 784–790.

52. Tonietto L., Borges H.O.I., Martins C.A.M., Silva D.N., Filho M.S. Enucleation and liquid nitrogen cryotherapy in the treatment of keratocystic odontogenic tumors: a case series // J. Oral Maxillofac. Surg. 2011. Vol. 69. N 6. P. 112–117.

53. Schmidt B.L., Pogrel M.A. The use of enucleation and liquid nitrogen cryotherapy in the management of odontogenic keratocysts // J. Oral Maxillofac. Surg. 2001. Vol. 59. N 7. P. 720–725.

54. Kanoi A.V., Banerjee T., Sundaramurthy N., Sarkar A., Kanoi P., Saha S. Defining giant mandibular ameloblastomas – Is a separate clinical sub-entity warranted? // Indian J. Plast. Surg. 2018. Vol. 51. N 2. P. 208–215.

Поступила в редакцию 15.02.2019 г.

После доработки 04.05.2019 г.

Принята в печать 10.05.2019 г.

REVIEW

USE OF CARNOY'S SOLUTION AND ITS MODIFICATIONS FOR REDUCING THE NUMBER OF RECURRENCES AFTER SURGICAL REMOVAL OF KERATOCYSTIC ODONTOGENIC TUMORS AND AMELOBLASTOMAS: A SYSTEMATIC REVIEW

V.V. Lebedev*, S.B. Butsan

Department of Maxillofacial Surgery, Central Research Institute of Dental and Maxillofacial Surgery,
Ministry of Health of the Russian Federation, ul. Timura Frunze 16, Moscow, 119021, Russia

*e-mail: lebedev100@bk.ru

The paper is a systematic review of use of the pharmaceutical substance – Carnoy’s solution – to reduce the number of recurrences of such tumors as keratocystic odontogenic tumor and ameloblastoma. These are benign, but yet aggressive, jaw tumors with a high percentage of recurrences (up to 60–80%). Surgical treatment of the above-described formations can be performed using: 1) marsupialization (recurrence rate up to 24.8%); 2) enucleation with or without additional therapy; therapy may include cryotherapy with liquid nitrogen (recurrence rate up to 23.1%), peripheral ostectomy (recurrence rate up to 20%), bone cavity treatment with Carnoy’s solution (recurrence rate up to 6.6%); 3) marginal/segmental resection of the jaw (recurrence rate up to 2.5%). Despite of the low percentage of recurrences when using marginal/segmental resection, this method requires a longer and more expensive anesthetic and surgical intervention, as well as longer postoperative and rehabilitation periods. With the use of Carnoy’s solution, it became possible to reduce the risks of recurrence of keratocystic odontogenic tumors and ameloblastomas from 60–80% to 6.6–11.5%. Today, in all the world, not only Carnoy’s solution recommended by Cutler and Zollinger in 1933 is applied, but also its modifications which are not inferior to the original substance in terms of removal efficiency of the remaining cystic cells. The safety of the use of the solution near the vessels and nerves is confirmed by works of a number of authors. Despite of the large number of surgical treatments of both keratocystic odontogenic tumors and ameloblastomas, the use of enucleation with the use of Carnoy’s solution is the optimal method of choice for these diseases.

Keywords: *keratocystic odontogenic tumor, ameloblastoma, Carnoy’s solution, recurrence, surgical treatment, enucleation*

Сведения об авторах

Лебедев Валентин Витальевич – аспирант отделения челюстно-лицевой хирургии ФГБУ «ЦНИИС и ЧЛХ». Тел.: 8-499-246-13-34; e-mail: *lebedev100@bk.ru*.

Буцан Сергей Борисович – канд. мед. наук, зав. отделением челюстно-лицевой хирургии ФГБУ «ЦНИИС и ЧЛХ» Тел.: 8-499-246-13-34; e-mail: *sergeibutsan@hotmail.com*.