

На правах рукописи

Утиашвили Натэла Иосифовна

**ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ИНЪЕКЦИЙ
ПРЕПАРАТА БОТУЛОТОКСИНА ТИПА А В ПРОФИЛАКТИКЕ
ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ СЛЮННЫХ СВИЩЕЙ**

14.01.14 – Стоматология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Москва - 2021

Работа выполнена в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Московской Области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского».

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Сипкин Александр Михайлович

Научный консультант:

кандидат медицинских наук

Мисиков Виктор Казбекович

Официальные оппоненты:

Иорданишвили Андрей Константинович – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, кафедра челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии, профессор кафедры

Козлова Марина Владленовна - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, кафедра стоматологии, заведующая кафедрой

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Защита состоится «20» мая 2021 г. в 13.00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.07 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский б-р, 37/1 и на сайте организации www.sechenov.ru.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2021г.

Ученый секретарь диссертационного совета
кандидат медицинских наук, доцент



Дикопова Наталья Жоржевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Лицо не только своеобразное произведение искусства, это невероятно тонко продуманный "инструмент". Инструмент, который помогает общаться, формирует первое впечатление у собеседника, является главным критерием оценки красоты и самооценки. Именно поэтому любые патологии челюстно-лицевой области, их хирургическое лечение, возможные последствия и осложнения оперативных вмешательств тяжело переносятся пациентами на психоэмоциональном уровне.

До 5% процентов всей стоматологической патологии приходится на заболевания слюнных желез (А. К. Иорданишвили, 2014). Согласно одной из множества классификаций различают: сиалодениты, сиалозы, сиалолитиаз, сиалоаденопатии, кисты, врождённые пороки развития, травматические повреждения, опухоли слюнных желез.

На опухоли слюнных желёз приходится от 3 до 5 % всех новообразований челюстно-лицевой области (А. К. Иорданишвили, В. В. Лобейко, 2014). Как известно, новообразования слюнных желез являются одними из самых сложных в челюстно-лицевой хирургии для диагностики и лечения. По данным А. А. Тимофеева, 2012, среди всех слюнных желез опухоли околоушной железы составляют 92,0 %, поднижнечелюстной – 6,5 %, подъязычной – 0,5 %, а малых слюнных желез – 1,0 %. В 94% случаев это доброкачественные опухоли. Лечение этих опухолей сводится к их хирургическому удалению. Объёмы операции зависят от локализации и характера новообразования. Так, например, при новообразованиях подчелюстной слюнной железы, всегда проводится экстирпация последней без или с забором окружающей ткани. При локализации процесса в околоушной слюнной железе, объёмы вмешательства могут колебаться от удаления новообразования до паротидэктомии. При сохранении части железистой ткани существует риск возникновения послеоперационного слюнного свища или сиалоцеле. Согласно статистическим данным, они образуются в 39 % случаев после субтотальных резекций околоушных слюнных желез (R. L. Witt R. L., 2009). Обычно хирурги, не дожидаясь их появления, предпринимают следующие меры по профилактике в ближайшем послеоперационном

периоде: тугие бинтования, назначение антихолинэргических средств. С возникшими свищами борются путём введения склерозантов (70% спирт, 5% раствор йода) в послеоперационную область. Не смотря на небольшую частоту образований свищей и существующие методики профилактики, все эти меры тяжело переносятся пациентами. Большинство из них жалуются на бессонницу из-за сильно тугих повязок, на учащённое сердцебиение (из-за приёма атропина), болезненные ощущения при введении склерозантов. Кроме того, лицам с сопутствующей патологией не рекомендован, а иногда и противопоказан приём холинолитиков, что удлиняет сроки наложения на послеоперационную область давящих повязок и, как следствие, время пребывания в стационаре.

Есть работы отечественных и зарубежных авторов (J. Venson, 2007; А. Р. Артеменко, 2009), где отмечено успешное применение ботулотоксина типа А при лечении гиперсаливации различного генеза (боковой амиотрофический склероз, болезнь Паркинсона, при различных нарушениях глотательного рефлекса), хронических слюнных свищей различной этиологии (Michael Williams, 2015). Гипотеза о том, что локальные инъекции ботулотоксина А могут использоваться для снижения саливации, изучается с конца 1990-х годов. Терапевтический эффект основан на подавляющем действии токсина на холинэргические рецепторы клеток слюнных желез. Так как секреция жидкости стимулируется активацией этих рецепторов, инъекции ботулотоксина А снижают саливацию желез. В 1999 году Стэффери с коллегами впервые предложили использовать ботулинотерапию слюнных свищей после неудачных результатов консервативного лечения. Исследования подтвердили эффективность и безопасность ботулинотерапии в лечении слюнных свищей. Ткань железы чрезкожно инъецировалась в суммарной дозе от 10 до 20 Ед БОТОХ (Allergan) в два-три подхода. Всё это выполнялось в амбулаторных условиях с минимальным дискомфортом для пациента. Местная блокада холинэргических рецепторов, достигаемый введением ботулотоксина типа А, помогала избегать общих побочных эффектов антихолинэргических препаратов. Снижение секреции слюны вело к временной остановке саливации, а в последующем к атрофии железы и к закрытию свищевого хода.

Опираясь на всё вышеизложенное, можно сделать вывод о том, что послеоперационные осложнения в челюстно-лицевой области, в виде слюнных свищей и сиалоцеле, часто встречаются в практике хирурга. Проблемы послеоперационного ведения таких пациентов являются актуальными до настоящего времени, а их решение заключается в разработке более эффективных схем борьбы с ними.

Степень разработанности темы исследования

Разработкой методик по лечению заболеваний слюнных желез занимается огромное количество учёных по всему миру (Афанасьев В. В., Иорданишвили А. К., Ластовка А. С., Иванов С.Ю., Тимофеев А.А., Cavanaugh K., Ellies M.), но до сих пор исследователи не пришли к единому мнению по поводу профилактики слюнных свищей, возникающих после операции субтотальная резекция околоушной слюнной железы. По лечению пациентов со слюнными свищами с применением ботулотоксина типа А встречаются единичные исследования в зарубежной литературе (Ellies M., et al. 2003; Gok, G., et al. 2013; Blythe J. N. S. J. et al. 2016). Оценкой влияния ботулотоксина типа А на функциональную способность слюнных желез занимались многие ученые неврологи при лечении гиперсаливации различного генеза (Bothwell JE. et al. 2006; Dogu O, et al. 2004; Lipp A, et al. 2003). Скудность литературных данных и отсутствие объёмных исследований влияния ботулотоксина типа А на функциональную способность слюнной железы диктовали необходимость проведения научной работы по определению эффективности нового метода профилактики послеоперационных слюнных свищей.

Цель исследования

Повышение эффективности и качества профилактики послеоперационных свищей околоушных слюнных желез и сиалоцеле.

Задачи исследования

1. Изучить влияние ботулотоксина типа А на саливацию околоушных слюнных желез по данным сиалометрии.
2. Определить оптимальные сроки введения препарата ботулотоксина типа А для инъекций в околоушную слюнную железу.

3. Изучить влияние ботулотоксина на состояние послеоперационной области
4. Разработать алгоритм применения ботулотоксина типа А в профилактике и лечении послеоперационных слюнных свищей и сиалоцеле.

Научная новизна

Изучено влияние ботулотоксина типа А на саливацию околоушных слюнных желез у пациентов с новообразованиями слюнных желез.

Определены оптимальные сроки внутрижелезистого введения препарата ботулотоксина типа А для профилактики послеоперационных слюнных свищей и сиалоцеле.

Впервые изучено влияние ботулотоксина типа А на состояние послеоперационной раны пациентов после субтотальной резекции околоушной слюнной железы.

Разработан алгоритм профилактики образования слюнных свищей после хирургического вмешательства на околоушных слюнных железах с помощью предоперационных инъекций препарата ботулотоксина типа А.

Внедрена в клиническую практику методика профилактики послеоперационных слюнных свищей после хирургического лечения новообразований околоушных слюнных желез с помощью инъекций препарата ботулотоксина типа А.

Теоретическая и практическая значимость

Разработанный алгоритм ведения пациентов с новообразованиями околоушных слюнных желез позволил снизить процент послеоперационных осложнений в виде слюнных свищей.

Внедрение в научную и клиническую практику методики профилактики послеоперационных осложнений после хирургического лечения околоушных слюнных желез с применением инъекций препарата ботулотоксина типа А позволило сократить срок пребывания пациентов в стационаре на 3 койко-дня.

Сформулированы показания к проведению инъекций ботулотоксина типа А в профилактике послеоперационных сиалоцеле и слюнных свищей околоушных слюнных желез.

Материалы, полученные в ходе исследований, могут быть использованы для образовательного процесса на стоматологическом факультете и в системе непрерывного медицинского образования врачей-стоматологов, челюстно-лицевых хирургов.

Методология и методы исследования

Диссертация выполнена в соответствии с принципами и правилами доказательной медицины. Использованы клинические, морфометрические функциональные (сиалометрия, экспресс-диагностика содержимого раны) и статистические методы исследования с проведением проверки групп на нормальность распределения с помощью критерия Шапиро-Уилка, сравнительного анализа с помощью критерия Манна-Уитни, анализа динамических изменений с помощью дисперсионного анализа Фридмана с поправкой Бонферрони. Сравнение групп по полу проводили с помощью критерия Хи-квадрат. Сравнение частоты развития свищей в послеоперационном периоде - с помощью точного критерия Фишера и построением двусторонних 95% доверительных интервалов по методу Wilson без поправки на непрерывность. Объектом изучения были 100 пациентов в возрасте от 20 до 70 лет с новообразованиями околоушных слюнных желез. Предмет исследования – лечение пациентов с новообразованиями околоушных слюнных желез, ранняя послеоперационная реабилитация.

Основные положения, выносимые на защиту

Применение предоперационных внутрижелезистых инъекций препарата ботулотоксина типа А позволяет избирательно воздействовать на слюнную железу, вызывая снижение её саливаторной функции, что является благоприятным условием для профилактики образования послеоперационных слюнных свищей.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в клиническую практику в отделение челюстно-лицевой хирургии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского.

Материалы используются в учебном процессе при обучении ординаторов и аспирантов и внедрены в ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского.

Степень достоверности

Степень достоверности определяется достаточным количеством пациентов группы исследования (100 человек) с новообразованиями околоушных слюнных желез, адекватными и современными методами исследования и статистической обработкой данных. Добровольное участие пациентов в исследовании подтверждалось их письменным согласием. Статистическую обработку результатов проводили проводилась в программе IBM SPSS Statistics v.25 (IBM corp., USA).

Апробация работы

Материалы диссертации доложены, обсуждены и одобрены на XXI Международной конференции челюстно-лицевых хирургов и стоматологов "Новые технологии в стоматологии", Санкт-Петербург (СЗГМУ) 11-13 мая 2016г.; на XXIII Международном конгрессе Европейской Ассоциации черепно-челюстно-лицевых хирургов (EACMFS), Лондон (Великобритания) 13-16 сентября 2016г.; на международной конференции TOXINS 2017: Basic Science and Clinical Aspects of Botulinum and Other Neurotoxins, Барселона (Испания) 18-21 января 2017г.; на совместной научной конференции сотрудников отделения челюстно-лицевой хирургии ГБУЗ МО МОНИКИ, кафедры челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии ГБУЗ МО МОНИКИ 28 октября 2016; на XXIV Международном конгрессе Европейской Ассоциации черепно-челюстно-лицевых хирургов (EACMFS), Мюнхен (Германия) 18-21 сентября 2018г.; на IX Ксефоруме, Стамбул (Турция) 27-30 сентября 2018г.; на III межвузовской научно-практической конференции с международным участием "Актуальные вопросы стоматологии" Москва (Россия), 24 октября 2018г; на I Международной конференции молодых ученых-стоматологов Москва (Россия), 03 марта 2020 г.; на Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Применение высоких инновационных технологий в профилактической медицине», г. Аниджан (Узбекистан), 22-12 июня 2020; на VIII Международном междисциплинарном конгрессе по заболеваниям органов головы и шеи, Москва (Россия), 28-31 мая 2020.

Апробация диссертации проведена на заседании хирургической секции ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского» 5 февраля 2019 года.

Личный вклад автора

Автор самостоятельно и в полном объёме провёл анализ литературных данных по теме исследования, проспективный анализ историй болезни, клиническое обследование пациентов и анализ результатов лечения (100 пациентов с доброкачественными новообразованиями околоушных слюнных желез). Личный вклад автора так же состоит в самостоятельном выполнении следующих этапов работы: проведение сиалометрии, внутривенных инъекций препарата ботулотоксина типа А под контролем УЗИ, ассистенция и самостоятельное выполнение операции субтотальная резекция околоушной слюнной железы, курирование пациентов в послеоперационном периоде, сбор и анализ полученных данных, систематизация и интерпретация данных, полученных в процессе проведения исследования, статистическая обработка полученных результатов, подготовка публикации и докладов по теме исследования.

Публикации

Основные результаты диссертационного исследования опубликованы в 5 работах, из которых 2 входят в перечень рецензируемых научных журналов и изданий, определённых ВАК РФ.

Получен патент "Способ хирургического лечения опухоли околоушной слюнной железы" RU 2618165 С1 от 02.05.2017г.

Объём и структура работы

Диссертация изложена на 100 страницах машинописного текста и состоит из введения, глав: "Обзор литературы", "Материалы и методы исследования", "Результаты исследования", - заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы и приложений.

Список литературы содержит 105 источников, из которых 55 на русском, 50 на иностранных языках. Работа содержит 35 рисунков, включая фотографии, графики, диаграммы, 7 таблиц.

Соответствие диссертации паспорту научных специальностей

Научное положение диссертации соответствует шифрам и формулам специальности: 14.01.14 – Стоматология. Результаты проведенного исследования соответствуют пункту 3 области исследования паспорта специальности «Стоматология».

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Для решения цели и задач исследования было обследовано 100 человек с новообразованиями околоушных слюнных желез, в возрасте от 20 до 70 лет, из них 56 женщин и 44 мужчины (Таблица 1).

Таблица 1 – Сводные демографические данные пациентов, прооперированных с 2017 по 2019 гг.

ПОЛ		ВОЗРАСТ (В ГОДАХ)					ВСЕГО
		20-30	30-40	40-50	50-60	60-70	
Мужской		5(5%)	9(9%)	17(17%)	8(8%)	5(5%)	44(44%)
Женский		11(11%)	13(13%)	16(16%)	12(12%)	4(4%)	56(56%)
ИТОГО	абс.	16	22	33	20	9	100
		16%	22%	33%	20%	9,0%	100%

Все пациенты были разделены на 2 группы методом случайного выбора лотерейным способом. В контрольную группу (I) были включены 50 пациентов с новообразованиями околоушных слюнных желез, которым не проводились инъекции препарата ботулотоксина типа А в паренхиму железы на предоперационном этапе. Основную группу (II) составили 50 пациентов с новообразованиями околоушных слюнных желез, которым проводились предоперационные инъекции препарата ботулотоксина типа А в железистую ткань, окружающую новообразование.

Критерий включения – пациенты, которым планируется проведение операции «Субтотальная резекция околоушной слюнной железы».

Критерии исключения:

- наличие сопутствующего соматического заболевания в некомпенсированной форме;
- злокачественное новообразование околоушной слюнной железы;
- рецидив опухоли околоушной слюнной железы;
- опухолеподобное поражение околоушной слюнной железы.

Использование таких критериев позволило исключить из анализа группу пациентов, которым проведены операции в объёме удаления новообразования околоушной слюнной железы, резекции глоточного отростка и паротидэктомии.

Отбор пациентов в исследование осуществлялся посредством следующих методов:

- клинические (сбор анамнеза, жалоб, осмотр);
- инструментальные (ультразвуковая диагностика, МРТ);
- лабораторные (цитологическое исследование пунктата новообразования).

Пациентам основной (II) группы планировалось проведение инъекций ботулотоксина типа А. Мы использовали ультразвуковую поддержку для более точного выполнения инъекций (Рисунок 1).



Рисунок 1. Инъекция препарата ботулотоксина типа А в околоушную слюнную железу под ультразвуковым контролем

Для более равномерного распределения препарата проводилось не менее 10 уколов. При выборе дозировки за основу бралось постановление Международного консенсуса по применению ботулинотерапии слюнотечения у взрослых и детей (Reddihough D. ,2010), согласно которому дозировка препарата для инъекции в околоушную слюнную железу составляла 50 ЕД. Для первичной оценки эффективности БТА в данной группе проводилась диагностика функционального состояния слюнных желез до и после инъекции с помощью сиалометрии по методу Раткиной Н. Н. (Рисунок 2).

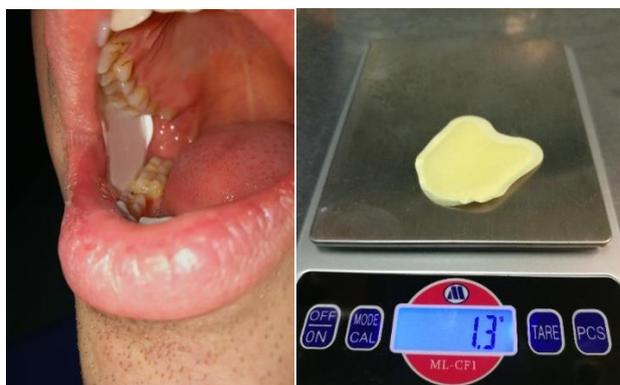


Рисунок 2. Сиалометрия по методу Раткиной Н.Н. (2012)

Сиалометрия проводилась до инъекции препарата в железу, а затем на 3-е, 7-е и 14-е сутки после введения. Для получения достоверных результатов мы проводили данное исследование всем пациентам в одно и то же время суток, натощак. Полученные данные вносились в таблицу, анализировались и служили основой для определения сроков введения препарата ботулотоксина типа А.

Не ранее чем на 14-е сутки после инъекции проводилась операция “Субтотальная резекция околоушной слюнной железы с выделением ветвей лицевого нерва”.

После хирургического лечения пациентам обеих групп ежедневно проводились перевязки послеоперационной области. Для определения эффективности инъекций препарата ботулотоксина типа А необходимо было оценить количество отделяемого из послеоперационной раны. Для наибольшей достоверности исследования все перевязки проводились в 08:00 натощак. После снятия повязки проводилась антисептическая обработка линии швов. Затем из раны отдавливалось

скопившееся за сутки содержимое, которое собиралось в мерную часть шприца «Луер» объёмом 20 мл. Латексный выпускник, установленный в рану во время операции, удалялся на 1-е сутки после операции, в целях профилактики формирования наружного слюнного свища. Замер количества, отделяемого из послеоперационной раны, проводился на 1, 3, 5 и 7-е сутки после операции.

Для определения содержания слюны в раневом отделяемом у пациентов после субтотальной резекции околоушной слюнной железы, мы использовали экспресс-диагностику с помощью тест-кассет SERATEC α -Amylase Test. SERATEC α -Amylase Test — хроматографический иммунотест для быстрого обнаружения следов слюны человека. Благодаря своей чувствительности и специфичности, данный способ позволяет обнаружить следы слюны в раневой жидкости. Данный тест проводился на 1, 3, 5 и 7-е сутки после операции после определения количества раневого отделяемого методом, описанным выше.

Общие принципы послеоперационного ведения пациентов не отличались в обеих группах. По показаниям в зависимости от степени травматичности, объёма операции и степени послеоперационного риска осложнений назначалась медикаментозная терапия. Ежедневно пациентам проводились перевязки. Латексный выпускник удалялся из раны на первые сутки после операции. На данную область накладывалась давящая бинтовая повязка, которая сменялась каждый день в течение 3-7 суток и более при наличии показаний.

Критериями оценки эффективности предложенного нами метода профилактики являлись следующие:

I. Объективные:

- 1) показатели сиалометрии у пациентов основной группы до и после инъекций на 3, 7 и 14 сутки;
- 2) количество отделяемого из послеоперационной раны на 3, 5 и 7-е сутки после операции в обеих группах;
- 3) наличие слюны в послеоперационном раневом отделяемом 3, 5 и 7-е сутки после операции в обеих группах.

II. Субъективный:

1) длительность наложения пациентам давящую на послеоперационную область повязок.

Критериями качества нашего исследования являлись:

- снижение саливации у пациентов основной группы после инъекций препарата ботулотоксина типа А;
- отсутствие отделяемого из послеоперационной раны на 5-е сутки после операции у пациентов основной группы;
- отсутствие слюны в раневом отделяемом у пациентов основной группы;
- отсутствие необходимости в наложении давящей на послеоперационную область повязки на 5-е сутки после операции.

Полученные данные исследования были обработаны в программе IBM SPSS Statistics v.25 (IBM corp., USA) с помощью статистических критериев Шапиро-Уилка, Манна-Уитни, Хи-квадрат, Фишера, дисперсионного анализа Фридмана, построения доверительных интервалов по методу Уилсона. А также приведена описательная статистика для количественных переменных с помощью расчёта медиан и квартилей. Для графического представления исходной информации использовались средства пакета Microsoft Office Excel.

Результаты собственных исследований и их обсуждение

Настоящее исследование является первым в изучении эффективности применения внутривенных инъекций препарата ботулотоксина типа А в профилактике послеоперационных слюнных свищей.

Для того чтобы изучить влияние препарата ботулотоксина типа А на саливаторную способность околоушных слюнных желез, нами была выполнена сиалометрия методом Раткиной Н.Н. до и после инъекций препарата ботулотоксина типа А и оценена разница полученных показателей. Так как введение препарата выполнялось только в основной группе (II), вышеуказанное исследование проводилось только в данной выборке пациентов в следующие сроки: до инъекции и после на 3-е, 7-е и 14-е сутки.

Первым этапом мы изучили сливаторную функцию железы до инъекции препарата «Ксеомин». Согласно полученным показателям, значения колебались в пределах 0,5-1,5г/5мин, это свидетельствовало о нормальной функции железы, пораженной доброкачественным опухолевым процессом (Рисунок 3).

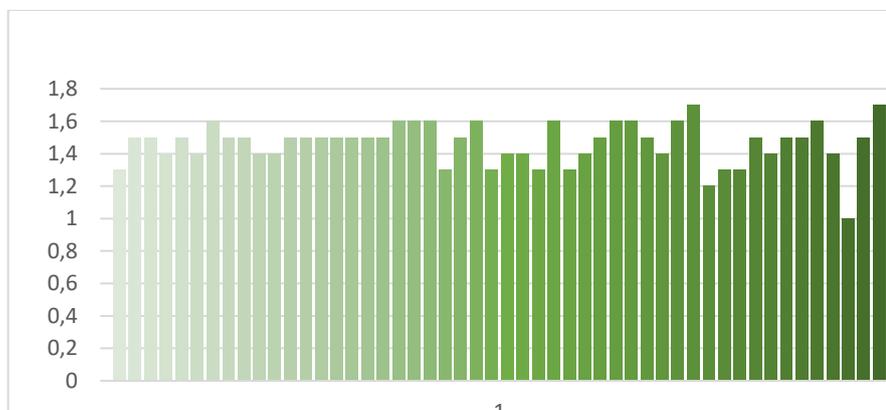


Рисунок 3. Показатели сиалометрии у пациентов до инъекции БТА

Вторым этапом мы проводили сиалометрию на 3-е сутки после инъекции препарата. Согласно полученным показателям, отмечалась тенденция к снижению саливации до нижней границы нормы (Рисунок 4).

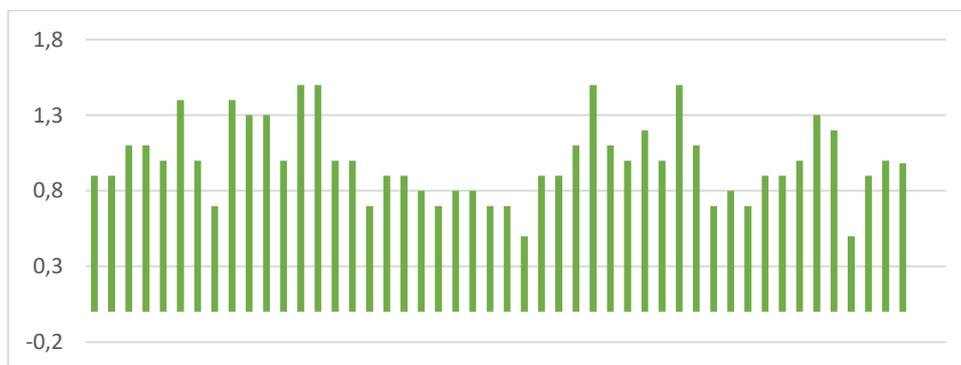


Рисунок 4. Показатели сиалометрии на 3-е сутки после инъекции БТА

Данные сиалометрии на 14-е сутки после внутривенной инъекции препарата ботулотоксина типа А указывали на максимальное снижение показателей саливации (Рисунок 5).

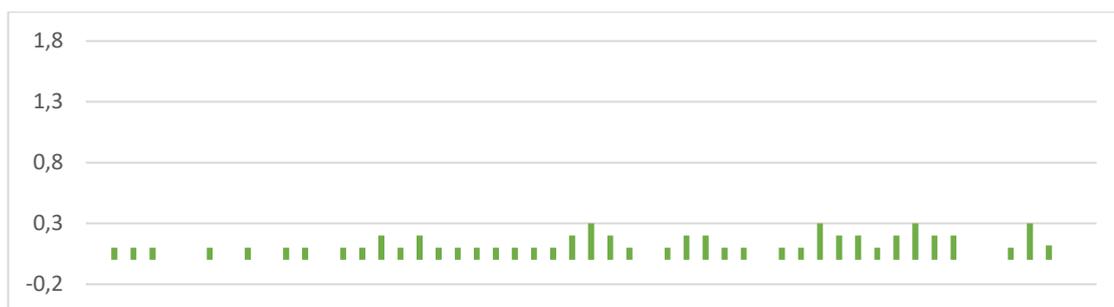


Рисунок 5. Показатели сиалометрии на 14-е сутки после инъекции БТА

По результатам данного исследования видно, что уже на 3-е сутки после инъекции препарата ботулотоксина типа А отмечалось снижение сливаторной функции интересующей железы у всех пациентов. Была отмечена тенденция к уменьшению саливации на 7-е сутки у всех исследуемых больных. Максимальное снижение показателей саливации зафиксировано на 14-е сутки после инъекции (Рисунок 6).

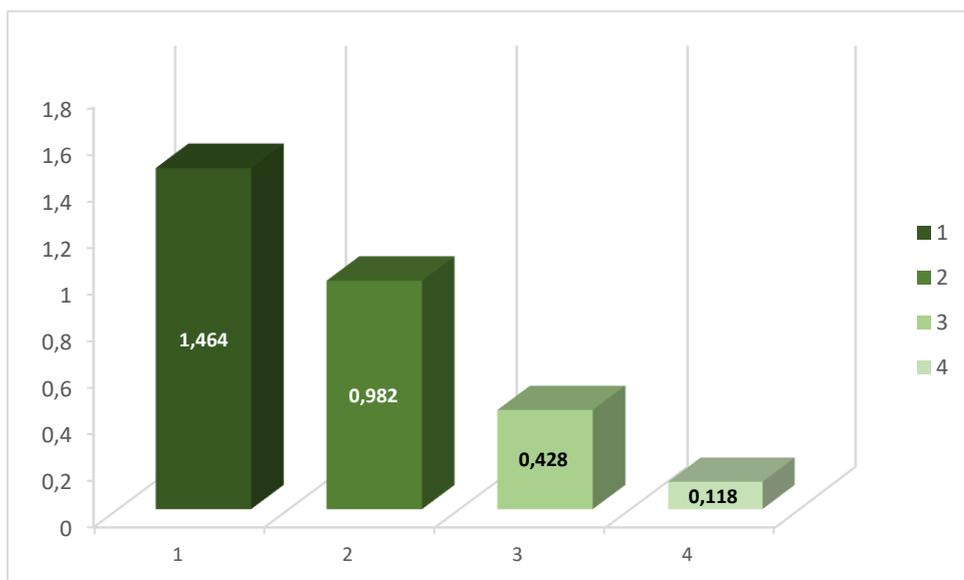


Рисунок 6. Динамика показателей сиалометрии. 1 - до инъекции; 2-на 3 сутки после инъекции; 3 – на 7 сутки после инъекции; 4 – на 14-е сутки после инъекции

Учитывая, что максимальное снижение саливации зафиксировано на 14-е сутки после инъекции, то для получения оптимального результата оперативное лечение должно проводиться не ранее достижения данного срока.

После проведения операции «Субтотальная резекция околоушной слюнной железы» необходимо было решить третью задачу нашего исследования - изучить

влияние ботулотоксина на состояние послеоперационной области. Для этого всем пациентам контрольной и основной групп в послеоперационном периоде в ходе ежедневных перевязок определялось количество и характер отделяемого из раны. Результаты, полученные на 1, 3, 5, 7-е сутки вносились в сводную таблицу для последующего статистического анализа. Для наибольшей достоверности исследования перевязки всегда проводились в одно и то же время суток, натошак.

Показатели, полученные на всех сроках, были распределены на медианы и квартили, определён интерквартильный диапазон (Таблица 2, рисунок 7). Имеющиеся различия между группами статистически значимы на всех сроках – на 1, 3, 5 и 7 сутках.

Таблица 2 – Апостериорные попарные сравнения (post-hoc анализ) количества отделяемого в послеоперационном периоде в 1 и 2 группах.

В таблице приведены значения p с поправкой Бонферрони

	1 сутки	3 сутки	5 сутки	7 сутки
Группа 1				
1 сутки	/	0,001	<0,001	<0,001
3 сутки	0,001	/	<0,001	<0,001
5 сутки	<0,001	<0,001	/	0,575
7 сутки	<0,001	<0,001	0,575	/
Группа 2				
1 сутки	/	<0,001	<0,001	<0,001
3 сутки	<0,001	/	0,449	0,317
5 сутки	<0,001	0,449	/	1,000
7 сутки	<0,001	0,317	1,000	/

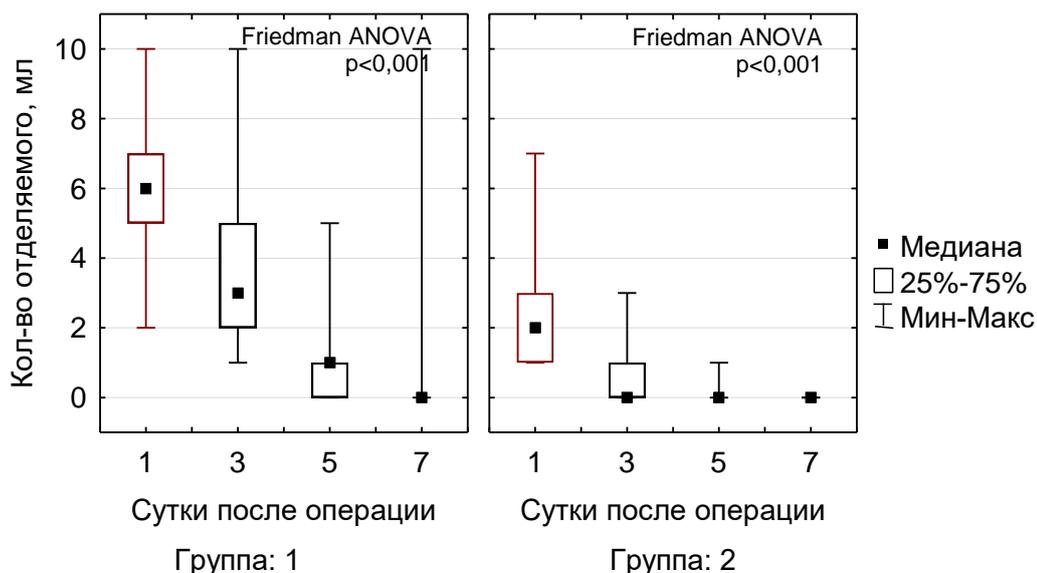


Рисунок 7. Распределение количества, отделяемого из раны по результатам 1, 3, 5 и 7 суток после введения. На графике приведены медианы, интерквартильный диапазон и размах данных. Различия между группами статистически значимы на всех сроках – на 1, 3, 5 и 7 сутках

Также мы сравнили частоты наличия слюны в послеоперационном раневом отделяемом на всех сроках. Исходя из расчётов видно, что в первой группе существует вероятность формирования слюнного свища в 9,8-30,8% случаев, в то время как во второй (основной) группе, данный диапазон составил 0-7,1% (табл. 3). Что подтвердило эффективность предоперационных инъекций ботулотоксина типа А.

Таблица 3 – Сравнение частот наличия слюны в отделяемом из послеоперационной раны на 1, 3, 5 и 7 сутках

	Группа 1, N=50		Группа 2, N=50		Значение p*
	n	% (ДИ)	n	% (ДИ)	
1 сутки	50	100 (92,9-100) %	33	66(52,2-77,6) %	<0,001
3 сутки	50	100(92,9-100) %	2	4(1,1-13,5) %	<0,001
5 сутки	34	68 (54,2-79,2) %	0	0 (0-7,1) %	<0,001
7 сутки	9	8 (9,8-30,8) %	0	0 (0-7,1) %	0,003

* Сравнение частот наличия слюны в послеоперационной ране в группах 1 и 2, точный критерий Фишера

Клинический пример предоперационной внутрижелезистой инъекции препарата ботулотоксина типа А

Пациентка М., 21 год, 22.03.2015 обратилась в клинико-диагностическое отделение ГБУЗ МО МОНИКИ с жалобами на наличие безболезненного новообразования в левой околоушной области. Вышеуказанные жалобы беспокоили пациентку в течение 5 лет. При осмотре: конфигурация лица изменена за счёт наличия новообразования в околоушно-жевательной области слева. Кожа данной области в цвете не изменена. Пальпаторно определяется округлое безболезненное, тугоподвижное, новообразование в левой околоушной области под мочкой уха. При массаже левой околоушной слюнной железы из устья левого Стеннонового протока выделяется прозрачная слюна. Регионарные лимфатические узлы не увеличены. По УЗИ определялось гипоэхогенное образование в толще околоушной слюнной железы. После аспирационной биопсии и последующего цитологического исследования пунктата, был поставлен клинический диагноз – Плеоморфная аденома левой околоушной слюнной железы. Пациентка была клинико-лабораторно обследована в плане предоперационной подготовки, противопоказаний к проведению оперативного лечения не было. Пациентка проинформирована о предстоящей внутрижелезистой инъекции, хирургическом вмешательстве, об объёме и сути планируемого метода б7 лечения, профилактических мероприятиях, возможных осложнениях и последствиях. После чего было оформлено и подписано "Информированное согласие пациента" и бланк "Информации для пациента". Планировалось выполнение инъекции в условиях кабинета амбулаторного приёма в КДЦ МОНИКИ. Было проведено УЗИ, визуализировано новообразование (рис. 8).

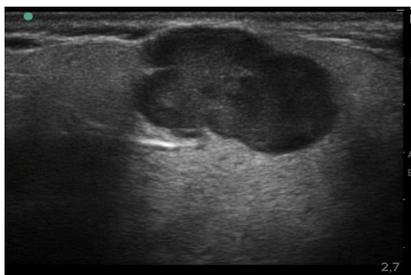


Рисунок 8. Новообразование околоушной слюнной железы.

Затем в окружающую паренхиму железы, под контролем УЗИ, введены 50 ЕД препарата «Ксеомин» (рис. 9).

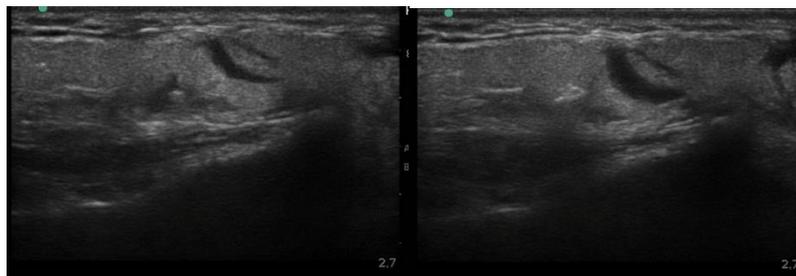


Рисунок 9. Инфильтрация препарата «Ксеомин» в паренхиме железы.

После инъекции пациентка жалоб не предъявляла. Явлений пареза мимической, слабости жевательной мускулатуры не было. Через 14 дней, пациентка госпитализирована в отделение челюстнолицевой хирургии МОНКИ, где было проведено оперативное вмешательство Сегментарная резекция левой околоушной слюнной железы (рис. 10).

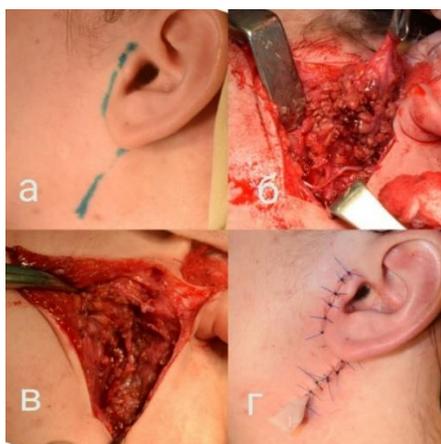


Рисунок 10. а - разметка разреза; б - этап резекции слюнной железы с новообразованием в толще; в – вид раны после сегментарной резекции; г – вид раны после наложения швов.

На 1-е сутки после операции у пациентки отмечалось выделение серозно-геморрагической жидкости по дренажу, последний был удалён (рис. 11). После обработки раны раствором антисептика, наложена давящая повязка. Пациентке назначено соблюдение диеты с отсутствием вкусовых раздражителей (стол №9).



Рисунок 11. Вид послеоперационной раны на 1-е сутки.

На 2-е сутки после операции пациентка жалоб не предъявляла. При местном осмотре: повязка незначительно пропитана серозно-геморрагическим отделяемым, послеоперационная рана без признаков воспаления, после обработки последней растворами антисептиков, наложена давящая повязка. На 3-е сутки после операции пациентка жалоб не предъявляла. При осмотре: повязка сухая, послеоперационная область без признаков воспаления, незначительно отёчна, отделяемого из раны нет. Произведена обработка раны раствором антисептика, наложена асептическая наклейка. На 4-е сутки после операции повязка сухая, произведена обработка раны растворами антисептиков, повторно повязка не накладывалась. На 7-е сутки после операции послеоперационная область без признаков воспаления, рана заживает первичным натяжением, произведено снятие швов (рис. 12).



Рисунок 12. Вид послеоперационной раны на 7-е сутки после операции.

На контрольных осмотрах через 14 дней и 3 месяца пациентка жалоб не предъявляла, при осмотре визуализировался послеоперационный рубец.

ВЫВОДЫ

1. Угнетающее действие внутрижелезистых инъекций ботулотоксина типа А на функциональную способность околоушной слюнной железы проявляется на 3-е сутки, а максимальный эффект развивается на 14-е сутки после инъекции. Ботулотоксин типа А снижает саливацию, что открывает новые возможности в лечении и профилактике заболеваний околоушных слюнных желез.

2. Наиболее благоприятным сроком для проведения субтотальной резекции околоушной слюнной железы после инъекции препарата ботулотоксина типа А в паренхиму, окружающую новообразование, с целью оптимизации послеоперационного периода пациентов, являются 14 сутки.

3. Продукция секрета провоцируется актом приёма пищи, что может являться причиной формирования слюнных свищей и также длительного периода послеоперационной реабилитации пациентов. У пациентов после субтотальной резекции околоушной слюнной железы, которым проводилась инъекция ботулотоксина перед оперативным лечением, уже на 3-е сутки после операции в раневом отделяемом отсутствует слюна. На 5-е сутки нет необходимости накладывать давящие на послеоперационную область повязки, отсутствует необходимость стационарного лечения на данном этапе. Таким образом доказана эффективность инъекций препарата ботулотоксина типа А в профилактике слюнных свищей, сиалоцеле.

4. Разработан алгоритм применения ботулотоксина типа А в профилактике послеоперационных слюнных свищей и сиалоцеле, включающий: (см. приложение 4)

1) диагностический этап: сбор анамнеза, УЗИ (КТ, МРТ по показаниям) околоушных слюнных желез, цитологическое исследование пунктата новообразования, предоперационное лабораторное обследование;

2) инъекция препарата ботулотоксина типа А в паренхиму железы, окружающую новообразование, под контролем УЗИ;

3) хирургический этап: субтотальная резекция околоушной слюнной железы;

4) послеоперационное ведение пациента, включающее в себя, ежедневные перевязки в течение 4 дней после хирургического лечения, снятие повязки на 5-е сутки после операции.

В результате внедрения методики профилактики послеоперационных слюнных свищей после хирургического лечения околоушных слюнных желез с применением инъекций препарата ботулотоксина типа А сокращено пребывание пациентов в стационаре на 3 койко-дня, снижен процент образования послеоперационных слюнных свищей, сокращён период реабилитации пациентов после хирургического вмешательства, повышена органосохранность.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для правильного планирования хирургического лечения пациентам с новообразованиями околоушных слюнных желез, необходимо провести полное клиничко-лабораторное, инструментальное и специальное обследование для постановки верного клинического диагноза.

2. Для определения показаний к проведению профилактической инъекции препарата ботулотоксина типа А, необходимо определиться с объёмом предстоящей операции. Выбор оперативного вмешательства зависит от клинического диагноза, размеров и локализации новообразования. Целесообразно проводить профилактическую инъекцию при планировании субтотальной резекции околоушной слюнной железы.

3. Инъекция препарата БТА должна проводиться под ультразвуковым контролем, для более точного попадания препарата в паренхиму железы. При выборе дозировки за основу берется постановление Международного консенсуса по применению ботулинотерапии слюнотечения у взрослых и детей (Reddihough D., 2010). Инъекция может проводиться в амбулаторных условиях

4. Хирургическое лечение в объёме субтотальной резекции околоушной слюнной железы проводится на 14-е сутки после инъекции.

5. Послеоперационное ведение пациента включает в себя антибактериальную и противовоспалительную терапию, а также ежедневную смену

давящих на послеоперационную область повязок в течение 3 суток. Пациент может выписаться из стационара на 4, 5-е сутки после операции.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Сипкин А.М, **Утиашвили Н.И.**, Давыдов И.А. Применение ботулотоксина типа А в профилактике слюнных свищей после хирургических вмешательств на околоушных слюнных железах (клинический случай). // Тезисы докладов в материалах XXI Международной конференции челюстно-лицевых хирургов и стоматологов «Новые технологии в стоматологии». – Санкт-Петербург (СЗГМУ). – 2016. – С. 132.
2. Никитин А. А., Модина Т. Н., Сипкин А. М., Мисиков В. К., **Утиашвили Н. И.** Лечение посттравматического наружного слюнного свища внутрижелезистой инъекцией препарата ботулотоксина типа А // **Клиническая стоматология.** – 2016. – №. 3. – С. 56-60.
3. **Utiazhvili N. I.** et al. Intraparotid injections of botulinum toxin type A for the prevention of salivary fistula formation after surgery on the parotid glands // *Toxicon.* – 2016. – №. 123. – С. S81-S82.
4. Никитин А. А., Модина Т. Н., Сипкин А. М., Мисиков В. К., **Утиашвили Н. И.**, Ильин М. В., Коваленко А. П. Кистозные образования и свищи околоушных слюнных желез: современный взгляд на лечение и реабилитацию // **Клиническая стоматология.** – 2017. – №. 3. – С. 48-52.
5. **Патент на № 2618165**, Российская Федерация, А61В 17/03, А61К 39/08, А61Р 1/00, А61Р 41/00, А61М 35/00. Способ хирургического лечения опухоли околоушной слюнной железы / Никитин А. А., Сипкин А.М., **Утиашвили Н.И.**, Мисиков В.К., Давыдов И.А.; патентообладатель Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского» – 2016122208, заявл. 06.06.2016, **опубл. 02.05.2017, Бюл. №13**