

Селезнева Лилия Валерьевна

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО–КЛИНИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ
СПОСОБА ЛАЗЕРНОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ ХРЯЩЕВОЙ ТКАНИ
ПРИ ПРОВЕДЕНИИ РЕКОНСТРУКТИВНО–ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫХ
ОПЕРАЦИЙ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМИ РУБЦОВО–
ПАРАЛИТИЧЕСКИМИ СТЕНОЗАМИ ГОРТАНИ**

14.01.03 — болезни уха, горла и носа

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2019

Работа выполнена в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Старостина Светлана Викторовна

Официальные оппоненты:

Кирасирова Елена Анатольевна – доктор медицинских наук, профессор ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, лечебный факультет, кафедра оториноларингологии, профессор кафедры

Мирошниченко Нина Александровна – доктор медицинских наук ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университета им А.И. Евдокимова» Минздрава России, кафедра оториноларингологии, профессор кафедры

Ведущая научная организация: ФГБУ «Научно-клинический центр оториноларингологии федерального медико-биологического агентства» России

Защита диссертации состоится «___»_____2019г. в «___» часов на заседании диссертационного совета Д.208.040.14 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр.2

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д. 37/1 и на сайте www.sechenov.ru

Автореферат разослан «_____»_____2019 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

кандидат медицинских наук

Дикопова Наталья Жоржевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы

Несмотря на определенные успехи в лечении, число больных со стойкими стенозами гортани и трахеи различного генеза в последние годы увеличивается (Паршин В.Д., 2003, Cougnaud L., 1982). Очевидно, это можно объяснить более широким распространением интубации и трахеостомии при экстренных состояниях, оперативных вмешательств на органах шеи и грудной полости, травмой гортани и трахеи. По данным отечественных и зарубежных исследователей, среди всех стенозов гортани и трахеи доля постреанимационных составляет от 75 до 95% случаев (Перельман М.И., 1972; Юнина А.И., 1972; Зенгер В.Г., 1999; Наседкин А.Н., 1999; Паршин В.Д., 2002; Grillo H.C., 2006; Donahue D.N., 1995).

Также одним из наиболее серьезных осложнений хирургических вмешательств на органах головы и шеи является травматизация возвратных гортанных нервов. Двусторонний паралич гортани составляет до 30% от всей патологии голосового аппарата, среди пациентов с паралитическим стенозом гортани 86% — женщины (Remacle M., 2010).

В основе рубцового стеноза гортани и трахеи лежат повреждения нормальной структуры тканей и замещение их соединительной тканью (Паршин В.Д., 2008).

Проблема хронических стенозов гортани и трахеи имеет важное социальное значение, т.к. в основном этим заболеванием страдают больные трудоспособного возраста. Несмотря на то, что в настоящее время существует множество методик оперативного лечения данного заболевания, они не всегда эффективны, многоэтапны и требуют значительных затрат. Многоэтапные оперативные вмешательства с целью восстановления просвета гортани и трахеи приводят к продолжительной инвалидизации пациентов и снижению качества их жизни (Кирасирова Е.А. и соавт., 2007; Grillo H.C., 2006).

Существует множество способов пластического закрытия дефектов передней стенки гортани и трахеи с применением биологических ауто- и аллотрансплантатов (хрящи, мышцы, кожные лоскуты) и искусственных

материалов: никелид титана, марлекс, силикон, капроновые и танталовые сетки и др.), которые не всегда отвечают необходимым требованиям пластики по своим биоинертным свойствам и неспособности восстанавливать форму полых органов шеи.

На сегодняшний день проведено значительное количество исследований взаимодействия излучения различных хирургических лазеров с биотканями (Баграташвили В.Н., Соболев Э.Н., Свистушкин В.М. и соавт., 2001). Одним из ключевых эффектов воздействия энергии лазера является изменение свойств упругости хрящевой ткани, что позволяет запланированно и неоднократно изменять форму биологического объекта. Описанная возможность моделирования хрящевой ткани открыла перспективу нового направления в развитии современной оториноларингологии. Применение способа лазерного изменения формы хрящевой ткани представляется актуальным на заключительном этапе хирургического лечения больных сочетанными стенозами гортани и трахеи.

Цель исследования

Разработать и внедрить в практику способ пластики ларинготрахеальных дефектов (ЛТД) с использованием моделированного Ег- (эрбиевым) лазером реберного аутохряща.

Задачи исследования:

1. В экспериментальных условиях изучить влияние излучения эрбиевого волоконного лазера (Ег-лазера) на изменение формы реберного аутохряща.
2. Изучить регенеративные свойства моделированной реберного аутохряща по данным морфологического исследования в эксперименте.
3. Разработать методику создания каркасного материала для пластического закрытия дефекта гортани и трахеи с применением моделированного аутохряща с использованием лазерного воздействия.
4. Изучить клиническую эффективность разработанной методики в сравнении с традиционным методом закрытия дефекта гортани и трахеи по

Я.С. Бокштейну.

5. Оценить качество жизни больных с хроническими стенозами гортани и трахеи после заключительного этапа реконструктивных операций.

Научная новизна работы

Впервые проведены экспериментальные исследования лазерного формообразования реберного хряща *in vivo* на кроликах. В ходе экспериментального исследования были подтверждены найденные теоретически режимы лазерного воздействия, позволяющие добиться заданной кривизны без существенного нарушения структуры реберного хряща.

Впервые разработана и экспериментально обоснована методика создания каркасного материала для пластического закрытия дефекта гортани и трахеи с применением моделированного аутохряща с помощью лазерного воздействия.

В работе впервые определена клиническая эффективность предложенной методики. Проведена оценка качества жизни больных с хроническими стенозами гортани и трахеи после заключительного этапа реконструктивных операций.

Практическая значимость работы

Разработан, апробирован и внедрен в практику новый метод пластики дефекта передней поверхности шеи, который позволит восстановить анатомическую целостность дыхательных путей, обеспечит надежную герметизацию просвета гортани и трахеи, а также высокую функциональную состоятельность на заключительном этапе хирургического лечения. Предложенная методика делает возможным предотвратить процесс рубцевания и избыточный лизис подлежащей ткани в послеоперационном периоде.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Изученные в экспериментальных условиях процесс изменения формы и регенеративные свойства хрящевой ткани с использованием лазерного излучения на длине волны 1,56 мкм позволяют использовать полученный каркасный материал в клинической практике.

2. Применение моделированного аутохряща с помощью лазерного воздействия в качестве каркасного материала для пластического закрытия дефекта гортани обеспечивает герметичное восстановление каркаса передней стенки и функциональную состоятельность просвета трахеи на заключительном этапе хирургической реабилитации больных с хроническими рубцово-паралитическими стенозами гортани.

3. Пластика ЛТД моделированным реберным аутохрящом позволяет снизить число послеоперационных осложнений по сравнению с ушиванием таких дефектов по классической методике, способствуя улучшению качества жизни больных с хроническими стенозами гортани и трахеи.

Внедрение в практику результатов исследования

Новый метод пластики ЛТД с использованием моделированного аутохряща с использованием высокоэнергетического лазерного воздействия внедрен в работу оториноларингологического отделения Университетской клинической больницы №1 ПМГМУ им. И.М. Сеченова. Материалы диссертационной работы используются в учебном процессе на кафедре болезней уха, горла, носа ФГАОУ ВО ПМГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет).

Апробация диссертации

Материалы диссертации доложены и обсуждены на IV конгрессе «Пластическая хирургия, эстетическая медицина, косметология» (г. Москва, декабрь 2015 г.), XIX съезде оториноларингологов России (г. Казань, апрель 2016 г.), конгрессе "Современные проблемы оториноларингологии", (г. Рязань, ноябрь 2017 г.), конференции «Актуальные вопросы оториноларингологии» (г. Москва, апрель 2018 г.), VI международном конгрессе по заболеваниям органов головы и шеи (г. Москва, май 2018 г.), IV всероссийском форуме «Междисциплинарный подход к лечению заболеваний головы и шеи» (г. Москва, сентябрь 2018 г.), заседании Московского общества оториноларингологов (11 декабря 2018 г.). Апробация диссертации состоялась 7 сентября 2018 г. (протокол № 2) на заседании кафедры болезней уха, горла и носа ПМГМУ им. И.М. Сеченова.

Личный вклад автора

Весь экспериментальный и клинический материал исследования собран, обработан лично автором или при его решающем участии. Экспериментальное исследование с хирургическим вмешательством на животной модели выполнено диссертантом. Автор ассистировал во всех оперативных вмешательствах при проведении клинической части исследования, осуществлял послеоперационное ведение больных. Автор принимал непосредственное участие в процедуре патентования изобретения. Личный вклад соискателя в интерпретации полученных результатов является определяющим.

Публикации

По теме диссертации опубликованы 14 печатных работ, из них 4 в научных журналах, рекомендованных ВАК; 3 статьи в журналах, индексируемых международными реферативными базами Scopus и Web of Science; получен патент РФ № 2675022 «Способ устранения ларинготрахеального дефекта у больных с хроническими паралитическими стенозами гортани».

Соответствие диссертации паспорту научной работы

Диссертация соответствует шифру специальности: 14.01.03 – Болезни уха, горла и носа; формуле специальности: болезни уха, горла и носа – область науки, занимающаяся методами диагностики, терапевтического и хирургического лечения заболеваний уха, горла и носа. Совершенствование методов ранней диагностики, профилактики и лечения ЛОР – заболеваний будет способствовать сохранению здоровья населения; область исследований согласно пунктам 1,2,3; область науки: медицинские науки.

Объем и структура работы

Диссертация изложена по общепринятому плану на 126 страницах машинописного текста. Включает введение, 4 главы основного текста, обсуждение, выводы, практические рекомендации и список литературы. Список литературы включает 143 источника, из них 69 отечественных и 74 зарубежных авторов. Работа содержит 33 рисунка, 13 таблиц и 2 приложения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО И КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

В соответствии с поставленными целями и задачами данная работа состоит из экспериментальной и клинической части. В работе представлены результаты экспериментальных исследований на животной модели, хирургического лечения и клинического наблюдения больных с хроническими рубцово-паралитическими стенозами гортани и трахеи и ЛТД.

В период 2014–2016 гг. проведено экспериментальное исследование лазерного формообразования хрящевой ткани на 10-ти лабораторных кроликах породы "шиншилла" в виварии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

На основании проведенного эксперимента была разработана новая технология лечения больных стенозом гортани и трахеи на заключительном этапе реабилитации, основанная на использовании в качестве имплантатов пластин реберного хряща, которым предварительно с помощью лазерного воздействия придавалась форма полукольца, повторяющая форму полых органов шеи. Морфологический анализ полученного в результате эксперимента материала проводился в лаборатории экспериментальной патоморфологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Экспериментальная часть работы проводилась на кроликах самцах породы "шиншилла" весом 900 ± 50 г. Испытуемая группа кроликов составила 10 животных, которые были поделены на две группы: доноров (4 особи) и реципиентов (6 особей).

Ход эксперимента

Проводилась премедикация животных раствором Атропина 0,5% из расчета 0,01 мг/кг подкожно. С целью общего обезболивания и миорелаксации использовались внутримышечные инъекции растворов золазепама гидрохлорида и Рометара соответственно из расчета 0,1 мл на кг веса, которые вводились внутримышечно через 30 минут после премедикации.

Выполнялась подготовка операционного поля. Скальпелем производился

разрез кожи кролика длиной 3 см от грудины до X ребра с правой стороны грудной клетки. С помощью зажима «москит» послойно производилась отсепаровка подкожной жировой клетчатки, фасций, тупо разводились мышцы грудной клетки. Выделялся и вырезался хрящ X ребра справа длиной 1,5 см с надхрящницей. Сопоставлялись свободные края ребра, рана послойно ушивалась нитями Пролон 2,0 и Викрил 2,0.

При моделировании хрящевого фрагмента настройки лазера выбирались аналогично использованным для лазерной коррекции перегородки носа (Свистушкин В.М., 2001 г.). Методика моделирования: полученный хрящевой фрагмент фиксировался на подходящем металлическом кольце. Облучение хряща осуществлялось с помощью контактора через сапфировый индентер с диаметром 3 мм Er волоконного лазера с длиной волны 1,56 мкм. Облучалась вся длина образца хряща, шаг между точками облучения составлял 2–3 мм. Для образцов толщиной 3 мм использовался импульсно-периодический режим облучения (2,2 Вт, 4 с). Облученный хрящ помещался на 20 мин в физиологический раствор (0,9% NaCl) для достижения стабильной окончательной кривизны.

Далее производилась подготовка операционного поля на поверхности спины кролика-реципиента. Разрез кожи спины длиной 3,5 см в области VII–XII пар ребер. С помощью зажима «москит» послойно отсепаровывалась подкожная жировая клетчатка, фасции, тупо разводились мышцы груди. Моделированный хрящевой имплантат подшивался к выделенному VII ребру нитями Пролон 2,0 по типу имплантат – хрящ. Далее выполнялось послойное ушивание раны, свободный край нити выводился от ребра на кожу.

По истечении наблюдательного периода (14 недель) животные выводились из эксперимента.

После эвтаназии (раствор «Лидокаин» 2,0 совместно с раствором «Рометар» 2,0 вводился в сердце) производилось вскрытие тушки животного. Выполнялся разрез кожи в области грудной клетки, послойно раздвигались мягкие ткани в месте имплантации облученного хряща, выделялся фрагмент грудной клетки. Для морфологического анализа выделялось целое ребро, к которому фиксировали

моделированный имплантат (рис. 1). Оценивались следующие показатели: сохранность трансплантата в организме; стабильность его формы.

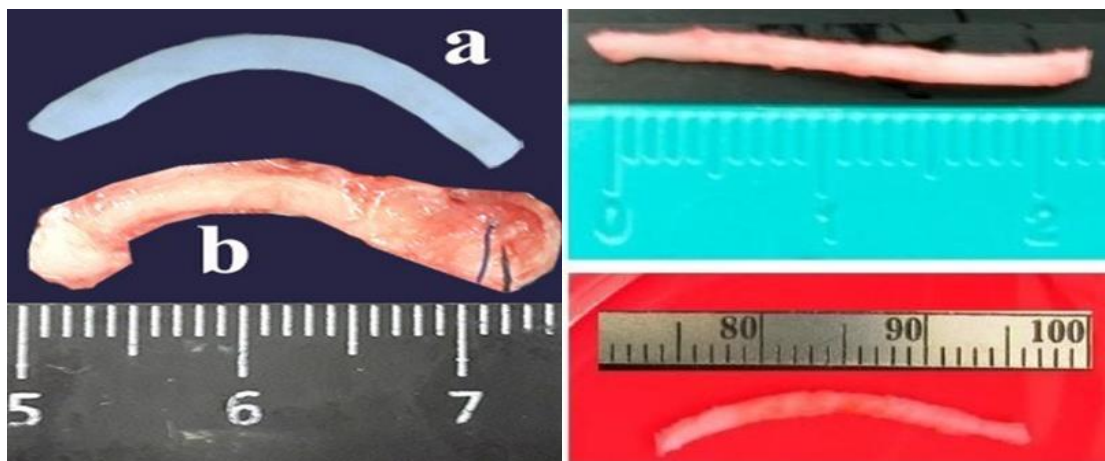


Рисунок 1. Изготовление хрящевого имплантата в эксперименте: слева — реберный хрящ кролика до имплантации (а) и после извлечения (b); справа — реберный хрящ кролика до лазерного изменения формы (вверху) и после изменения (внизу)

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

В исследование вошло 30 пациентов с хроническим стенозом гортани и ЛТД, которые находились на стационарном лечении в клинике болезней уха, горла и носа ПМГМУ им. И.М. Сеченова с 2015 по 2018 годы. Выборка пациентов была сплошной: в исследование были включены все пациенты, соответствующие критериям включения и подписавшие добровольное информированное согласие на участие в данном клиническом исследовании.

Критерии включения: наличие хронического паралитического или сочетанного стеноза гортани; наличие трахео- или ларинготрахеостомы (ЛТ); возраст от 18 до 70 лет; полученное информированное согласие на участие в исследовании; возможность проводить исследование в стационарных условиях

Критерии исключения: наличие доброкачественных и злокачественных новообразований гортани; острые респираторные заболевания верхних дыхательных путей, в т.ч. инфекционные заболевания, специфические заболевания (активный туберкулез и др.); врожденные аномалии развития верхних дыхательных путей; присутствие в настоящее время, а также по данным анамнеза признаков клинически значимого неконтролируемого заболевания любого органа

или системы органов; наличие в анамнезе психических заболеваний, алкоголизма, значимого снижения интеллекта, которые могут ограничивать законность информированного согласия или исказить интерпретацию результатов исследования; отказ от участия в исследовании.

Пациенты методом случайной выборки были разделены на две группы. В первой (основной) группе из 10-и пациентов проводилось хирургическое лечение – пластика ЛТД, где в качестве пластического материала использовался моделированный Ег волоконным лазером реберный аутохрящ. Во второй группе (сравнения) из 20-и пациентов пластическое закрытие ЛТД проводилось по классической методике "двойного кожного ушивания" по Я.С. Бокштейну.

Исследуемые группы пациентов были однородны по возрастным характеристикам, но неоднородны по гендерному признаку. Так как в основной группе гендерный состав был представлен только женщинами, а в группе сравнения было 4 мужчины, сравнение по полу не проводилось.

Пластическое закрытие ЛТД больным основной исследуемой группы состояло из трех этапов: 1) забор реберного аутохряща из реберной дуги пациента; 2) моделирование формы хрящевого имплантата лучом Ег волоконного лазера длиной волны 1,56 мкм; 3) пластика ЛТД с использованием подготовленного моделированного лазером хрящевого имплантата.

На госпитальном этапе всем пациентам с ЛТД проводили тщательный сбор жалоб и анамнеза, оториноларингологический осмотр, получали письменное информированное согласие. Всем пациентам выполнялось стробоскопическое или фиброскопическое исследование гортани до операции и во все контрольные сроки исследования. Исследовалась функция внешнего дыхания до операции и в контрольные сроки после нее. Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) выполнялась больным основной группы исследования через 6 месяцев, магнитно-резонансная томография (МРТ) – через 12 месяцев после операции. При стробоскопии и фиброларингоскопии оценивался цвет слизистой оболочки, состояние всех отделов гортани и начальных отделов трахеи, ширина голосовой щели, отсутствие патологической флотации вновь сформированной передней

стенки трахеи. Проводилось измерение площади ларинготрахеального дефекта. Исследование качества жизни больных изучалось с помощью опросников SF36 (mental health scale) и VHI (voice handicap index).

Все полученные в ходе исследований сведения и результаты применения диагностических методов у пациентов в разные сроки наблюдения вносили в индивидуальную регистрационную карту пациента.

Статистическая обработка результатов

Формирование базы данных, статистическую обработку результатов и построение графиков проводили с помощью языка программирования для статистических вычислений и графики R (R Core Team (2017). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

Результаты экспериментального исследования и их обсуждение

В ходе экспериментального исследования были подтверждены найденные теоретически режимы лазерного воздействия, позволяющие добиться заданной кривизны без существенного нарушения структуры реберного хряща. Контроль безопасности используемых режимов осуществляли с помощью проведения анализа дифференциальной сканирующей калориметрии и установления степени разрушения коллагена в хряще, которая в случае выбранных режимов оказалась в пределах погрешности измерения.

Методика облучения

Ребра кролика длиной $3,0 \pm 0,5$ см и диаметром от 3 до 4 мм выделялись скальпелем вместе с надхрящницей. Для фиксации и сгибания хрящей во время лазерного моделирования использовались металлические кольца различных радиусов. Ребра с помощью зажимов закрепляли на металлических кольцах и проводили облучение с использованием эрбиевого волоконного лазера длиной волны 1,56 мкм в импульсно-периодическом режиме с продолжительностью импульса 500 мс, частотой повторения 1,4 Гц в течение 4 сек.

На основании теоретических расчетов и их экспериментальной проверки, опубликованных в работах отечественных исследователей, выбирались опти-

мальные параметры лазерного воздействия. Однако, принимая во внимание, что реберный хрящ отличается от хряща носовой перегородки своей толщиной, структурой и термомеханическими свойствами, оптимальные параметры воздействия на реберный хрящ подбирались в отдельном эксперименте путем варьирования мощности (от 1 до 2,5 Вт) и времени экспозиции (от 5 до 20 сек.).

Чтобы избежать перегрева поверхности хряща, воздействие контактором осуществлялось с небольшим надавливанием на поверхность, что приводило к оттоку жидкости от поверхности в средние слои ткани. После каждой точки облучения поверхность хряща смачивалась физиологическим раствором во избежание высыхания, а воздействующий контактор охлаждался до 21°C. Первым этапом облучалась внутренняя, затем — внешняя поверхности хрящевой пластины. Далее облучение проводилось в обратной последовательности.

Стабильность полученных имплантированных кроликам хрящей исследовалась в течение трех месяцев, после чего производилась аутопсия изучаемого фрагмента реберного хряща и его патоморфологическое исследование.

Гистологическое изучение реберных хрящей при экспериментальной трансплантации с совмещением двух хрящевых пластин

При изучении регенеративных свойств моделированной хрящевой ткани в микропрепаратах отмечалось наличие многочисленных лакун с незрелыми хондроцитами, что свидетельствует о росте молодой хрящевой ткани. В исследовании было показано, что в условиях физиологической среды новая смоделированная Ег волоконным лазером форма хряща является стабильной и не претерпевает изменений со временем.

В опытных группах с лазерным облучением более чем в 1/3 случаев регенерация была более выраженной и проявлялась в виде образования многоклеточных клонов — изогенных групп (рис. 2). Таким образом, сращение собственного хряща человека с имплантатом будет происходить через соединительно-тканную прокладку, которая будет особенно прочной, если в месте стыка возникнет фиброзно-гиалиновый переходный хрящ. В изученных препаратах отмечалось множество небольших лакун с незрелыми хондроцитами,

что свидетельствует об образовании фиброзного хряща в рубцовой ткани сочленения. В одном из участков рубцовой ткани отмечались многочисленные лакуны с хондроцитами, что свидетельствует о росте молодого хряща.

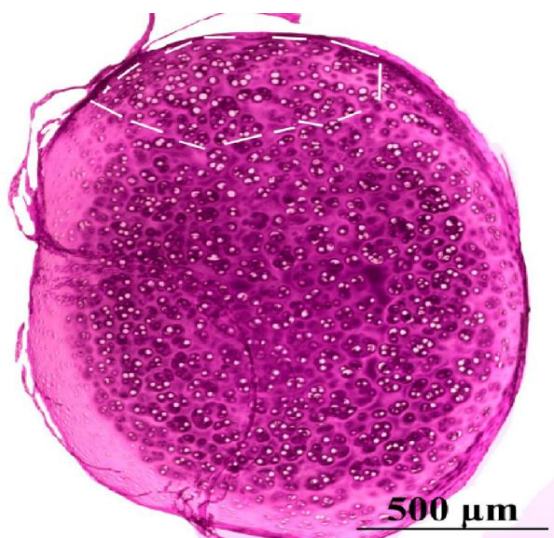


Рисунок 2. Моделированный хрящ: увеличение количества изогенных групп в препарате хряща (обведены овалом) в области, прилегающей к трансплантату

Таким образом, полученные морфологические результаты свидетельствуют о регенераторных возможностях хрящевой ткани при фиксации моделированного хряща к интактному, что необходимо при дефиците собственной хрящевой ткани гортани и трахеи и трахеомалиции. Фиксация моделированного реберного аутохряща к необлученным хрящевым фрагментам по типу стыка «имплантат–хрящ» позволит предотвратить лизис аутотрансплантата за счет регенераторных процессов.

Результаты клинического исследования и их обсуждения

С целью решения поставленной задачи разработки методики создания прочного каркасного материала для пластического закрытия дефекта гортани и трахеи 10-ти пациентам основной группы было выполнено следующее оперативное вмешательство.

Ход операции

Первым этапом производился забор 3 хрящевых полосок реберной дуги пациента толщиной $0,5 \pm 0,1$ см, длиной $3 \pm 0,5$ см, шириной $1,5 \pm 0,5$ см. Затем выполнялось моделирование одного из полученных хрящевых фрагментов

контактором Ег лазера длиной волны 1,56 мкм (излучение доставляется опто-термомеханическим контактором в импульсном режиме с общим временем облучения каждой точки 6 сек., мощность 2,2 Вт) разработанной методикой до получения стабильной полукруглой формы. Лазерные точки были распределены по всей площади хряща, диаметр лазерного пятна составлял 2,5 мм, длительность импульса 500 мс, частота повторения импульсов — 1,4 Гц. Облучение начиналось в центральной части хрящевого образца, после чего лазерный луч перемещался по направлению к дистальным концам. Расстояние между лазерными точками составляло 2 мм, а расстояние между рядами точек — 3 мм.

Вторым этапом выполнялся окаймляющий разрез кожи, отступ от края ЛТД 1 см. Отсепарованный кожный лоскут укладывался, образуя переднюю стенку трахеи, и ушивался по средней линии пятью Z-образными швами нитями Викрил 3,0. В сформированные мышечные ложа грудино-щитовидной мышцы помещали два необлученных фрагмента хряща длиной $2,5 \pm 0,5$ см и толщиной $0,3 \pm 0,5$ см в вертикальном положении и прошивали по дистальному краю с мышцами нитями PDS 2-0 (рис. 3). Смоделированный лазером хрящевой фрагмент длиной $2,5 \pm 0,5$ см был подшит с двух сторон к медиальным краям необлученных фрагментов хряща. Кожу вокруг дефекта отсепаровывали и третьим слоем сопоставляли по средней линии над сформированным мышечным слоем; для мышечных и кожных швов применяли нити Викрил 3,0.

Таким образом, разработанный способ пластики стойкого дефекта гортани и трахеи с использованием в качестве пластического материала, моделированного Ег волоконным лазером реберного аутохряща клинически применён у 10-и пациентов и внедрён в практику (патент РФ № 2675022).

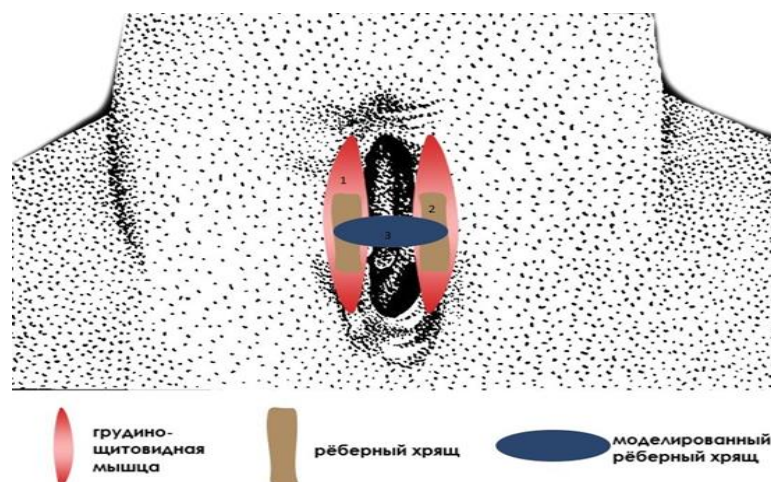


Рисунок 3. Модель пластики ЛТ моделированным реберным аутохрящом

В основной группе средний возраст больных составил $56,4 \pm 13,08$ лет, в группе сравнения — $52,05 \pm 12,82$ лет. Так как гендерный состав был представлен в основной группе только женщинами, а в группе сравнения было 4 мужчины, сравнение по полу не проводилось. В обеих группах исследования средняя площадь ЛТД варьировала от $2,6 \pm 0,8$ см² до $3,9 \pm 1,8$ см².

В раннем послеоперационном периоде у больных основной и сравнительной групп отмечались осложнения в виде подкожной эмфиземы, несостоятельности швов, отека и инфильтрации кожи.

Анализ послеоперационных осложнений

К ранним послеоперационным осложнениям (в течение 14 дней после операции) были отнесены: местные воспалительные явления, подкожная эмфизема; к поздним — трахеальный свищ, несостоятельность швов, патологическая флотация. Местные воспалительные явления в основной группе выявлялись у 4-х человек, тогда как в сравнительной группе — у 8-и пациентов; подкожная эмфизема в основной группе — у одного, в сравнительной группе — у 2-х пациентов.

Трахеальный свищ (1 пациент), патологическая флотация (1 пациент) и несостоятельность швов (1 пациент) были выявлены только в группе сравнения. Через 1 месяц после пластического закрытия ЛТД осложнений в основной группе больных не отмечалось. В группе сравнения несостоятельность швов возникла в 1 случае, патологическая флотация — у 1 пациента, несостоятельность пластики —

также в 1 случае. Одной пациентке с возникшими осложнениями (патологическая флотация вновь сформированной передней стенки) была выполнена ретрахеостомия.

Таким образом, в основной группе патологических реакций местных тканей на имплантацию, западения и флотирования передней вновь сформированной стенки гортани и трахеи, рестеноза не выявлено, тогда как в сравнительной группе за весь период наблюдения регистрировались различные патологические процессы в области пластического закрытия ЛТ. При проведении фиброларинготрахеоскопии и ларингостробоскопии просвет дыхательной щели в основной и сравнительной группах составлял 7–8 мм и соответствовал стадии компенсации стеноза гортани.

Больным основной группы через 6 месяцев после операции проводилось МСКТ органов шеи, по данным которой отмечалась визуализация аутооттрансплантата в области дуги перстневидного хряща, форма его была сохранена, явления лизиса не выявлены (рис. 4). Через 12 месяцев после операции выполнялась МРТ органов шеи, по результатам которой – отторжения или резорбции моделированного Ег волокном лазером хрящевого имплантата выявлено не было, плотность аутооттрансплантата была идентична плотности щитовидного хряща вне очагов кальцинации (рис. 5).

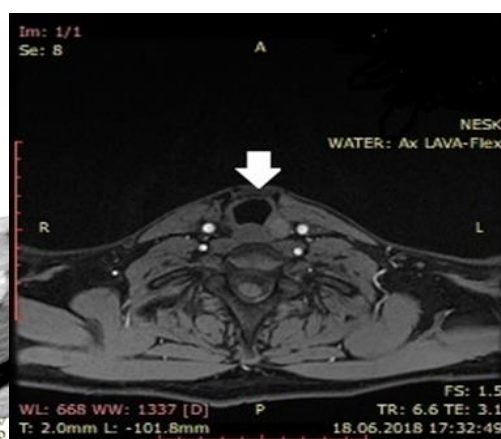


Рисунок 4 (слева). МСКТ органов шеи: визуализация моделированного ауто-трансплантата;

Рисунок 5 (справа). МРТ органов шеи: МР сигнал аутооттрансплантата сопоставим с сигналом от щитовидного хряща вне кальцинированной части

Результаты функции внешнего дыхания (ФВД) у больных до и после пластического закрытия ЛТД

Спирометрические показатели после пластического закрытия ЛТД в обеих группах в основном соответствовали норме. Однако, статистически значимо преобладали в основной группе по ЖЕЛ (жизненной емкости легких) и ФЖЕЛ (форсированной жизненной емкости легких) через 6 и 12 месяцев, ОВФ1 (объема форсированного выдоха за 1 сек) через 12 месяцев, ИТ (индекс Тиффно) до и через 12 месяцев после операции. В сроки наблюдения от 1 до 12 месяцев снижения респираторной функции в обеих исследуемых группах не отмечено.

Таким образом, межгрупповые статистические значимые различия ИТ были выявлены через 12 месяцев после операции ($p \leq 0,05$). В обеих группах отмечался рост ИТ в более отдаленных сроках послеоперационного периода. Отмечалась статистическая достоверность ИТ в основной группе ($77,6 \pm 1,83$) до оперативного лечения, так и через 12 месяцев после хирургического вмешательства и составил $85,7 \pm 3,49\%$ ($p \leq 0,05$) (таблица 1).

Таблица 1. Показатели динамики индекса Тиффно, %

Время	Группы	
	Основная (n=10)	Сравнительная (n=20)
До операции	$77,6 \pm 1,83^*$	$79,6 \pm 2,23^*$
1 месяц	$79,4 \pm 2,63$	$80,7 \pm 3,02$
3 месяца	$81,9 \pm 3,98$	$81,05 \pm 2,76$
6 месяцев	$82,8 \pm 3,45$	$82,1 \pm 3,76$
12 месяцев	$85,7 \pm 3,49^{**}$	$83,6 \pm 4,23^{**}$

*Примечание: * – $\chi^2 = 5,08$; $p = 0,02$ достоверность разницы ИТ между двумя группами до операции; ** $\chi^2 = 7,08$; $p \leq 0,05$ достоверность разницы между двумя группами через 12 мес. после операции*

Показатели ФЖЕЛ через 1, 3 месяца после пластики ЛТД были сопоставимы между собой в обеих группах и соответствовали норме или незначительным отклонениям от нее. Через 6 месяцев отмечалось статистически достоверное повышение показателей ФЖЕЛ ($p = 0,05$) в основной группе больных $2,56 \pm 0,38$, по сравнению с группой контроля $2,33 \pm 0,22$ (рис. 6).

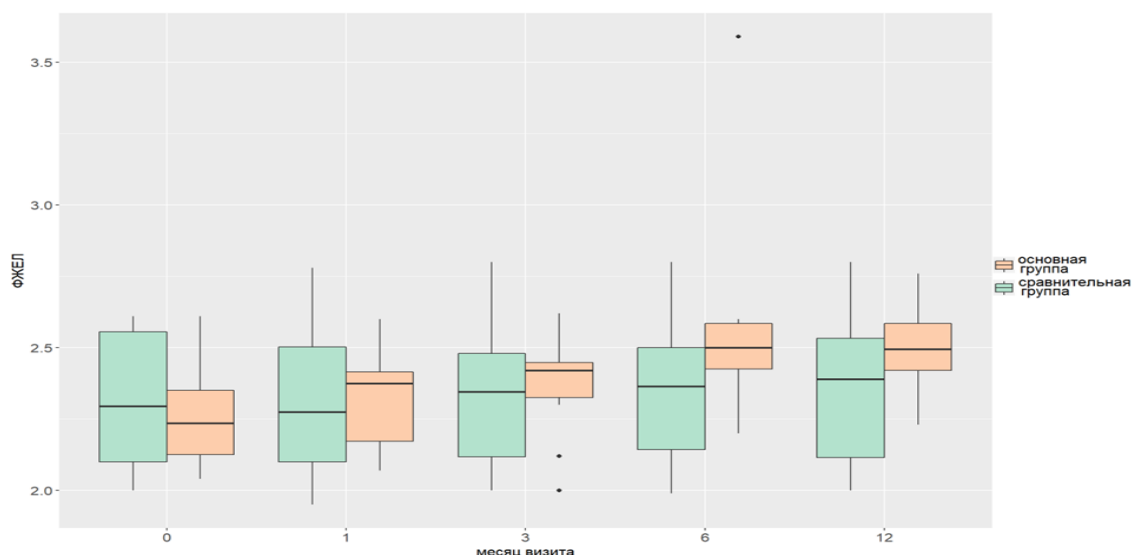


Рисунок 6. Динамика показателя ФЖЕЛ по срокам наблюдения

Результаты оценки качества жизни больных после пластического закрытия ЛТД

При оценке динамики качества жизни (опросник SF-36) в послеоперационном периоде в основной группе больных на фоне проведенного хирургического лечения отмечалось достоверное повышение показателей по шкале социального функционирования, жизненной активности и самооценки психического здоровья (настроения) с $55,5 \pm 15,7$ до $85,9 \pm 6,7$. Во второй группе (сравнительной) так же наблюдалась выраженная положительная динамика по шкалам социального функционирования и МН (mental health) с $62,2 \pm 18,0$ до $82,5 \pm 8,7$, но медиана была меньше, чем в основной группе. Через 6 месяцев после хирургического лечения отмечалось достоверное преобладание ($p < 0,05$) показателей по шкале социального функционирования, жизненной активности и самооценки МН — $83,8 \pm 9,2$ в основной группе по сравнению с группой контроля — $73,4 \pm 10,1$ (таблица 2).

Таблица 2. Сравнительная характеристика показателей качества жизни по срокам до- и послеоперационного периода

Mental health (МН)	Исследуемые группы	
Сроки хирургического лечения	Основная (n=10)	Сравнительная (n=20)
До операции	55,5±15,7	62,2±18,0
Через 1 месяц после операции	64,4±11,5	65,05±13,6
3 месяца после операции	75,5±5,8	68,2±13,6
6 месяцев после операции	83,8±9,2*	73,4±10,1*
12 месяцев после операции	85,9±6,7	82,5±8,7

Примечание: * $\chi^2 = 6,08$; $p=0,01$ достоверность разницы между двумя группами через 6 мес. после операции

Полученные результаты могут быть обусловлены большей эффективностью лечения с использованием моделированного Ег-лазером реберного аутохряща в качестве каркасного материала при формировании передней стенки гортани. При этом отмечалась сопоставимость в подавляющем большинстве показателей качества жизни в обеих исследуемых группах.

ВЫВОДЫ

1. Моделированный в эксперименте Ег волоконным лазером реберный аутохрящ является стабильным, не претерпевающим изменений формы со временем и не подверженным лизису имплантатом для пластики ЛТД.
2. Наличие молодых хондроцитов в препарате свидетельствует о регенераторных возможностях моделированной в эксперименте хрящевой ткани и является причиной отсутствия ее лизиса.
3. Для пластического закрытия ЛТД у пациентов с хроническими сочетанными стенозами гортани и трахеи в качестве прочного имплантата может быть использован моделированный Ег волоконным лазером реберный аутохрящ.
4. Пластическое закрытие ЛТД с применением разработанного метода в отдаленном послеоперационном периоде увеличивает индекс Тиффно с 77,6% до 85,7%, значительно снижает частоту послеоперационных осложнений ($p < 0,05$) в основной группе по сравнению с контрольной, обеспечивает сохранение формы и отсутствие лизиса аутоотрансплантата по данным лучевых методов исследования.

5. Качество жизни пациентов, оперированных разработанным методом, через 6 месяцев после хирургического лечения достоверно выше ($p < 0,05$) по показателям социального функционирования, жизненной активности и самооценки психического здоровья ($83,8 \pm 9,2$) по сравнению с группой пациентов, оперированных по классической методике ($73,4 \pm 10,1$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пластику обширных ЛТД целесообразно выполнять с использованием каркасного материала — моделированного Ег волоконным лазером реберного аутооттрансплантата — на основании экспериментального разработанного, апробированного и внедренного в практику нового метода, который позволяет восстановить анатомическую целостность дыхательных путей и обеспечить надежную герметизацию просвета гортани и трахеи на заключительном этапе хирургического лечения больных с сочетанными стенозами гортани.

2. При пластическом закрытии ЛТ площадью более 2 см^2 новый метод с использованием лазерного моделирования реберного аутохряща позволяет создать высокую функциональную состоятельность передней стенки гортани и трахеи, а также избежать ранних и поздних послеоперационных осложнений: патологической флотации и рестенозирования.

3. Предложенный метод пластического закрытия ЛТ делает возможным обеспечить адекватное дыхание через естественные пути, улучшить качество жизни больных по шкалам психического и физического здоровья, снизить уровень инвалидизации и обеспечить возврат к трудовой деятельности больных с хроническими сочетанными стенозами гортани.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Старостина С.В., Дедова М.Г., **Селезнева Л.В.**, Будейкина Л.С. Опыт хирургического лечения больных с хроническими посттравматическими стенозами гортани // Материалы 14-го Российского конгресса оториноларингологов «Наука и практика в оториноларингологии». – М., 2015. – С.180.
2. Свистушкин В.М., Старостина С.В., Дедова М.Г., **Селезнева Л.В.**, Будейкина Л.С. Реконструктивная ларингопластика при хронических паралитических и сочетанных стенозах гортани // Тезисы 4-го национального конгресса «Пластическая хирургия, эстетическая медицина и косметология». – М., 2015. – С.97.
3. Свистушкин В.М., Старостина С.В., Дедова М.Г., **Селезнева Л.В.** Реконструктивная ларингопластика при хронических паралитических и сочетанных стенозах гортани // Тезисы 3-го междисциплинарного конгресса по заболеваниям органов головы и шеи. – М., 2016. – С.68.
4. Свистушкин В.М., Старостина С.В., Ракунова Е.Б., **Еремеева Л.В. (Селезнева Л.В.)**, Аветисян Э.Е. Научные и клинические исследования в области ларингологии и фониатрии на кафедре болезней уха, горла и носа Первого МГМУ им. И.М. Сеченова: преемственность поколений (Обзор) // **Сеченовский вестник - 1МГМУ им. И.М.Сеченова**. – М., 2016. – №4(26). – С.25–30.
5. Свистушкин В.М., Старостина С.В., **Селезнева Л.В.** Пластика ларинготрахеального дефекта у пациентов с хроническими паралитическими и сочетанными стенозами гортани на заключительном этапе реабилитации // Материалы 19-го съезда оториноларингологов РФ. – Казань, 2016. – С. 623.
6. Свистушкин В.М., Старостина С.В., **Селезнева Л.В.** Экспериментальные исследования в пластике ларинготрахеального дефекта на заключительном этапе проведения реконструктивно-восстановительных операций при сочетанных стенозах гортани // Тезисы 5-го Петербургского форума оториноларингологов. – СПб., 2016. – С.102.
7. **Селезнева Л.В.** Современный взгляд на проблему пластики ларинготрахеального дефекта у больных с сочетанными стенозами гортани (Обзор) // **Вестник оториноларингологии**. – 2017. – №1. – С. 73–77.

8. E. Sobol', O. Baum, Yu. Alexandrovskaya, A. Shekhter, **L. Selezneva**, V. Svistushkin. Transplantation of rib cartilage reshaped with 1.56 μm laser radiation in rabbits // **Proc. Of SPIE**. – 2017. – Vol. 10039U. – doi: 10.1117/12.2266879.

9. Свистушкин В.М., Старостина С.В., **Селезнева Л.В.** Лазерное моделирование хрящевой ткани при пластике ларинготрахеальных дефектов в эксперименте // Тезисы 5-го междисциплинарного конгресса по заболеваниям органов головы и шеи. – М., 2017. – С.36.

10. Свистушкин В.М., Старостина С.В., **Селезнева Л.В.** Опыт экспериментальных исследований в пластике дефектов гортани и трахеи // **Медицинский совет**. – 2017. – №8. – С. 108–110.

11. E.N. Sobol', O.I. Baum, A.I. Omel'chenko, Yu.M. Soshnikova, A.V. Yuzhakov, E.M. Kas'yanenko, A.V. Tokareva, A.V. Baskov, V.M. Svistushkin, **L.V. Selezneva**, A.B. Shekhter. Laser-induced modification of structure and shape of cartilage in otolaryngology and orthopaedics// **Quantum Electronics**. – 2017. – Vol. 47(10). – P. 935–941.

12. Yu. M. Alexandrovskaya, O. I. Baum, A. B. Shekhter, E. V. Petersen, O. A. Tiflova, A. K. Dmitriev, V. A. Ulyanov, V. M. Svistushkin, **L. V. Selezneva** and E. N. Sobol. Mechanisms of laser activation of chondrocytes in osteoarthritis healing. // **Laser Physics Letters**. — 2018. — Vol. 15. — № 8. — Article 085601.

13. Свистушкин В.М., Старостина С.В., Баум О.И., **Селезнева Л.В.**, Старостин А.В. Использование лазерного моделирования реберного аутохряща при пластике ларинготрахеальных дефектов у больных с хроническими сочетанными стенозами гортани (Клинический случай) // **Медицинский совет**. — №8. — 2018. — С. 87–89.

14. **Патент на изобретение №2675022**, Российская Федерация, А61В 17/24. Способ устранения ларинготрахеального дефекта у больных с хроническими паралитическими стенозами гортани / Свистушкин В.М., Старостина С.В., **Селезнева Л.В.**, Соболев Э.Н., Баум О.И., Александровская Ю.М. – 2017126119, заявл.20.07.2017, опубл. 14.12.2018, Бюл. №35.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ЖЕЛ	жизненная емкость легких
ИТ	индекс Тиффно
ЛТ	ларинготрахеостома
ЛТД	ларинготрахеальный дефект
МРТ	магнитно-резонансная томография
МСКТ	мультиспиральная компьютерная томография
ОФВ1	объем форсированного выдоха за 1-ю секунду
ФВД	функция внешнего дыхания
ФЖЕЛ	форсированная жизненная емкость легких
Ег-лазер	эрбиевый волоконный лазер
МН	mental health scale, шкала психического здоровья
VNI	voice handicap index, индекс нарушения голоса

Автор искренне благодарен за практическую помощь и поддержку в реализации научных идей и внедрении их в клиническую практику заведующему кафедры болезней уха, горла и носа Первого МГМУ им. И.М. Сеченова – профессору, д.м.н. Свистушкину В.М. и научному руководителю – д.м.н., профессору Старостиной С.В.

Автор выражает свою глубокую признательность сотрудникам лаборатории «Биофотоники» Института Фотонных Технологий Федерального государственного учреждения «Федеральный научно-исследовательский центр «Кристаллография и фотоника» РАН»: д.ф.-м.н., профессору Соболю Э.Н.; д.ф.-м.н. Баум О.И. и к.х.н. Александровской Ю.М. за неоценимый вклад и помощь в проведении экспериментальной и клинической части данной научной работы.

Также автор благодарен заведующему лаборатории экспериментальной патоморфологии Сеченовского университета д.м.н., профессору Шехтеру А.Б.; заведующему вивариумом Лузину А.В.; ветеринару Смирновой А.В.