

Предикторная информативность показателей иммунной системы у больных с опухолями головы и шеи после восстановительного хирургического лечения

И. А. Карпов, А. А. Болотов

Кафедра пластической хирургии и косметологии УГМАДО (ГОУ ДПО Росздрава — Уральская Государственная Медицинская Академия Дополнительного Образования)

Predictive self-descriptiveness of immune system values in patients with tumors of the head and neck following reconstructive surgery

I. A. Karpov, A. A. Bolotov

Резюме

Изучен иммунный статус у больных с опухолями головы и шеи после выполнения реконструктивных операций. Установлено, что в послеоперационном периоде развивается иммунодефицитное состояние. Структурно-функциональная недостаточность клеток системы иммунитета сочетается с развитием послеоперационных осложнений, частота которых составляет 23,84%. Проведен факторный анализ, позволяющий из множества переменных выбрать ключевые показатели, и объединить их в восемь факторов, достаточных для характеристики выборки. Выполнен дискриминантный анализ с расчетом нормированных коэффициентов канонической дискриминантной функции, что позволило оценить степень влияния каждого иммунологического показателя на развитие осложнений и некрозов лоскутов. Установлено, что наибольшее влияние оказывает негативная динамика CD4+, CD10+, CD16+, CD20+, CD25+, CD56+ субпопуляций лимфоцитов, иммунорегуляторного индекса, а также интенсивность фагоцитоза нейтрофилов.

Ключевые слова: реконструктивные операции, иммунитет, опухоли головы и шеи.

Summary

The immune state of patients with tumors of the head and neck following reconstructive surgery has been studied. It was established that immune deficiency state developed in the postoperative period. Cellular structural and functional insufficiency of the immune system was associated with the development of postoperative complications, their occurrence constituted 23.84%. Factor analysis was performed which enabled to establish the key values from numerous variables and combine them into eight factors sufficient to characterize the sample. The discriminant analysis was done aiming at calculating the standardized coefficients of the canonical discriminant function. This enabled to evaluate the extent of the influence of every immune value on the development of complications and rates of flap necrosis. It was established that the effect was mostly exerted by the negative dynamics of CD4+, CD10+, CD16+, CD20+, CD25+, CD56+ lymphocyte subpopulations, immune regulatory index as well as intensity of neutrophils phagocytosis.

Key words: reconstructive surgery, immunity, tumors of the head and neck.

Введение

Последние десятилетия ознаменовались огромными успехами в хирургии благодаря освоению и внедрению в практику реконструктивно-восстановительных операций. Достижения пластической хирургии, основанные на использовании лоскутов с осевым кровоснабжением и микрососудистой технике, расширили возможности всех без исключения областей медицины, стали обычными ранее невозможные операции. Наибольшая практическая потребность в использовании современных технологий пластической хирургии наблюдается в системе комплексного

лечения больных, страдающих злокачественными новообразованиями [2].

Злокачественные опухоли являются наиболее частыми и опасными для жизни заболеваниями. Несмотря на выделение онкологии в самостоятельную медицинскую специальность, что позволило добиться существенных успехов в этой области, требования, выдвигаемые современным обществом перед медициной, остаются нерешенными. Данное положение подразумевает изменение существующих взглядов на общую стратегию и выработку новой концепции лечения. Радикальное хирургическое лечение этих больных подчас невозможно из-за возникновения огромных обезображивающих дефектов, ведущих к нарушению жизненно важных функций, а иногда и не совместимых с жизнью пациентов [2; 7]. Следовательно,

И. А. Карпов — к. м. н, зав. отделением центра «ПЛАС-ТЭС», ассистент кафедры пластической хирургии и косметологии;

А. А. Болотов — к. т. н, доцент, зав. кафедрой высшей математики и информатики Чел ГМА.

проблема лечения злокачественных новообразований выходит за сугубо онкологические рамки. Сохранение жизни больного, анатомической, функциональной и эстетической целостности организма, повышение качества жизни при соблюдении радикальности является конечной целью лечения этих пациентов. Успешное решение этой задачи подразумевает интеграцию онкологии и целого ряда других медицинских специальностей. Особое место в этом ряду занимает восстановительная хирургия, так как именно выполнение пластических операций в процессе оперативного лечения позволяет не только повысить в дальнейшем качество жизни, но и часто является единственным условием, позволяющим радикально иссечь опухоль.

Большой интерес для специалистов представляют больные с опухолями головы и шеи. Концепция радикального лечения таких больных основана на комплексном подходе, включающем хирургическую операцию, лучевую терапию и химиотерапию. В большинстве случаев полное удаление злокачественной опухоли осуществляется хирургическим путем. Известно, что анатомические особенности органов лица и шеи вынуждают хирурга выполнять комбинированные и расширенные операции даже при небольших по размеру опухолях, в результате которых возникают огромные обезображивающие дефекты, ведущие к нарушению важнейших функций, в частности, актов глотания, жевания, дыхания и речи. Средняя площадь дефектов головы и шеи после радикального хирургического лечения составляет 151,7 см² [2]. Иногда обширные сочетанные дефекты черепно-челюстно-лицевой зоны не совместимы с жизнью пациента. Необходимость последующего пластического закрытия дефекта является лимитирующим фактором для хирурга и может служить поводом для отказа в оперативном лечении. В такой ситуации, одномоментное выполнение пластической операции является единственно возможным вариантом спасения жизни больного, повышает радикальность оперативного лечения и увеличивает продолжительность жизни [2; 3; 8]. Кроме того, анатомические и функциональные нарушения, возникающие вслед за хирургическим вмешательством в данной области, влекут за собой расстройства многих других жизненно важных функций организма [6].

Следовательно, проблема реконструкции органов у больных с опухолями головы и шеи, приобретает исключительную важность не только как этап реабилитации, повышающий качество жизни, но и как необходимый элемент противоопухолевого лечения. Поэтому, естественно и оправдано стремление хирурга к сочетанию операции калечащей, призванной радикально удалить опухоль, с операцией вос-

становительной, обеспечивающей возмещение образовавшихся дефектов.

Большая практическая потребность в использовании современных технологий пластической хирургии при лечении больных со злокачественными опухолями головы и шеи, высокие функциональные и эстетические требования, предъявляемые к пластическому материалу, объясняют его многообразие. Количество видов используемых лоскутов неуклонно возрастает. Однако, во многих ситуациях преимущество микрохирургических методик перед остальными очевидно. Использование прецизионной техники позволяет не только закрыть дефект любой локализации и размера, но и восстановить утраченные ткани по объему и структуре [1; 2].

Однако, учитывая особенности онкохирургии, необходимо подчеркнуть, что выполнение реконструктивных операций у таких больных представляет исключительно трудную задачу. Неудачный результат пластической операции может способствовать развитию неблагоприятного исхода. Основной же причиной неудачного лечения являются послеоперационные осложнения (преимущественно гнойно-септические процессы), частота которых достигает 48-52% [1]. Следовательно, глобальное направление научного поиска ориентировано именно на решение проблемы снижения частоты послеоперационных осложнений.

Достижения науки последних лет убедительно доказывают, что почти любой патологический процесс является причиной или следствием гомеостатических нарушений, которые способствуют развитию послеоперационных осложнений. Одна из ключевых ролей в патогенезе осложнений принадлежит развитию иммунных дисфункций. Известно, что структурно-функциональные нарушения иммунной системы способствуют диссеминации и хронизации инфекционного процесса, приводят к утяжелению эндотоксикоза и нарушению процессов репарации и регенерации тканей. Однако основные механизмы иммунопатогенеза воспалительных осложнений в настоящее время изучены недостаточно хорошо.

Материалы и методы исследования

Клинический материал, послуживший основой настоящей работы, включает наблюдения над 130 больными со злокачественными опухолями головы и шеи, которым в период с 2002-2008 гг. на базе кафедры пластической хирургии и косметологии УТМАДО после радикального хирургического лечения выполнялись реконструктивно-пластические операции. В представленной группе больных было 87 мужчин и 43 женщины в возрасте от 20 до 84

лет. Медиана возраста составила 55 лет. Среди обследованных, 61 человек (46, 92%) составили больные с III, 53,08% с I и II стадиями заболевания. Преимущественно это были мужчины пожилого возраста. Большинство из них поступили в клинику с далеко зашедшим онкологическим процессом. До поступления в клинику большинство больных — 64 человека (49,23%) подвергались направленному комплексному или комбинированному противоопухолевому лечению, которое в ряде случаев оказалось безрезультатным или давало временный эффект.

При лечении распространенных злокачественных новообразований головы и шеи хирургическое вмешательство часто является единственным методом, сохраняющим надежду на излечение больного. При решении вопроса о показаниях к выполнению реконструктивной операции у наблюдаемых больных мы руководствовались следующими основными критериями: особенностями онкологического статуса, размером предполагаемого дефекта тканей, возникающего после иссечения опухоли, характером предшествующего лечения, общим состоянием больного, и особенностями донорских и реципиентных сосудов. Хирургические вмешательства осуществлялись с учетом основополагающих принципов онкохирургии — радикализм и абластика.

Во время операции при радикальном удалении даже относительно небольших злокачественных новообразований головы и шеи приходилось иссекать обширные участки тканей. У пациентов с распространенными новообразованиями верхней челюсти, орбиты, тканей свода черепа радикальное оперативное лечение было возможно только в случае одномоментного пластического закрытия образовавшегося дефекта головы. В ходе операции, у тех больных, которым ранее проводилась лучевая терапия, приходилось сталкиваться с выраженными постлучевыми изменениями мягких тканей, костных структур и сосудистой стенки.

Идеальным считается тот вариант, когда производится одномоментное пластическое закрытие дефекта или реконструкция утраченного органа. Нами в обследованной группе были выполнены пластические операции у 102 (78,46%) пациентов одномоментно, т.е. немедленно после удаления опухоли. 28 человек (21,54%) были прооперированы в отдаленном периоде после удаления опухоли. Стремление к анатомической и функциональной целостности организма заставляло нас мобилизовать все имеющиеся ресурсы и возможности. При планировании операции и выборе пластического материала нами учитывались как размеры предполагаемого дефекта тканей, так и функциональные и эстетические требования,

предъявляемые к конкретной анатомической зоне лица. Всего было использовано 173 лоскута и трансплантата. Для пластического закрытия дефекта свода черепа совместно с лоскутом трапециевидной мышцы однократно использовался протокриловый имплантат. При пластике нижней челюсти вместе с реваскуляризуемым лучевым лоскутом использовался титановый имплантат. В большинстве случаев нами использовались локальные и дистанционные лоскуты на питающей ножке, как с рандомизированным, так и осевым типом кровоснабжения. В ряде клинических ситуаций предпочтение отдавалась свободным (реваскуляризуемым) лоскутам (19,41%), мобилизованным из отдаленных областей, не подвергшихся лучевому воздействию. Эти лоскуты включали как минимум два основных сосуда этой зоны — артерию и вену, обеспечивающих совместно замкнутую сосудистую систему достаточную для кровоснабжения тканей лоскута. Сосуды определялись достаточно стандартизированной топографией и соответствующими параметрами, позволяющими включить их в кровоток с использованием микрохирургической техники. Владение прецизионной техникой и соответствующее техническое обеспечение позволило нам реализовать бесспорное преимущество этих лоскутов, что особенно важно при пластическом закрытии дефектов, образовавшихся в результате объемных блоковых резекций. Наложение микрососудистых анастомозов между донорскими и реципиентными сосудами проводили под 7-8 кратным увеличением с использованием микроскопа «OPTON» сурджиленом 8-0.

Анестезиологическое пособие учитывало особенности пластических операций. В послеоперационном периоде все больные находились под динамическим наблюдением. Традиционно использовались средства, улучшающие реологию и поддерживающие микроциркуляцию. Проводилась сбалансированная инфузионно-трансфузионная и антибактериальная терапия. При необходимости использовались ингибиторы протеаз и гепарины длительного действия. Важнейшим компонентом послеоперационного ведения больных является осуществление контроля состояния лоскутов. Для его оценки состояния лоскутов и своевременной диагностики сосудистого блока анастомозов использовались следующие тесты: определение цвета кожных покровов и тургора тканей, капиллярный ответ на точечное прижатие тканей, кровотечение из тканей (при уколе или из соответствующих участков раны). В сомнительных случаях для диагностики тромбозов лоскутов применялся тепловизионный мониторинг с использованием хорошо зарекомендовавшего себя аппарата «AGEMA-400».

Иммунологическое обследование больных в послеоперационном периоде проводилось двукратно — на 2-3 и на 15-16 сутки. Выбор сроков обследования не случаен. Раннее начало исследования позволяет максимально быстро диагностировать и корригировать развивающиеся нарушения. Повторное обследование на 15-16 сутки наблюдения давало возможность оценить динамику показателей на госпитальном этапе, а при необходимости и проанализировать эффект лечения. При иммунологическом обследовании в периферической крови определяли общее количество лейкоцитов, лимфоцитов, нейтрофилов и моноцитов. Содержание субпопуляций лимфоцитов оценивали по методике иммунофенотипирования в модификации Сибириак С. В. с соавт., (1997) [4]. Для изучения функциональной активности нейтрофилов определяли лизосомальную активность, фагоцитарную функцию на модели поглощения частиц полистирольного латекса, кислородзависимый метаболизм с помощью спонтанного и индуцированного НСТ-теста, оценивался функциональный резерв клеток. Кроме того, определяли количество иммуноглобулинов классов А, М, G в сыворотке крови, циркулирующих иммунных комплексов, уровень белков комплемента (СН 50, С₁, С₂, С₃, С₄, С₅) и цитокинов (IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-8, IFN- γ , TNF- α , IL-10, РАИЛ).

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием лицензионного пакета прикладных статистических программ «Statistica for Windows» и SPSS -14. Данные обрабатывали методами вариационной статистики, для характеристики выборки использовались медиана, 10% и 90% процентиля. Учитывая то, что биологические показатели часто имеют распределение отличное от нормального, о достоверности различий показателей между группами судили по непараметрическим критериям Манна-Уитни (U-тест). В случаях множественных сравнений использовался критерий Краскела-Уоллиса. В случае связанных выборок применяли парный критерий Уилкоксона. Для описания качественных признаков использовался точный критерий Фишера. Различия считали значимыми при $p < 0,05$ [5]. Для оценки предикторной информативности иммунологических сдвигов и уменьшения объема исследования (редукция переменных) проводились факторный и дискриминантный анализы с последующим объединением в факторы ряда основных переменных, и расчетом нормированных коэффициентов канонической дискриминантной функции.

Результаты и обсуждение

Необходимость выполнения сложных микрохирургических операций, клинические осо-

бенности послеоперационного периода и онкологического статуса увеличивают риск развития послеоперационных осложнений, которые могут существенно ухудшить результаты лечения. В наших исследованиях у 31 больного (23, 84% случаев) нам приходилось сталкиваться с различными послеоперационными осложнениями, структура которых представлена в табл. 1. У некоторых больных развивались два и более осложнения.

У 2 больных были диагностированы случаи острого нарушения кровоснабжения лоскутов вследствие тромбоза микрососудистых анастомозов. При развитии тромбозов с целью восстановления пульсирующего кровотока в лоскутах выполняли тромбэктомии с реанастомозированием донорских и реципиентных сосудов. Однако в обоих случаях в дальнейшем развились тотальные некрозы с потерей лоскутов и формированием обширных изъязвов соответствующих анатомических областей. У 3 больных (2,3%) развились аррозийные кровотечения из каротидных сосудов шеи. Эти осложнения требовали экстренного оперативного вмешательства и не стали фатальными для пациентов. Этот показатель значительно ниже уровня аналогичных осложнений (8-10%), приводимых в доступной литературе. У 15 (11,53%) больных развились гнойно-воспалительные осложнения, являющиеся одной из основных причин неудачного лечения. В таких ситуациях проводилось активное хирургическое лечение, направленное на скорейшее очищение ран от нежизнеспособных тканей, создание условий для оттока раневого отделяемого и подавление жизнедеятельности раневой микрофлоры. В дальнейшем лечение таких больных затягивалось и приводило к ухудшению эстетического облика и функционального результата. Признаков почечной недостаточности и других реперфузионных осложнений не было выявлено ни у одного пациента.

Развитие осложнений протекало на фоне негативной динамики показателей иммунной системы. Сдвиги системы иммунитета у больных после проведения реконструктивных операций в области головы и шеи характеризовались развитием статистически значимого снижения количества лейкоцитов, относительной и абсолютной лимфоцитопенией. Выявлено достоверное уменьшение ряда показателей субпопуляций лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD8+, CD11b+ клеток). Изменения параметров гуморального звена являлись более разносторонними и характеризовались увеличением уровня Ig G, а также достоверным снижением уровня ЦИК и некоторых фракций комплемента (С₅). Достоверно увеличивалось абсолютное и относительное содержание нейтрофилов, снижалась их лизосомальная активность.

Помимо констатации выявленных иммунологических нарушений нас интересовала оценка степени их влияния на развитие послеоперационных осложнений. Для этого, а также для оценки предикторной информативности лабораторных сдвигов проводились факторный и дискриминантный анализы с последующим объединением в факторы ряда основных переменных, и расчетом коэффициентов канонической дискриминантной функции.

Анализ табл. 2. свидетельствует о том, что для характеристики группы больных с опухолями головы и шеи после восстановительных операций достаточно выполнить и проанализировать результаты исследования в объеме, указанном в таблице. Из 70 изученных переменных сформировано 8 основных факторов, анализ которых позволит оценить состояние системы иммунитета у этой группы больных. Эти данные позволят оптимизировать лабораторный этап обследования и отказаться от малоинформативных исследований.

Результаты табл. 3 демонстрируют, что каноническая корреляция во всех трех группах была достаточно высокой ($\max=1$), что свидетельствует о правильности предложенной статистической модели. Стопроцентный показатель исходных сгруппированных значений информирует о том, что выборка пациентов полностью соответствовала выбранной модели статистического исследования. Высокая чувствительность и специфичность теста (100%) позволяют эффективно использовать его при оценке результатов исследования.

Анализируя данные табл. 3 можно отметить, что в большей степени влияние на раз-

витие послеоперационных осложнений у больных с опухолями головы и шеи оказывает динамика ряда иммунологических показателей, преимущественно лимфоцитов, а также активность и интенсивность фагоцитоза нейтрофилов. Следует также подчеркнуть, что даже недостоверное снижение по отношению к параметрам здоровых доноров ряда субпопуляций лимфоцитов и некоторых показателей (CD10+, CD16+, CD20+, CD25+, CD56+, интенсивность фагоцитоза нейтрофилов и др.) вносит существенный негативный вклад в развитие послеоперационных осложнений. В тоже время следует отметить несущественное влияние таких показателей, как абсолютное количество лимфоцитов и относительное содержание CD3+ (%) клеток, несмотря на статистически значимую разницу с контрольной группой.

Итак, у больных с опухолями головы и шеи после восстановительного хирургического лечения в 23, 8% случаев развиваются послеоперационные осложнения. Среди них выделяются частотой встречаемости и тяжестью своего течения гнойно-септические осложнения и тромбозы микрососудистых анастомозов с последующим развитием некрозов лоскутов. Результаты дискриминантного анализа доказывают, что важнейшим патогенетическим механизмом этих процессов является структурно-функциональная недостаточность иммунной системы. Результаты статистической обработки результатов позволяют оптимизировать объем исследования и обосновывают необходимость раннего назначения эффективных препаратов иммуноориентированной терапии и включения ее в состав комплексной терапии больных с опухолями головы и шеи.

Таблица 1. Виды послеоперационных осложнений у больных с опухолями головы и шеи после реконструктивных операций

Виды осложнений	Кровотечения	Тромбозы лоскутов, некрозы	Нагноение раны	Некрозы лоскутов	Всего
Количество	3	2	20	13	38

Таблица 2. Сгруппированные факторы для оценки состояния больных с опухолями головы и шеи на 2-3 сутки послеоперационного периода

Факторы	Сгруппированные показатели
1.	CD4+, CD3+, CD8+ (%),
2.	Индукционный НСТ – тест, индекс, усл. ед.; индукционный НСТ – тест, активность (%)
3.	Интенсивность фагоцитоза, усл. ед.; фагоцитарное число, усл. ед.
4.	Нейтрофилы (%); лимфоциты (%)
5.	Функциональный резерв, спонтанный НСТ – тест, индекс, усл. ед.; спонтанный НСТ – тест, активность (%);
6.	CD56 + (%)
7.	Моноциты (%), лизосомальная активность нейтрофилов
8.	CD10 +, CD4/8 +, CD11 + (%), возраст, HLA-DR+ (%)

Примечание. * – в таблице 2 в составе каждого фактора первым указаны показатели, имеющие наибольшую значимость.

Таблица 3. Коэффициенты канонической дискриминантной функции и степень их влияния на развитие осложнений у больных с опухолями головы и шеи

Параметры	Показатели			
	P	осложнения	нагноение раны	некроз лоскута
Медиана возраста	55,4	0,844	-0,706	-0,395
Лейкоциты $\times 10^9/\text{л}$	P=0,02	-1,963	0,914	-1,344
Лимфоциты %	P=0,01	-3,034	0,805	-4,072
Лимфоциты $\times 10^9/\text{л}$	P=0,01	0,872	1,705	0,111
CD3+ (%)	P= 0,003	1,683	5,895	-0,055
CD4 + (%)	P=0,001	-1,366	-2,285	-3,919
CD8 + (%)	P=0,05	-0,204	0,170	-0,210
CD4/8	P=0,56	-1,571	1,962	-1,398
CD10 + (%)	P=0,48	-4,599	-1,948	-2,665
CD11b + (%)	P=0,04	1,951	-3,152	2,500
CD16 + (%)	P=0,29	-0,976	0,148	-1,819
CD20 + (%)	P=0,81	-0,169	-1,465	-2,597
CD25 + (%)	P=0,41	-3,311	3,877	-0,186
CD34 + (%)	P=0,02	3,461	-2,353	2,427
CD56 + (%)	P=0,37	0,615	-2,067	-4,693
HLA-DR + (%)	P=0,54	-0,216	-1,806	2,660
CD95 + (%)	P=0,10	4,119	-2,504	5,352
Ig M	P=0,38	2,938	-1,369	1,687
Ig G	P=0,04	2,888	-0,165	3,266
ЦИК усл. ед	P=0,006	-0,761	0,430	- 1,032
Нейтрофилы (%)	P=0,003	-1,664	2,731	-1,499
Нейтрофилы	P=0,04	1,003	-3,451	0,818
Актив. фагоцитоза (%)	P=0,52	4,107	2,420	-4,975
Интен. фагоцитоза, у. е.	P=0,61	-9,412	-3,057	3,077
Фагоцитарное число, у. е.	P=0,74	4,203	0,850	-1,542
Лиз. активность, усл. ед.	P=0,05	-1,715	1,412	0,859
Сп. НСТ – тест, акт. (%)	P=0,15	3,275	-1,592	2,384
Сп. НСТ – тест, инд. у. е.	P=0,7	-1,108	0,979	-2,460
Инд. НСТ – тест, акт (%)	P=0,12	0,080	-1,499	2,345
Функ. резерв, ус. ед.	P=0,80	-0,728	1,988	-0,226
Моноциты (%)	P=0,02	0,247	0,314	-0,207
Моноциты	P=0,06	0,407	0,123	-1,307
Каноническая корреляция		0,984	0,937	0,961
Исх. сгруппированные наблюдения		100%	100%	100%

Примечание. * в таблице 3. P рассчитывалась на 2-3 сутки наблюдения по отношению к аналогичным показателям здоровых доноров, использовался критерий Манна-Уитни. В столбцах 3, 4 и 5 приведены нормированные коэффициенты канонической дискриминантной функции, соответствующие каждому показателю. Отрицательные значения коэффициентов означают стимулирующее влияние на развитие осложнений.

Литература

1. Вавилов В. Н., Баскаев Ч. Ю., Калакуцкий Н. В. Частота и причины осложн. у больных при лица обширных изъязв на голове и шее лоскутами с осевым кровоснабжением. *Анналы пласт., эстет. и реконст. хирург* 998; 3: 46-7.
2. Миланов Н. О., Шилов Б. Л. *Пластическая хирургия лучевых повреждений*. М.: «АИР-АРТ»; 1996.
3. Пачес А. И. *Опухоли головы и шеи*. М: Медицина; 2000.
4. Сибиряк С. В., Юсупова Р. Ш., Курчатова Н.Н. Иммунофенотипирование лимфоцитов в клинической практике: Краткое методическое руководство. Уфа, 1997.
5. Стенгон Гланц *Медико-биолог. стат-ка*. М: Пр.; 1999.
6. Федяев И. М., Байриков И. М., Белова Л. П., Шувалова Т. В. *Злокачественные опухоли челюстно-лицевой области*. М: Медицинская книга; 2000.
7. Iriarte-Ortabe J. L., Lejoste P., Reyckler H. The role of microsurg. in the reconstr. of loss of substance of soft tissue in the maxillofacial region. *Acta Stom. Belg.* 1995; 92 (1): 17-29.
8. Jones N. F., Johnson J.T., Sheastak K.S. Microsurgical reconstruction of head and neck: interdisciplinary collaboration between head and neck surgeon and plastic surgeon in 305 cases. *Ann. Plast. Surg.* 1996; 36 (1): 37-43.